HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024
Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: May, 26, 2026
Revised: August, 27, 2026
Available online: August, 31, 2026
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Efektivitas augmentasi farmakologis dan non farmakologis pada skizofrenia resisten terapi: *A narrative review*

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

Abstract

Background: Treatment-resistant schizophrenia (TRS) affects approximately 20–30% of patients with schizophrenia and is associated with poor prognosis, recurrent hospitalization, and increased suicide risk. TRS is linked to complex neurobiological mechanisms beyond dopaminergic dysfunction, including glutamatergic abnormalities and neuroinflammation.
Purpose: To review the definition, pathophysiology, and management strategies of TRS, particularly pharmacological and non-pharmacological augmentation approaches.
Method: A narrative review was conducted using literature from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, including original studies, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines related to TRS and augmentation therapy.
Discussion: Clozapine remains the gold-standard treatment for TRS, although a substantial proportion of patients show inadequate response. Pharmacological augmentation strategies such as lamotrigine, N-acetylcysteine, and memantine, as well as non-pharmacological interventions including electroconvulsive therapy (ECT) and cognitive remediation therapy, have demonstrated potential benefits in selected patients.
Conclusion: TRS is a complex and heterogeneous condition requiring individualized and multimodal treatment approaches. Optimization of clozapine and evidence-based augmentation strategies may improve clinical outcomes and quality of life in patients with TRS.

Keywords: Augmentation Therapy; Clozapine; Treatment-Resistant Schizophrenia.

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan gangguan psikotik kronis yang ditandai oleh gangguan persepsi, pikiran, emosi, dan perilaku, serta memberikan dampak besar terhadap fungsi sosial dan kualitas hidup pasien. Manifestasi klinisnya meliputi gejala positif, seperti waham dan halusinasi serta gejala negatif, seperti avolisi dan anhedonia, serta gangguan kognitif yang menetap. Meskipun terapi antipsikotik menjadi pilar utama tatalaksana, sebagian pasien tidak menunjukkan respons yang adekuat terhadap pengobatan standar (Howes et al., 2017).

Sekitar 20–30% pasien skizofrenia mengalami *treatment-resistant schizophrenia* (TRS), yaitu kondisi ketika gejala tetap menetap meskipun telah mendapatkan terapi antipsikotik yang adekuat. TRS berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk, peningkatan angka rawat inap, serta tingginya risiko bunuh diri. Sebelum diagnosis TRS ditegakkan, penting untuk menyingkirkan *pseudo-resistance,* seperti ketidakpatuhan minum obat, dosis yang tidak adekuat, atau adanya komorbiditas penggunaan zat (Smart et al., 2021).

TRS saat ini dipahami sebagai kondisi yang kompleks dan heterogen dengan mekanisme patofisiologi yang berbeda dari skizofrenia responsif terapi. Selain disregulasi dopamin, berbagai penelitian menunjukkan keterlibatan sistem glutamat, neuroinflamasi, dan stres oksidatif dalam terjadinya

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

resistensi terapi. Hal ini menjelaskan mengapa sebagian pasien tidak memberikan respons optimal terhadap antipsikotik konvensional yang terutama bekerja pada jalur dopaminergik (Kane et al., 2019).

Clozapine merupakan terapi yang paling efektif dan direkomendasikan sebagai lini utama pada TRS setelah kegagalan dua antipsikotik adekuat. Namun, penggunaan *clozapine* sering mengalami keterlambatan dan memerlukan monitoring ketat karena risiko efek samping serius. (Howes et al., 2017) Selain itu, sebagian pasien tetap tidak responsif terhadap *clozapine* sehingga berkembang konsep *ultra-treatment resistant schizophrenia* (URS) (Kane et al., 2019). Oleh karena itu, berbagai strategi augmentasi farmakologis dan nonfarmakologis terus dikembangkan untuk meningkatkan *outcome* klinis pasien skizofrenia resisten terapi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *narrative review* untuk membahas berbagai strategi augmentasi farmakologis dan nonfarmakologis pada *treatment-resistant schizophrenia* (TRS). Pencarian literatur dilakukan secara elektronik melalui database PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci seperti “treatment-resistant schizophrenia”, “clozapine”, “augmentation therapy”, “pharamcological”, dan “non-pharmacological intervention” dengan kombinasi operator Boolean (AND/OR).

