

12TH EDITION

DiPiro's Pharmacotherapy

A PATHOPHYSIOLOGIC APPROACH

Joseph T. DiPiro

Gary C. Yee

Stuart T. Haines

Thomas D. Nolin

Vicki L. Ellingrod

L. Michael Posey

Mc
Graw
Hill

SECTION 8 Neurologic Disorders 823

Section Editor: Vicki L. Ellingrod

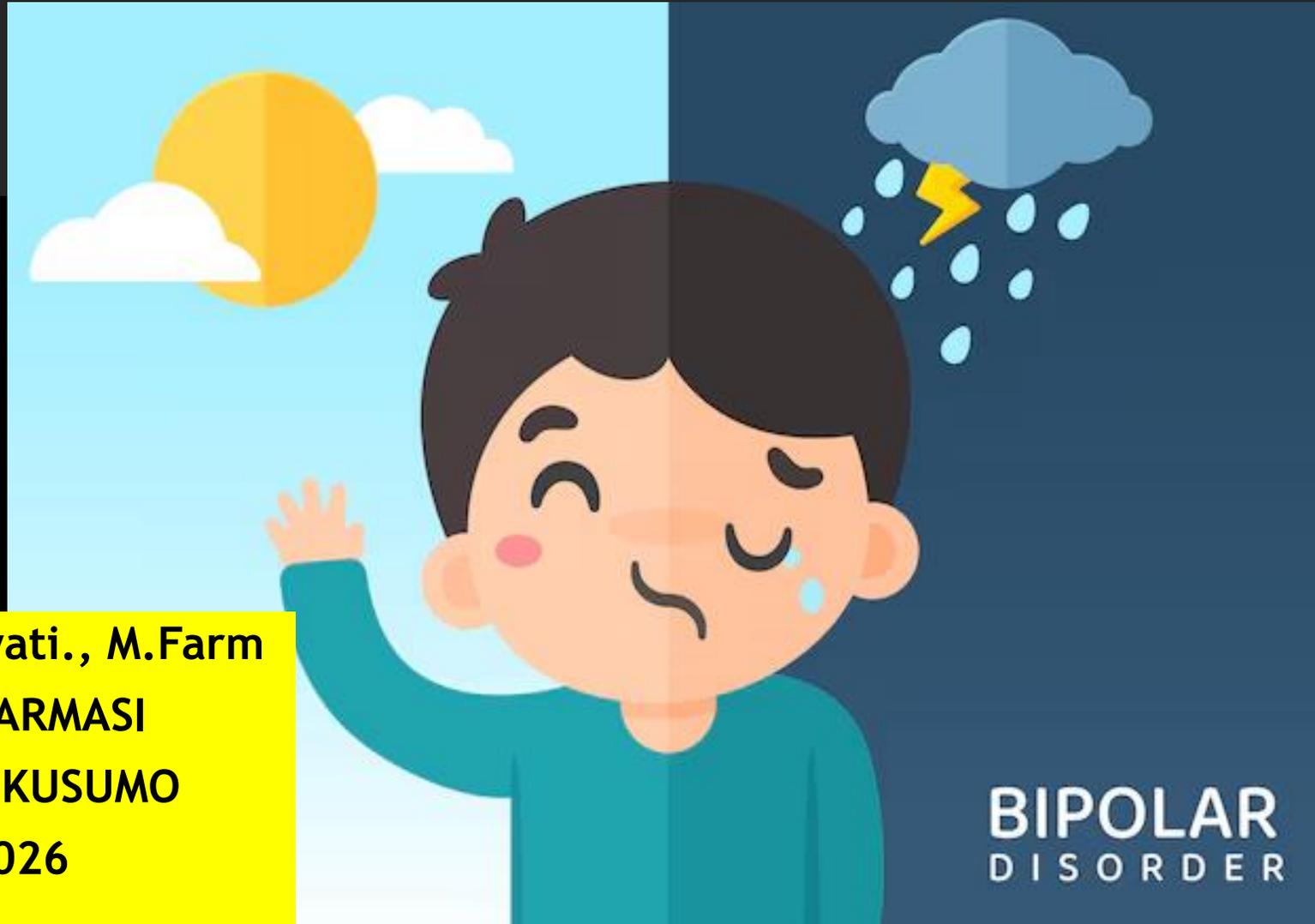
- e72. Evaluation of Neurological Illness..... 823
Melody Ryan and Stephen J. Ryan
73. Alzheimer Disease 825
Ericka L. Crouse, Kristin M. Zimmerman, Emily P. Peron, Lana J. Sargent, and Sarah E. Hobgood
74. Multiple Sclerosis 845
Jacquelyn L. Bainbridge, Augusto Miravelle, Pei Shieen Wong, Matthew J. Makelky Sr., and Sarah Rajkovic
75. Epilepsy 869
Viet-Huong V. Nguyen, Sunita Dergalust, and Edward Chang
76. Status Epilepticus 905
Elizabeth A. Hall, Stephanie J. Phelps, and James W. Wheless
77. Acute Management of the Brain Injury Patient .. 921
Bradley A. Boucher and G. Christopher Wood
78. Parkinson Disease..... 935
Jessa M. Koch, Khashayar Dashtipour, and Jack J. Chen
79. Pain Management 953
Christopher M. Herndon, Courtney M. Kominek, and Amanda M. Mullins
80. Headache Disorders..... 981
Kimberly B. Tallian and Natalie T. Heinrich