Literatur yang digunakan meliputi artikel penelitian asli, *randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis*, dan *guideline* internasional yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia. Artikel dipilih berdasarkan relevansi dengan topik pembahasan, khususnya mengenai definisi, patofisiologi, tata laksana *clozapine,* serta strategi augmentasi pada TRS. Artikel yang tidak relevan, duplikasi, atau tidak tersedia dalam teks lengkap dieksklusi dari tinjauan ini.

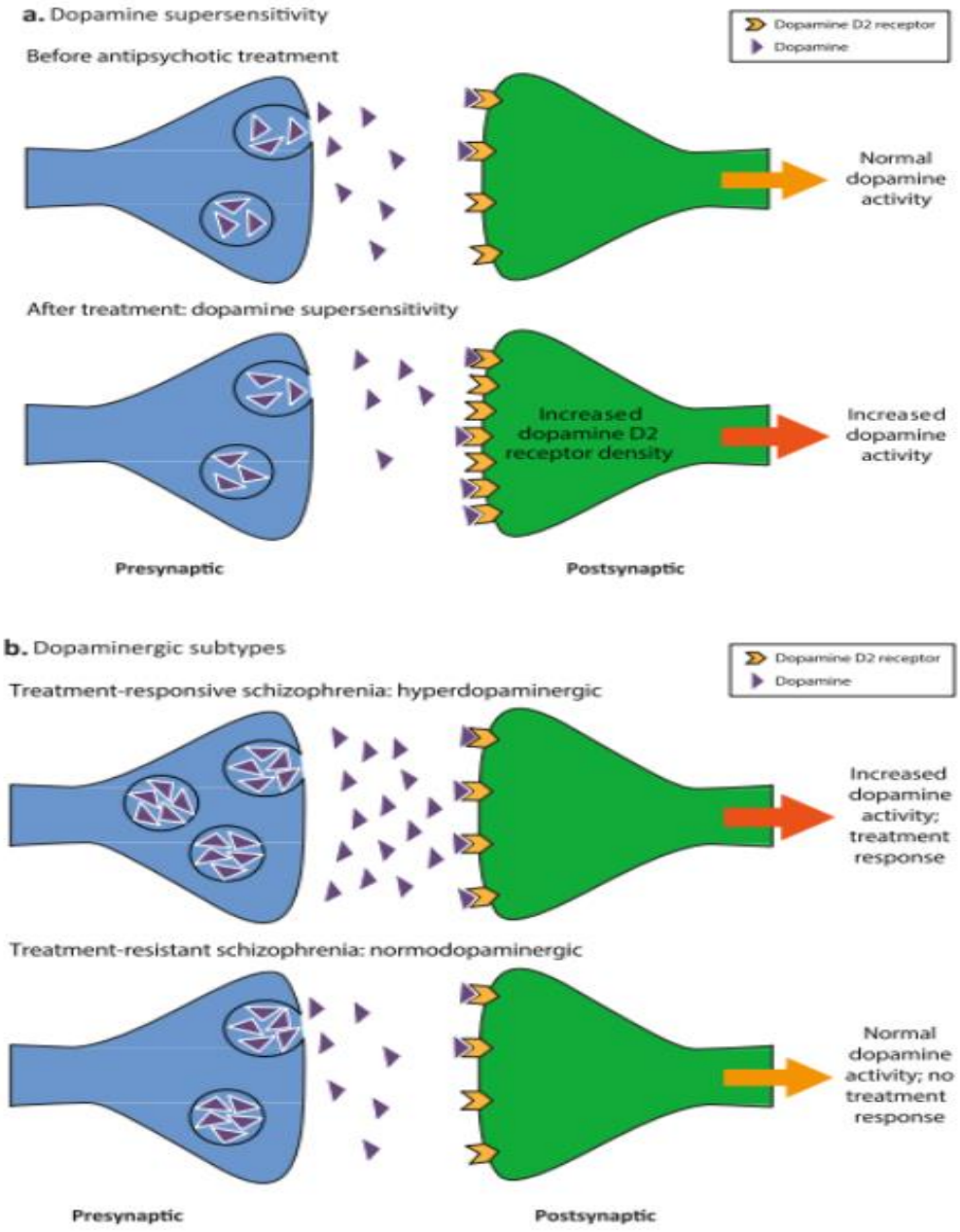
Proses seleksi dilakukan melalui penilaian judul, abstrak, dan telaah teks lengkap. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara naratif berdasarkan tema utama, meliputi definisi dan epidemiologi TRS, patofisiologi, tata laksana clozapine, serta strategi augmentasi farmakologis dan nonfarmakologis.

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

HASIL



Gambar Jalur dopaminergik untuk resistensi pengobatan. (a) Supersensitivitas dopamin dan (b) subtipe dopaminergic

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

PEMBAHASAN

Definisi dan Epidemiologi Skizofrenia Resisten Terapi

Dalam praktik psikiatri modern, tidak semua pasien skizofrenia memberikan respons yang adekuat terhadap terapi antipsikotik standar. Sekitar 20–30% pasien tetap mengalami gejala psikotik persisten meskipun telah mendapatkan pengobatan yang optimal, suatu kondisi yang dikenal sebagai *treatment-resistant schizophrenia* (TRS). Kondisi ini berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk, peningkatan angka rawat inap, gangguan fungsi sosial yang lebih berat, serta peningkatan risiko bunuh diri (Howes et al., 2017).

Konsensus terbaru dari *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) mendefinisikan TRS sebagai kegagalan mencapai respons klinis bermakna setelah penggunaan minimal dua antipsikotik yang berbeda dengan dosis, durasi, dan kepatuhan yang adekuat. Umumnya, terapi diberikan dalam dosis terapeutik setara ≥600 mg *chlorpromazine* per hari selama minimal enam minggu. Selain itu, gejala psikotik seperti waham dan halusinasi harus tetap menetap meskipun terapi optimal telah diberikan (Howes et al., 2017).

Dalam menegakkan diagnosis TRS, penting untuk memastikan bahwa pasien benar-benar mengalami resistensi terapi dan bukan pseudo-resistance. Pseudo-resistance merupakan kondisi ketika kegagalan terapi disebabkan oleh faktor lain, seperti ketidakpatuhan minum obat, dosis yang tidak adekuat, durasi terapi yang terlalu singkat, atau adanya komorbiditas penggunaan zat. Ketidakpatuhan sendiri merupakan penyebab tersering dan dapat dipengaruhi oleh efek samping obat, rendahnya insight, stigma, maupun faktor sosial ekonomi.(Howes et al., 2017; Siskind et al., 2017). Penggunaan cannabis dan zat stimulan juga diketahui dapat memperburuk gejala psikotik dan mengganggu respons terapi (Kane et al., 2019).

TRS saat ini dipahami sebagai kondisi yang lebih kompleks dibandingkan sekadar kegagalan farmakoterapi. Berbagai studi menunjukkan bahwa pada sebagian pasien TRS tidak ditemukan hiperaktivitas dopamin striatal yang khas pada skizofrenia responsif terapi. Hal ini mengindikasikan keterlibatan mekanisme lain seperti disregulasi glutamat, neuroinflamasi, stres oksidatif, serta faktor genetik dan lingkungan. Oleh karena itu, TRS dianggap sebagai subtipe biologis yang berbeda dan dapat muncul sejak awal perjalanan penyakit atau dikenal sebagai *early treatment resistance* (Howes et al., 2017).

Secara klinis, pasien TRS umumnya memiliki onset penyakit lebih dini, fungsi premorbid yang lebih buruk, serta gejala negatif dan gangguan kognitif yang lebih berat dibanding pasien yang responsif terapi. Selain itu, sebagian pasien tetap tidak menunjukkan perbaikan meskipun telah mendapatkan clozapine, yang kemudian dikategorikan sebagai *ultra-treatment resistant schizophrenia* (URS). Kondisi ini menunjukkan bahwa TRS merupakan masalah klinis yang heterogen dan memerlukan pendekatan diagnosis serta terapi yang komprehensif dan individual. (Howes et al., 2017).