SECTION 9 Psychiatric Disorders 1001

Section Editor: Vicki L. Ellingrod

- e81. Evaluation of Psychiatric Illness 1001
Mark E. Schneiderhan, Leigh Anne Nelson, Jeffrey R. Bishop, and Steven J. Bauer
82. Attention Deficit Hyperactivity Disorder 1003
Danielle L. Stutzman, Julie A. Dopheide, and Steven Pliszka
- e83. Eating Disorders..... 1023
Steven C. Stoner, Valerie L. Ruehler, and Melissa C. Palmer
- e84. Introduction to Substance Use Disorders.. 1025
Jessica L. Moreno, Patrick Leffers, and Vicki L. Ellingrod
85. Substance Use Disorders I: Opioids, Cannabis, and Stimulants..... 1027
Patrick Leffers, Brittany N. Johnson, and Patrick Aaronson
86. Substance Use Disorders II: Alcohol, Nicotine, and Caffeine 1047
Lori H. Dupree and Robin Moorman Li
87. Schizophrenia 1073
M. Lynn Crismon, Tawny L. Smith, and Peter F. Buckley
88. Depressive Disorders..... 1107
Amy M. VandenBerg
89. Bipolar Disorder 1133
Jordan C. Haygood and Shannon J. Drayton
90. Generalized Anxiety Disorder, Panic Disorder, and Social Anxiety Disorder 1151
Sarah T. Melton and Cynthia K. Kirkwood
91. Posttraumatic Stress Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder..... 1173
Kristen N. Gardner, Jolene R. Bostwick, and Ericka L. Crouse
92. Sleep Disorders 1187
John M. Dopp and Bradley G. Phillips
- e93. Developmental Disabilities 1201
Steven R. Erickson

apt. Nova Ermawati., M.Farm
PRODI S1 FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO
2025/2026

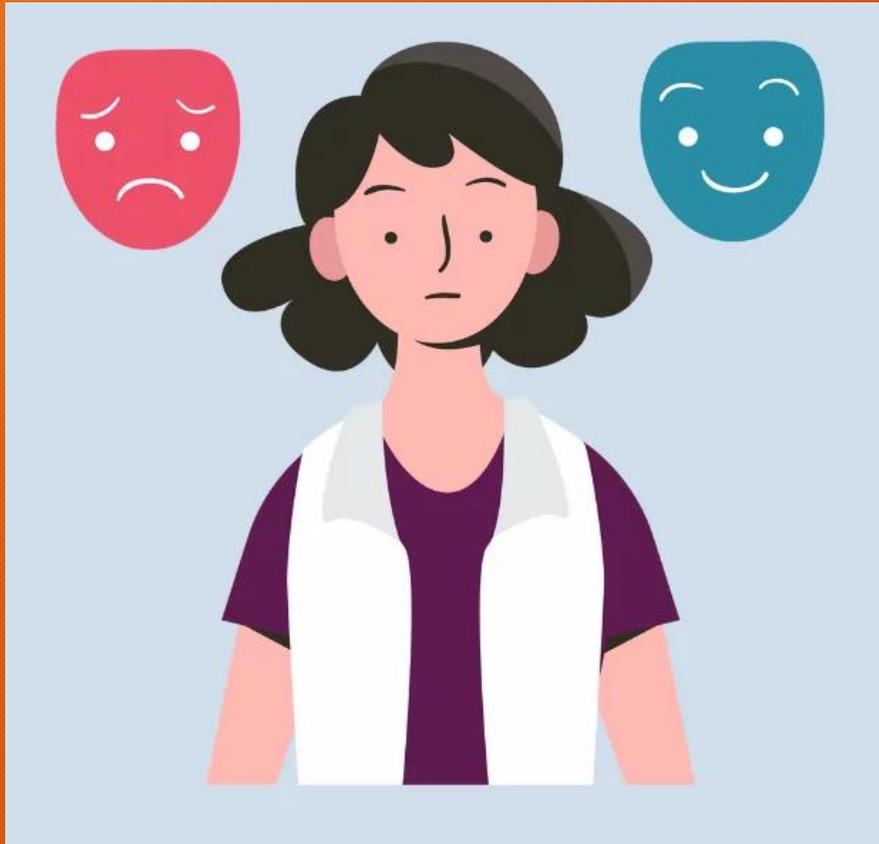


BIPOLAR
DISORDER

📖 Secara terminologi:

- Bi- → dua
- Polar → kutub/sisi
- Disorder → gangguan

📌 Jadi menurut terminologi medis, bipolar disorder adalah gangguan afektif (suasana hati) yang ditandai dengan episode manik/hipomanik bergantian dengan episode depresif.



Bipolar Disorder in Teens and Young Adults: Know the Signs

Bipolar disorder is a mental illness that causes unusual and extreme shifts in mood, marked by episodes of mania and depression. During these episodes, symptoms last for days or weeks at a time.

Common signs & symptoms of mania



- Showing intense happiness or silliness
- Having a very short temper or seeming extremely irritable
- Talking very fast or having racing thoughts
- Having an inflated sense of ability, knowledge, and power
- Doing reckless things that show poor judgment



Common signs & symptoms of depression



- Feeling very sad or hopeless
- Feeling lonely or isolating from others
- Eating too much or too little
- Having little energy and no interest in usual activities
- Sleeping too much

SYMPTOMS OF BIPOLAR DEPRESSIVE EPISODE



LOW MOOD



LACK OF INTEREST



**WEIGHT LOSS
OR GAIN**



**SLEEP
DISTURBANCES**



**PSYCHOMOTOR
RETARDATION OR
AGITATION**



**LACK OF
INTEREST**



**EXCESSIVE
GUILT**



**POOR
CONCENTRATION**



**RECURRENT
THOUGHTS OF
DEATH**

WHEN MANIC,
A PERSON WITH
BIPOLAR
DISORDER...