Patofisiologi Skizofrenia Resisten Terapi

Pemahaman mengenai patofisiologi TRS telah berkembang secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, dengan pergeseran dari model dopaminergik tunggal menuju model multi-sistem. Pada skizofrenia umum, hiperaktivitas dopamin striatal merupakan mekanisme utama gejala positif. Namun, studi PET menunjukkan bahwa pada pasien TRS tidak ditemukan peningkatan dopamin yang signifikan, sehingga menjelaskan rendahnya efektivitas antagonis D2 pada kelompok ini (Lopes et al., 2024; McCutcheon et al., 2020).

Sebaliknya, sistem glutamatergik tampaknya memainkan peran yang lebih dominan. Meta-analisis terbaru menunjukkan peningkatan kadar glutamat di korteks prefrontal dan hippocampus pada pasien skizofrenia, khususnya pada kelompok TRS. Disregulasi glutamat ini dapat menyebabkan eksitotoksisitas, gangguan plastisitas sinaptik, serta disfungsi kognitif (Wold et al., 2024).

Selain itu, neuroinflamasi juga berperan penting dalam patofisiologi TRS. Aktivasi mikroglia dan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-α dapat memengaruhi fungsi sinaptik dan neurotransmisi. Interaksi antara inflamasi dan glutamat menciptakan lingkaran patologis yang memperburuk disfungsi neuronal (Merritt et al., 2023; Speers & Bilkey, 2025).

Studi neuroimaging fungsional menunjukkan adanya disrupsi pada jaringan otak besar, seperti *default mode network* (DMN), *salience network* (SN),

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

dan *central executive network* (CEN). Gangguan konektivitas ini berkaitan dengan disorganisasi pikir, gangguan atribusi makna, dan defisit kognitif (Speers & Bilkey, 2025; Zhang et al., 2025).

Tatalaksana Skizofrenia Resisten Terapi

Clozapine merupakan satu-satunya antipsikotik yang secara konsisten menunjukkan efektivitas superior pada pasien dengan *treatment-resistant schizophrenia* (TRS) dan direkomendasikan sebagai terapi lini utama setelah kegagalan dua antipsikotik adekuat. Keunggulan *clozapine* tidak hanya terbatas pada kontrol gejala positif, tetapi juga mencakup penurunan risiko bunuh diri, agresivitas, serta perbaikan fungsi global (Chakrabarti, 2021).

Berbeda dengan antipsikotik lain yang terutama bekerja melalui antagonisme reseptor dopamin D2, *clozapine* memiliki profil farmakodinamik yang kompleks dan multimodal. Clozapine menunjukkan afinitas yang relatif rendah terhadap reseptor D2, namun memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D4, serotonin (5-HT2A/2C), histamin (H1), muskarinik, serta reseptor adrenergik. Mekanisme ini menghasilkan efek antipsikotik tanpa menyebabkan blokade dopamin yang berlebihan pada jalur nigrostriatal, sehingga risiko efek samping ekstrapiramidal relatif rendah (Chakrabarti, 2021; National Institute for Health and Care Excellence, 2024).

Selain itu, *clozapine* juga memodulasi sistem glutamatergik, yang diduga berperan penting dalam efektivitasnya pada TRS. Studi menunjukkan bahwa *clozapine* dapat meningkatkan fungsi reseptor NMDA secara tidak langsung melalui modulasi interneuron GABAergik, sehingga membantu mengembalikan keseimbangan eksitasi–inhibisi di korteks (Cahaya et al., 2022). *Clozapine* juga memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan, termasuk penurunan sitokin proinflamasi dan peningkatan kadar *glutathione*. Efek ini relevan dalam konteks patofisiologi TRS yang melibatkan neuroinflamasi dan stres oksidatif.