Becomes
overly
elated and
energetic



Becomes
more
irritable



Requires
less
sleep



Has racing
thoughts



Talks very
quickly



Makes many
grand plans



May believe
that he has
supernatural
powers, or a
special
mission



May
impulsively
engage in
potentially
dangerous
behaviour



Typical **Risky Behaviors** Observed During Bipolar Mania



Excessive Spending



Reckless Driving



Substance Abuse



Risky Sexual Behaviors



Gambling



Terminologi Medis Terkait Bipolar Disorder

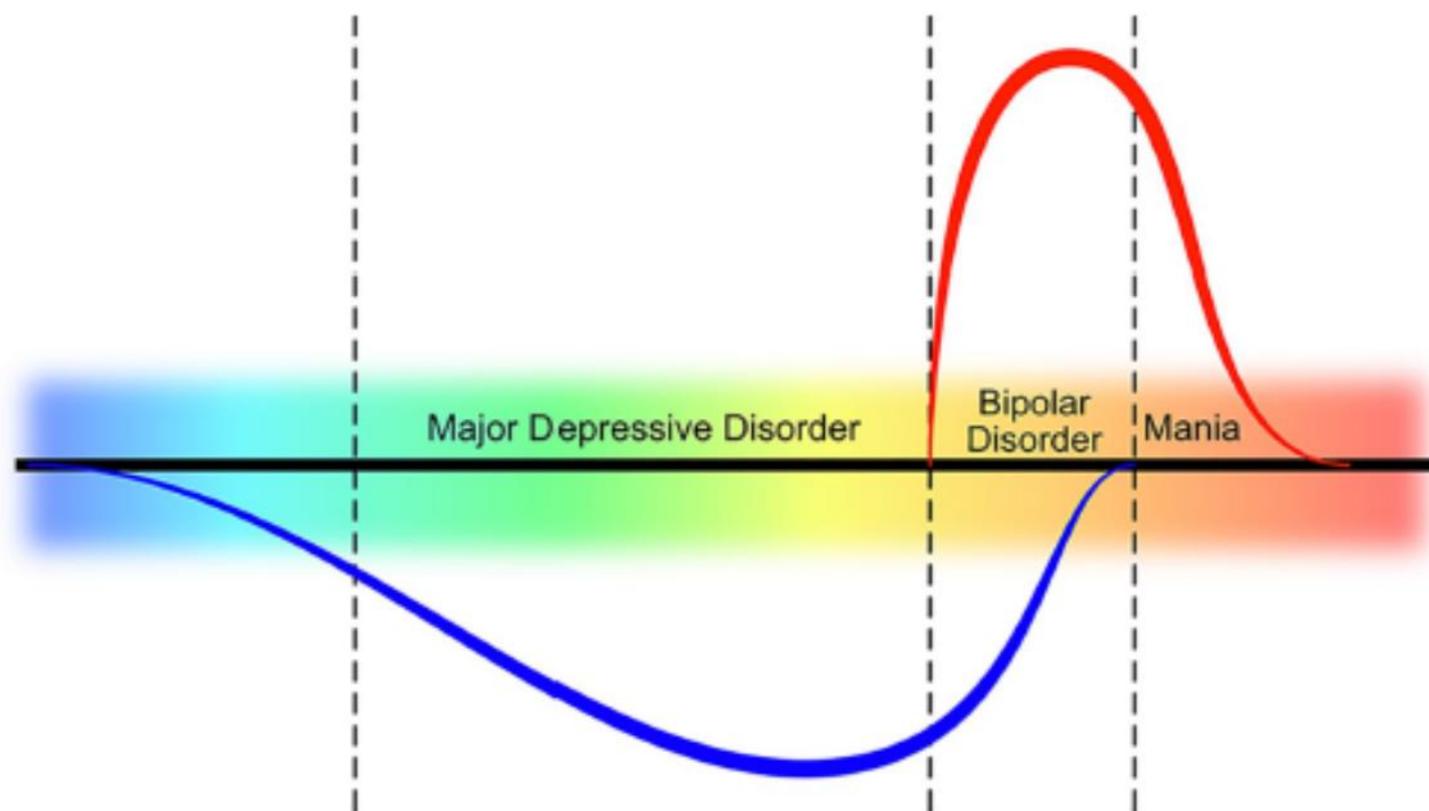
◆ Mania

- Dari bahasa Yunani *mania* = kegilaan, gairah berlebihan.
- **Definisi medis:**
Episode mood meningkat/iritabel abnormal ≥ 1 minggu, dengan energi meningkat, aktivitas berlebihan, bicara cepat, grandiositas, risiko perilaku impulsif, bisa sampai gangguan fungsi berat/dirawat inap.

◆ Hypomania

- *Hypo-* = di bawah / lebih ringan + *mania*.
- **Definisi medis:**
Episode mood meningkat/iritabel abnormal, tetapi **lebih ringan** dibanding mania.
 - Durasi ≥ 4 hari.
 - Tidak menyebabkan gangguan fungsi sosial/pekerjaan signifikan.
 - Tidak sampai perlu rawat inap

Figure 3. Spectrum of mood disorders.



In addition to individual symptoms being dimensional (varying severity), such as level of energy, ability to concentrate and feelings of pleasure, mood disorder diagnoses are also thought to exist on a spectrum. This ranges from mania through bipolar disorder to major depressive disorder. The schematic shows the various 'diagnostic categories' (shown within a colour spectrum band) and also shows the two syndromes, mania and depression. Of note, both mania and depression can be present uniquely giving rise to unipolar mania and unipolar depressive disorder but can also occur together (shown overlapping) to create bipolar disorder (Angst et al., 2019). Critically, the schematic suggests that there is no meaningful distinction between the depressive symptoms in major depressive disorder and those seen as part of bipolar disorder, namely 'bipolar depression' and to date, this appears to be a valid interpretation. Finally, the figure makes an important point regarding mania, which can occur on its own (though rare) and must be present in order to designate bipolar disorder.