Dengan demikian, efektivitas *clozapine* kemungkinan berasal dari kemampuannya menargetkan berbagai jalur patofisiologi secara simultan, tidak terbatas pada sistem dopamin saja (Yada et al., 2015). Indikasi utama *clozapine* meliputi skizofrenia resisten terapi (TRS), skizofrenia dengan risiko bunuh diri tinggi, agresivitas persisten pada skizofrenia, dan intoleransi terhadap antipsikotik lain. Guideline internasional (NICE, APA, TRRIP) secara konsisten merekomendasikan clozapine setelah kegagalan dua antipsikotik yang adekuat (Howes et al., 2017; National Institute for Health and Care Excellence, 2024).

Strategi Augmentasi Skizofrenia Resisten Terapi

Meskipun clozapine merupakan terapi paling efektif untuk TRS, sekitar 40–60% pasien tidak mencapai respons yang memadai terhadap clozapine, suatu kondisi yang sering disebut sebagai *clozapine-resistant schizophrenia* atau *ultra-treatment resistant schizophrenia*. Kondisi ini menjadi tantangan klinis yang signifikan karena pilihan terapi yang tersedia terbatas dan bukti ilmiah masih berkembang (Citrawati & Candra, 2025).

Dalam konteks ini, strategi augmentasi menjadi pendekatan yang penting, dengan tujuan meningkatkan efektivitas clozapine melalui penargetan mekanisme patofisiologi tambahan seperti disregulasi glutamat, stres oksidatif, dan neuroinflamasi (Zulaikha & Furqani, 2024).

Pendekatan augmentasi harus dilakukan secara rasional dan berbasis bukti, dengan mempertimbangkan beberapa prinsip utama: *Clozapine* harus telah dioptimalkan terlebih dahulu (dosis adekuat dan kadar plasma ≥350 ng/mL); Durasi terapi *clozapine* minimal 8–12 minggu sebelum dinilai gagal; Evaluasi kepatuhan dan faktor farmakokinetik; Pilihan augmentasi disesuaikan dengan profil gejala dominan. Pendekatan ini penting untuk menghindari penggunaan terapi tambahan yang tidak perlu atau tidak efektif (National Institute for Health and Care Excellence, 2024).

Strategi Farmakologis

Penggunaan kombinasi *clozapine* dengan antipsikotik lain merupakan strategi yang cukup sering digunakan dalam praktik klinis, meskipun bukti ilmiahnya masih terbatas. Beberapa antipsikotik yang sering digunakan sebagai augmentasi *aripiprazole, risperidone,* dan *amisulpride*. Meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat memberikan perbaikan kecil hingga moderat, terutama pada gejala positif residual, meskipun hasilnya tidak konsisten. *Aripiprazole* memiliki keunggulan tambahan karena dapat memperbaiki efek samping metabolik clozapine melalui mekanisme parsial agonis dopamin (National Institute for Health and Care Excellence, 2024).

Lamotrigine merupakan salah satu agen augmentasi yang paling banyak diteliti pada TRS.

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

Obat ini bekerja dengan menghambat pelepasan glutamat, sehingga relevan dengan hipotesis glutamatergik pada TRS. Meta-analisis menunjukkan bahwa lamotrigine dapat memberikan perbaikan signifikan pada gejala positif dan negatif pada pasien dengan respons parsial terhadap *clozapine*. Namun, penggunaan *lamotrigine* memerlukan titrasi lambat untuk menghindari risiko efek samping serius seperti *Stevens-Johnson syndrome* (Kane et al., 2019).

N-*Acetylcysteine* (NAC) merupakan prekursor *glutathione* yang berperan sebagai antioksidan utama di otak. Dalam konteks TRS, NAC bekerja melalui beberapa mekanisme, yaitu meningkatkan kadar *glutathione,* mengurangi stres oksidatif, dan memodulasi pelepasan *glutamate.* Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa NAC sebagai terapi tambahan dapat memperbaiki gejala negatif dan fungsi global, meskipun efek terhadap gejala positif relatif terbatas. NAC memiliki profil keamanan yang baik, sehingga sering dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan (Kane et al., 2019).