CLINICAL PRESENTATION

Major Depressive Disorder^a

DSM-5 Criteria^b

At least 2-week period of either depressed mood or loss of interest or pleasure in normal activities, associated with at least five of the following symptoms:

- Depressed, sad mood in adults, can be irritable mood in children
- Decreased interest and pleasure in normal activities
- Decreased or increased appetite, weight loss or weight gain
- Insomnia or hypersomnia
- Psychomotor retardation or agitation
- Decreased energy or fatigue
- Feelings of excessive guilt or worthlessness
- Impaired concentration or indecisiveness
- Recurrent thoughts of death, suicidal thoughts, or attempts

Mania^a

DSM-5 Criteria^b

At least 1-week period of abnormally and persistently elevated mood (eg, expansive or irritable) and energy,

associated with at least three of the following symptoms (four if the mood is only irritable):

- Inflated self-esteem (grandiosity)
- Decreased need for sleep
- Increased talking (pressure of speech)
- Racing thoughts (flight of ideas)
- Distractibility (poor attention)
- Increased goal-directed activity (socially, at work, or sexually) or psychomotor agitation
- Excessive involvement in activities that are pleasurable but have a high risk for serious consequences (buying sprees, sexual indiscretions, poor judgment in business ventures)

Hypomania^a

DSM-5 Criteria^b

At least 4 days of abnormally and persistently elevated mood (eg, expansive or irritable) and energy, associated with at least three of the following symptoms listed under Mania above (four if the mood is only irritable)

^aImpairment in social or occupational functioning; may include need for hospitalization because of potential self-harm, harm to others, or psychotic symptoms.

^bThe disorder is not caused by a medical condition (eg, hypothyroidism) or substance-induced disorder (eg, antidepressant treatment, other medications), or a substance use disorder. Numerous specifiers are available to further characterize episodes (eg, with mixed features, with anxious distress, with rapid cycling, with melancholic features).

Data from Reference 1.

Aspek	Major Depressive Episode	Mania	Hypomania
Durasi minimal	≥ 2 minggu	≥ 1 minggu (atau perlu rawat inap segera)	≥ 4 hari
Mood utama	Depresi / kehilangan minat (anhedonia)	Mood meningkat / ekspansif / iritabel	Mood meningkat / ekspansif / iritabel
Gejala kunci	<ul style="list-style-type: none"> - Nafsu makan / berat badan berubah - Gangguan tidur - Agitasi / retardasi psikomotor - Lelah / kurang energi - Perasaan tidak berharga / rasa bersalah - Konsentrasi menurun - Pikiran bunuh diri 	<ul style="list-style-type: none"> - Self-esteem meningkat (grandiositas) - Butuh tidur berkurang - Bicara meningkat (pressure of speech) - Flight of ideas - Distraktibilitas - Aktivitas terarah meningkat / agitasi psikomotor - Aktivitas berisiko berlebihan 	Sama seperti mania (≥3 gejala, atau ≥4 jika mood iritabel)
Jumlah gejala	≥ 5 gejala dari daftar DSM-5	≥ 3 gejala (≥4 bila mood hanya iritabel)	≥ 3 gejala (≥4 bila mood hanya iritabel)
Tingkat keparahan	Menyebabkan distress/impairment signifikan	Gangguan fungsi sosial/kerja berat; mungkin perlu rawat inap; bisa ada psikotik	Tidak menyebabkan gangguan fungsi berat; tidak ada psikotik
Risiko psikotik	Bisa muncul (depresi berat dengan gejala psikotik)	Bisa ada gejala psikotik	Tidak ada gejala psikotik

Terminologi Medis Terkait Bipolar Disorder

◆ Cyclothymia / Cyclothymic Disorder

- Dari *kyklos* (lingkaran) + *thymos* (mood/perasaan).
- **Definisi medis:**
Gangguan mood kronis, dengan fluktuasi **gejala hipomanik ringan** dan **gejala depresif ringan**, berlangsung ≥ 2 tahun (≥ 1 tahun pada anak/remaja).
 - Tidak pernah mencapai kriteria penuh mania/hipomania/depresi mayor.

◆ Rapid Cycling

- *Rapid* = cepat, *cycling* = siklus/pergantian.
- **Definisi medis:**
Kondisi bila pasien mengalami ≥ 4 **episode mood** (mania, hipomania, atau **depresi mayor**) dalam 12 bulan terakhir.
 - Lebih sulit diobati.
 - Sering terkait dengan prognosis buruk.

Terminologi Medis Terkait Bipolar Disorder

◆ Mixed Features (Mixed Episode)

- **Definisi medis:**

Episode mood di mana **gejala mania/hipomania dan depresi hadir bersamaan** atau dalam waktu berdekatan.

- Contoh: pasien sangat energik tapi merasa putus asa & punya ide bunuh diri.