Agen antiinflamasi mengacu pada peran neuroinflamasi dalam TRS, beberapa agen antiinflamasi telah diteliti sebagai terapi augmentasi, termasuk *minocycline* dan *celecoxib*. Beberapa studi menunjukkan perbaikan gejala negatif dan kognitif, namun hasilnya masih inkonsisten dan belum menjadi standar terapi (Kane et al., 2019). *Mood Stabilizer* seperti *valproate* dan *lithium* kadang digunakan sebagai augmentasi, terutama pada pasien dengan agitasi, gejala afektif, dan perilaku agresif. Namun, bukti efektivitas terhadap gejala inti TRS masih terbatas (Kane et al., 2019).

Studi *randomized controlled trial* menunjukkan, bahwa augmentasi *clozapine* dengan *dextromethorphan* 30 mg/hari selama 12 minggu memberikan penurunan skor PANSS yang signifikan dibandingkan *placebo*, sehingga dinilai efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien TRS (Hegde et al., 2026). Selain itu, *network meta-analysis* juga menemukan, bahwa *mirtazapine* dan *memantine* merupakan agen augmentasi yang paling efektif pada pasien non-responder terhadap *clozapine,* dengan perbaikan bermakna pada skor PANSS dan BPRS (Mishra et al., 2024). Temuan serupa juga dilaporkan, bahwa *mirtazapine* dan *memantine* menempati peringkat tertinggi dalam perbaikan gejala global pada *clozapine-resistant schizophrenia* (CRS) (Yeh et al., 2023).

Strategi Nonfarmakologis

Electroconvulsive Therapy (ECT) merupakan salah satu intervensi non-farmakologis dengan bukti paling kuat pada TRS, terutama pada pasien dengan gejala berat, katatonia, dan risiko bunuh diri tinggi. Kombinasi *clozapine* dan ECT telah menunjukkan efektivitas yang signifikan dalam berbagai studi dengan perbaikan gejala positif dan negatif. Mekanisme kerja ECT melibatkan modulasi neurotransmitter, peningkatan plastisitas sinaptik, efek neurotropik (McCutcheon et al., 2020).

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) merupakan teknik neuromodulasi non-invasif yang menargetkan korteks prefrontal. Beberapa studi menunjukkan perbaikan gejala negatif dan efek moderat pada fungsi kognitif. Namun, bukti masih terbatas dan belum menjadi terapi standar pada TRS (McCutcheon et al., 2020).

Cognitive remediation therapy bertujuan memperbaiki defisit kognitif yang sering ditemukan pada TRS. Manfaat dari terapi ini adalah peningkatan fungsi eksekutif dan perbaikan fungsi sosial. Pendekatan ini penting karena defisit kognitif sering kali menjadi determinan utama disabilitas jangka panjang (Cahaya et al., 2022; Keepers et al., 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2024).

SIMPULAN

Skizofrenia resisten terapi/*treatment-resistant schizophrenia* (TRS) merupakan kondisi kompleks yang ditandai oleh kegagalan respons terhadap minimal dua antipsikotik adekuat dan melibatkan mekanisme neurobiologis yang lebih luas, seperti disregulasi glutamat, neuroinflamasi, dan disfungsi jaringan otak. Diagnosis TRS memerlukan evaluasi menyeluruh untuk menyingkirkan *pseudo-resistance*, termasuk ketidakpatuhan terapi dan dosis yang tidak adekuat. Clozapine tetap menjadi gold standard dalam tata laksana TRS karena efektivitasnya yang superior, meskipun penggunaannya memerlukan monitoring ketat terhadap efek samping hematologis dan metabolik. Pada pasien yang tidak responsif terhadap clozapine, strategi augmentasi farmakologis maupun non-farmakologis, seperti *lamotrigine, N-acetylcysteine,* dan *electroconvulsive therapy* (ECT), dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan tambahan berbasis bukti untuk meningkatkan *outcome* klinis pasien.