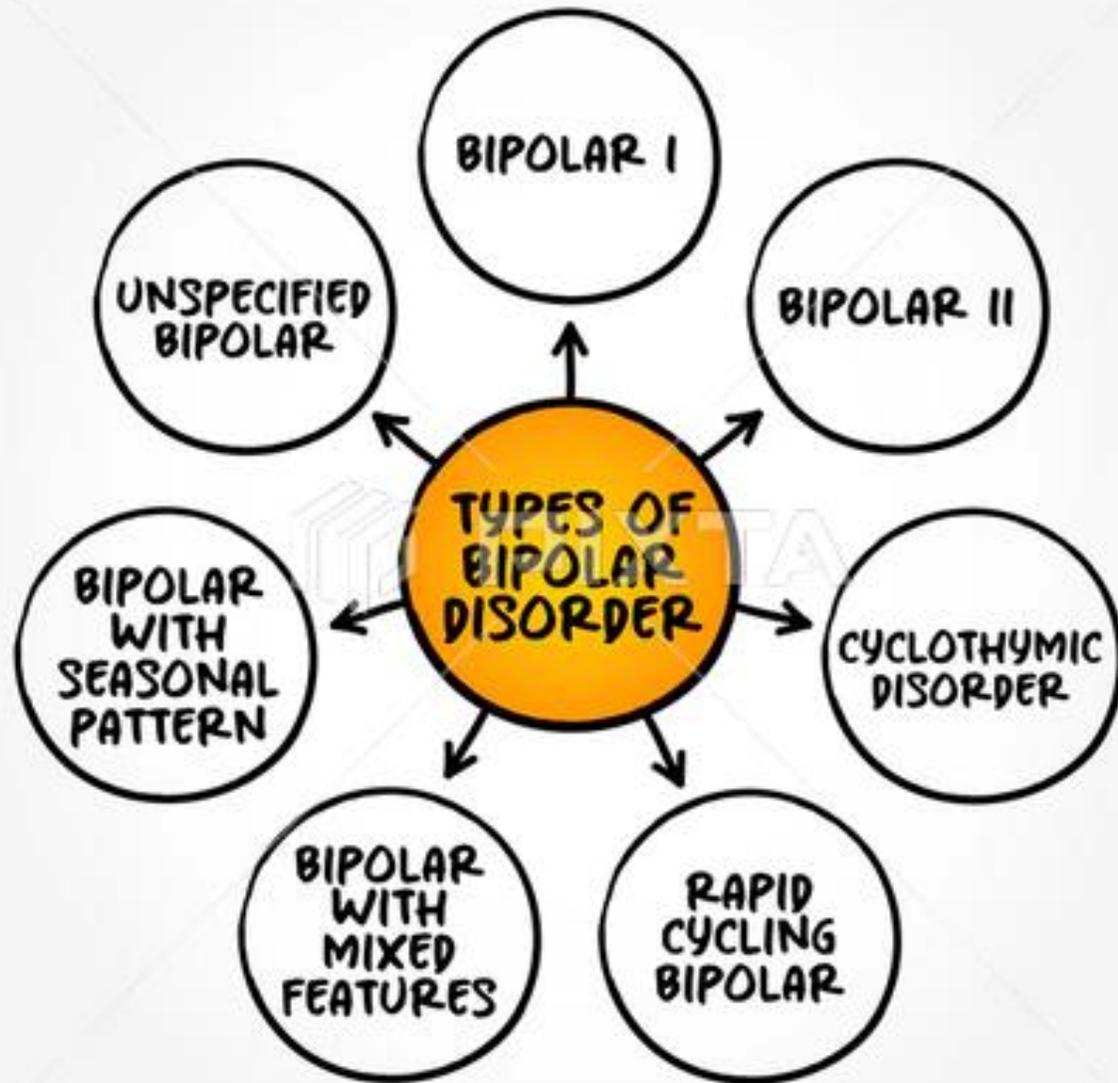
◆ Euthymia

- *Eu-* = baik, normal + *thymos* = mood/perasaan.

- **Definisi medis:**

Periode ketika mood pasien **stabil/normal**, tidak ada gejala mania, hipomania, atau depresi.

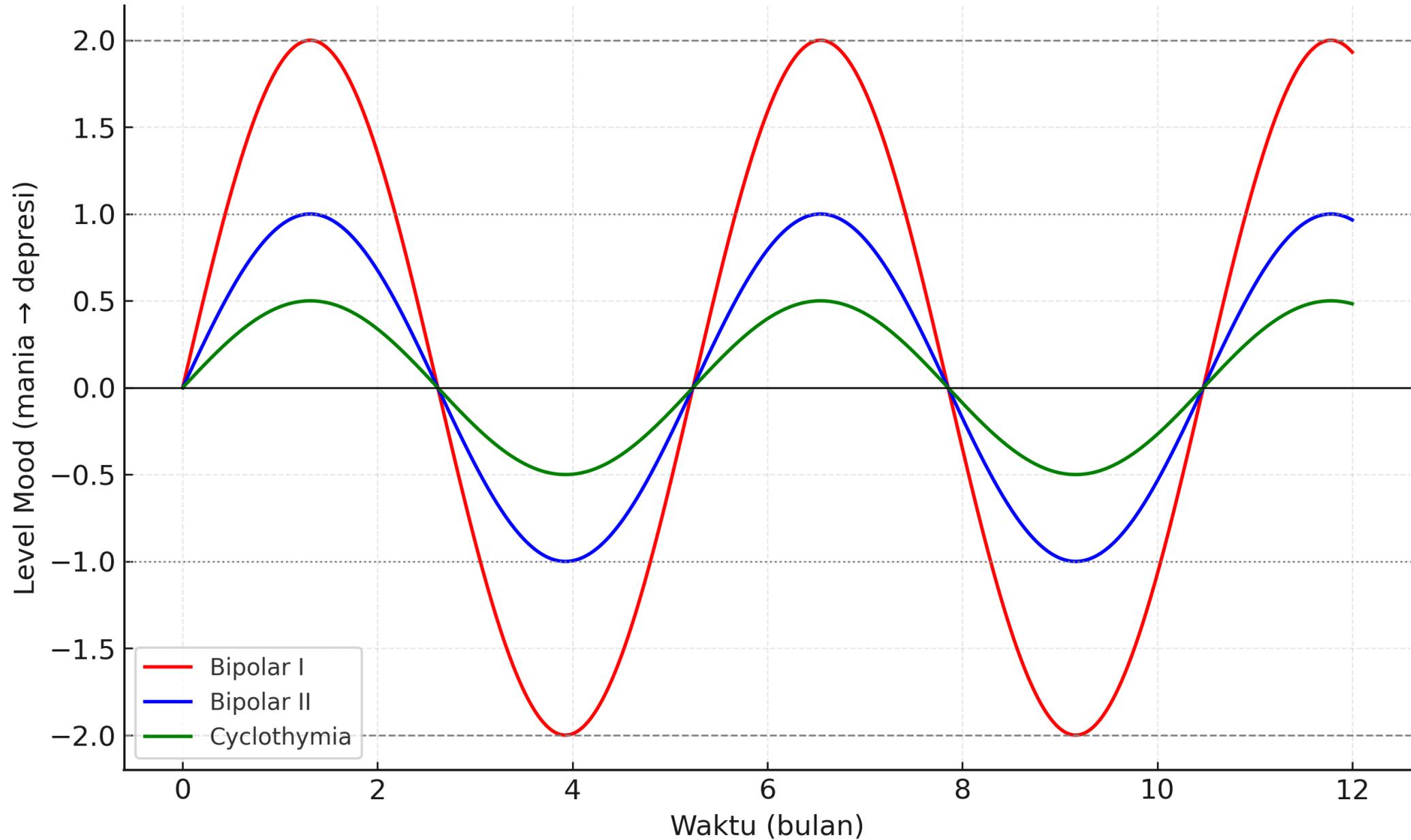
- Biasanya dicapai dengan terapi pemeliharaan.