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

SARAN

Berdasarkan tinjauan ini, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain *randomized controlled trial* (RCT) dan jumlah sampel yang lebih besar untuk memperkuat bukti terkait efektivitas berbagai strategi augmentasi farmakologis maupun nonfarmakologis pada *treatment-resistant schizophrenia* (TRS). Dalam praktik klinis, identifikasi dini TRS serta evaluasi menyeluruh terhadap faktor *pseudo-resistance*, seperti ketidakpatuhan terapi, dosis yang tidak adekuat, dan komorbiditas penggunaan zat sangat penting dilakukan sebelum menetapkan diagnosis resistensi terapi.

DAFTAR PUSTAKA

Cahaya, N., Kristina, S. A., Widayanti, A. W., & Green, J. (2022). Interventions to improve medication adherence in people with schizophrenia: a systematic review. *Patient preference and adherence*, 2431-2449.

Chakrabarti, S. (2021). Clozapine resistant schizophrenia: newer avenues of management. *World journal of psychiatry*, *11*(8), 429.

Citrawati, N. K., & Candra, D. G. (2025). Literature Review of Technology-Based Therapy for Schizophrenia Sufferers. *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (JKF)*, *7*(2), 177-181.

Hegde, N. C., Mishra, B. R., Mohapatra, D., Srinivasan, A., & Maiti, R. (2026). Augmentation of clozapine with dextromethorphan in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, group sequential adaptive design, controlled clinical trial. *Asian Journal of Psychiatry*, 104919.

Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., De Bartolomeis, A., Van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., & Correll, C. U. (2017). Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*, *174*(3), 216-229.

Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., Howes, O., Lindenmayer, J. P., Marder, S., & Correll, C. U. (2019). Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, *80*(2), 18com12123-18com12123.

Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., & (Systematic Review). (2020). The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *177*(9), 868-872.

Lopes, J. J., Carruthers, S. P., Meyer, D., Dean, B., & Rossell, S. L. (2024). Glutamatergic neurotransmission in schizophrenia: A systematic review and quantitative synthesis of proton magnetic resonance spectroscopy studies across schizophrenia spectrum disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *58*(11), 930-951.

McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*, *77*(2), 201-210.

Merritt, K., McCutcheon, R. A., Aleman, A., Ashley, S., Beck, K., & Block, W. (2023). Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis. *Molecular psychiatry*, *28*(5), 2039-2048.

Mishra, A., Maiti, R., Mishra, B. R., & Srinivasan, A. (2023). Augmentation strategies for partial or non-responders to clozapine in patients with schizophrenia: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *22*(2), 232.

National Institute for Health and Care Excellence. (2024). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline*. Diakses dari: www.nice.org.uk/guidance/cg178

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396

Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *62*(11), 772-777.

Smart, S. E., Kępińska, A. P., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2021). Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychological medicine*, *51*(1), 44-53.

Speers, L. J., & Bilkey, D. K. (2025). Inflammation in schizophrenia: the role of disordered oscillatory mechanisms. *Cells*, *14*(9), 650.

Wold, K. F., Kreis, I. V., Åsbø, G., Flaaten, C. B., Widing, L., Engen, M. J., & Melle, I. (2024). Long-term clinical recovery and treatment resistance in first-episode psychosis: a 10-year follow-up study. *Schizophrenia*, *10*(1), 69.

Yada, Y., Yoshimura, B., & Kishi, Y. (2015). Correlation between delay in initiating clozapine and symptomatic improvement. *Schizophrenia research*, *168*(1-2), 585-586.

Yeh, T. C., Correll, C. U., Yang, F. C., Chen, M. H., Tseng, P. T., Hsu, C. W., & Liang, C. S. (2023). Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian journal of psychiatry*, *79*, 103375.

Zhang, M. H., Zhang, J., Cai, H., Liu, Y., Han, T., Wang, Y. F., & Ji, X. (2025). Mapping aggressive behaviors and testosterone among schizophrenia patients in acute stage. *Schizophrenia*, *11*(1), 157.

Zulaikha, A., & Furqani, M. H. (2024). Pengobatan resistensi antipsikotik pada pasien skizofrenia. *Usada Nusantara: Jurnal Kesehatan Tradisional*, *2*(1), 151-161.

Fitri Tilawah*, Rina Hastuti Lubis

Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala
Korespondensi penulis: Fitri Tilawah. *Email: fitritilawah.ft@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3396