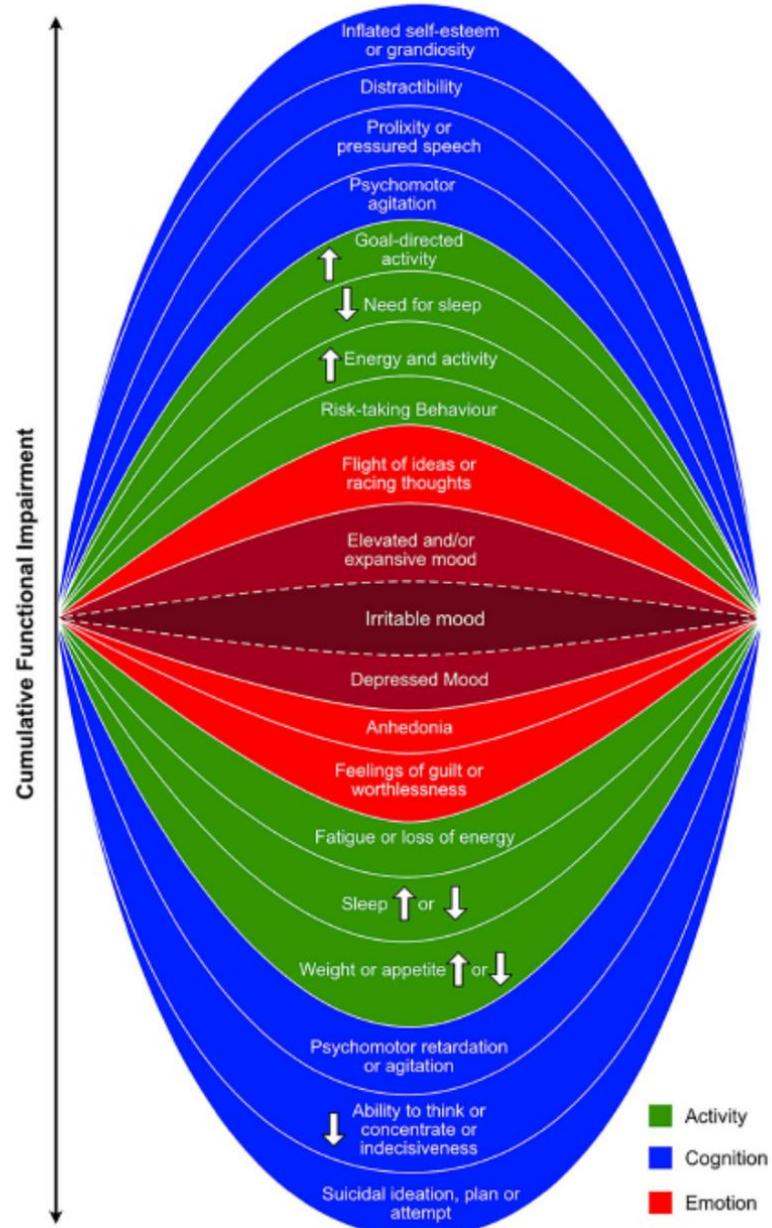
Klasifikasi DSM-5

- **Bipolar I:** ≥ 1 episode mania (\pm depresi mayor)
- **Bipolar II:** hipomania + depresi mayor, tanpa mania penuh
- **Cyclothymic disorder:** ≥ 2 tahun gejala hipomanik & depresi ringan

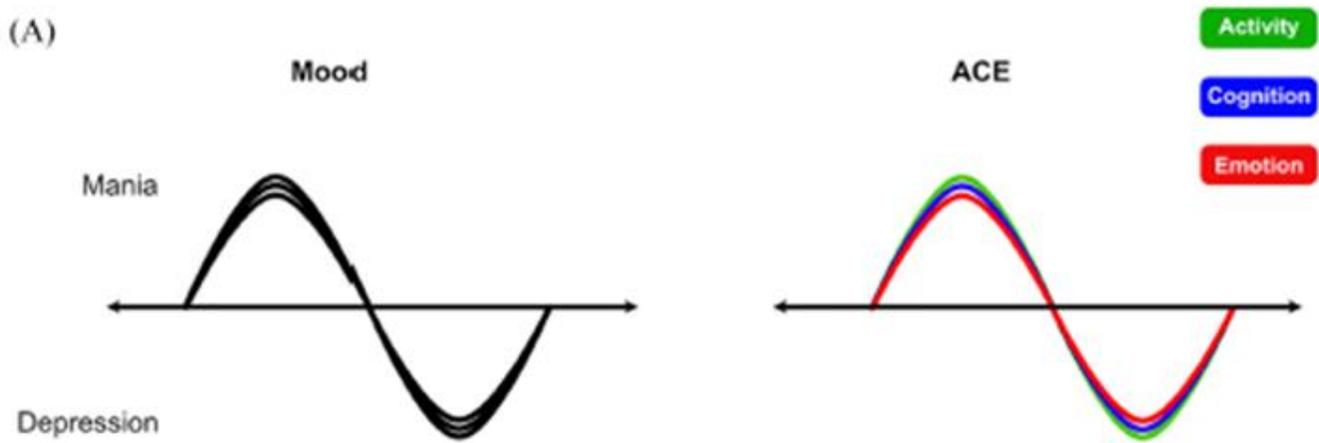
Perbandingan Fluktuasi Mood: Bipolar I, Bipolar II, Cyclothymia (ilustrasi)



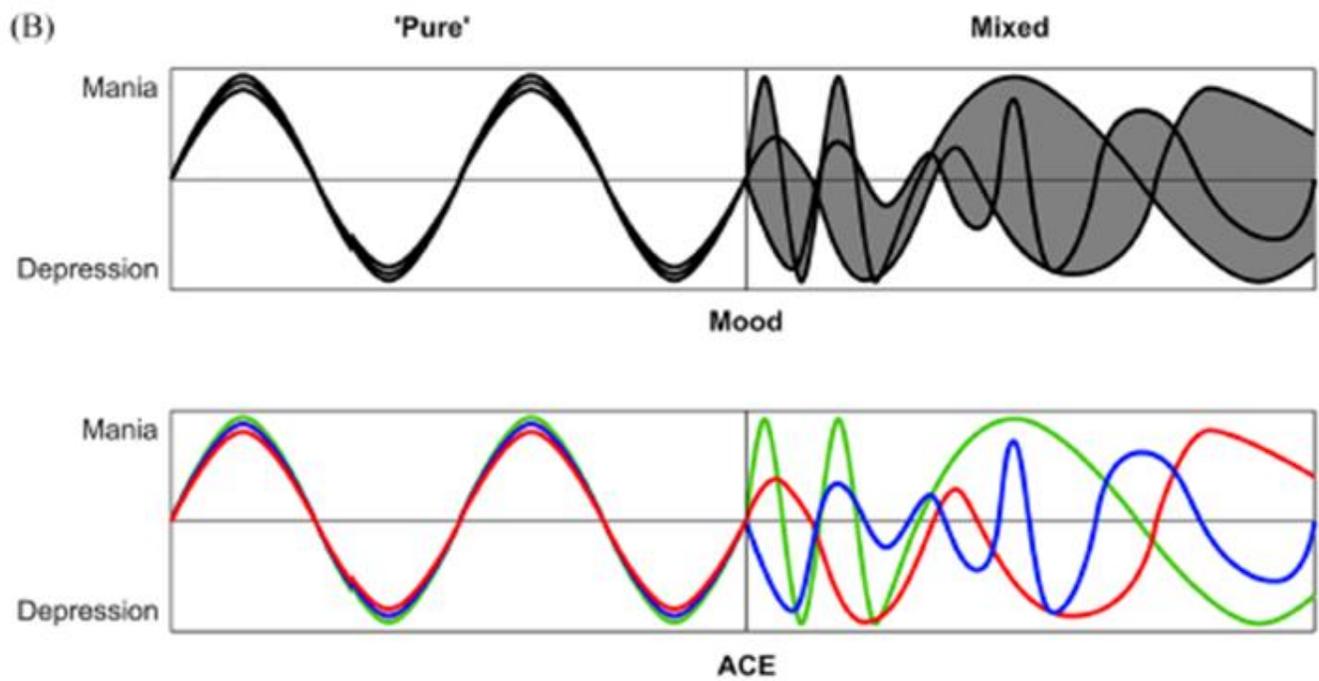
Symptoms of depression and mania according to DSM-5.

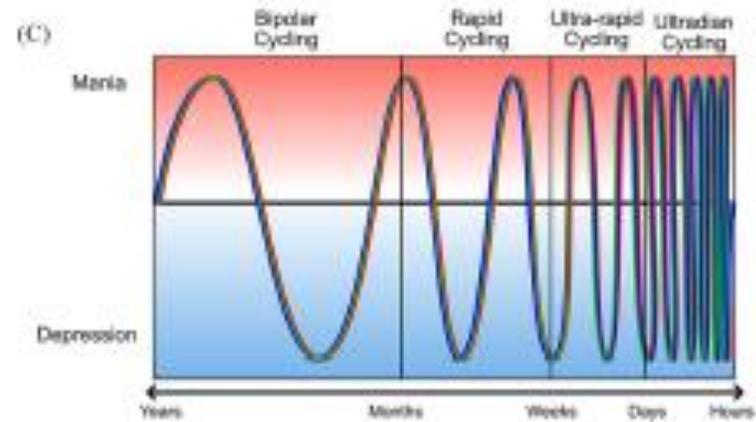
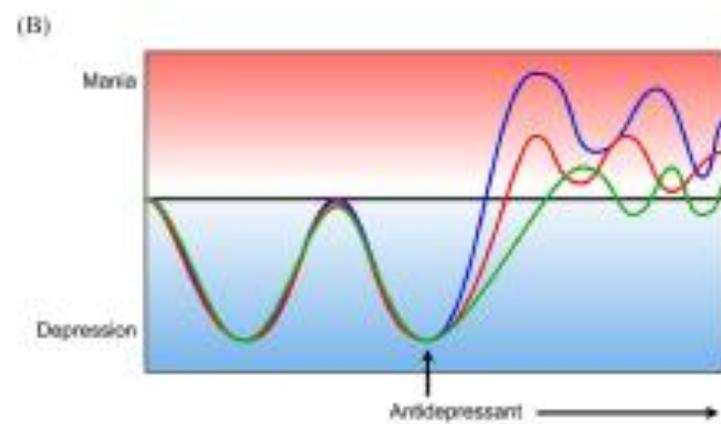
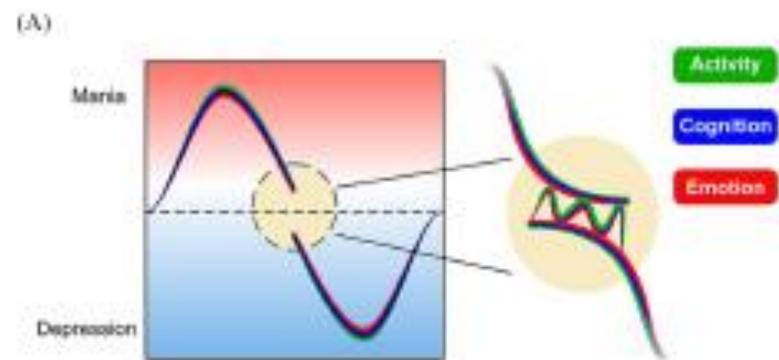


(A)

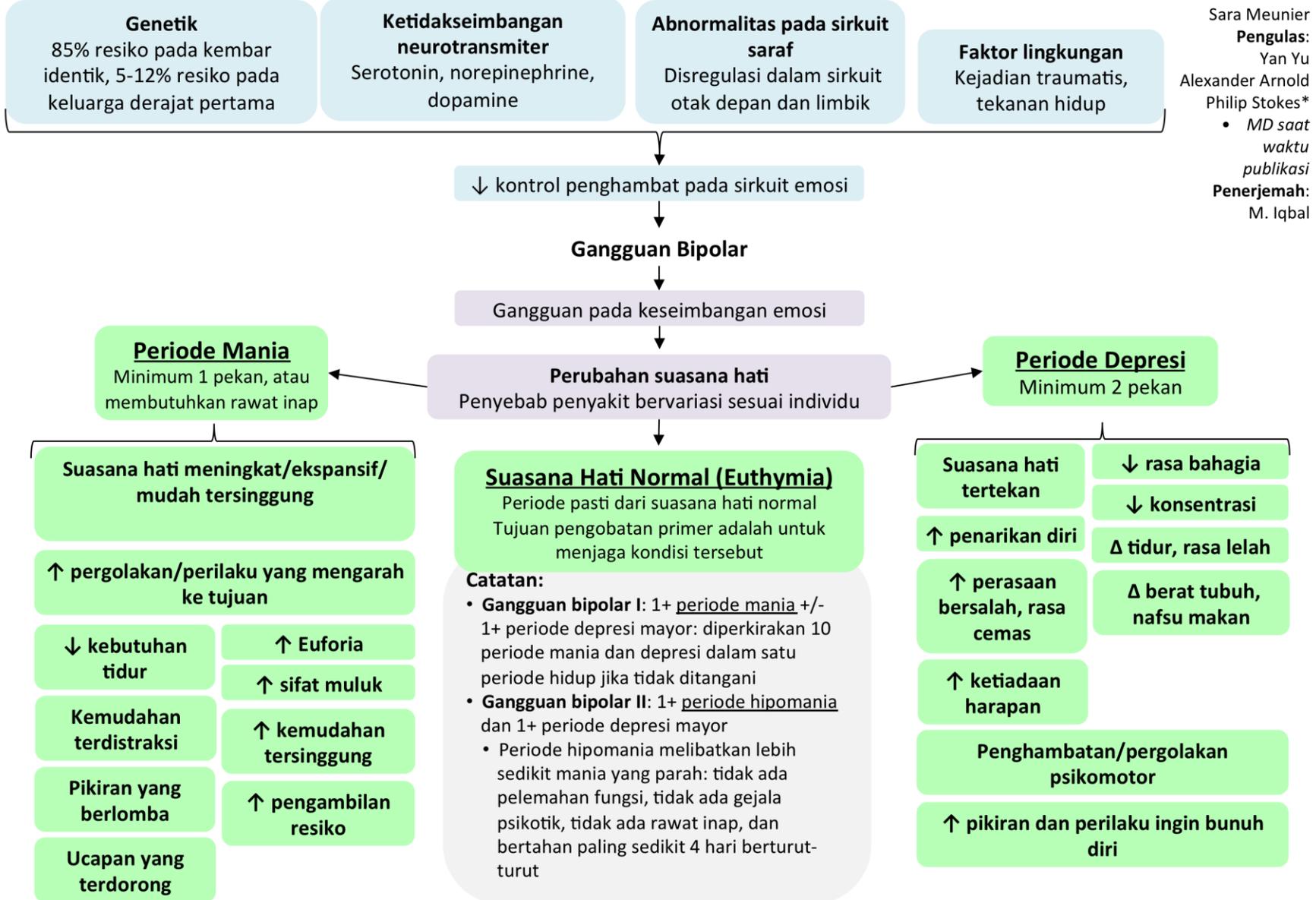


(B)





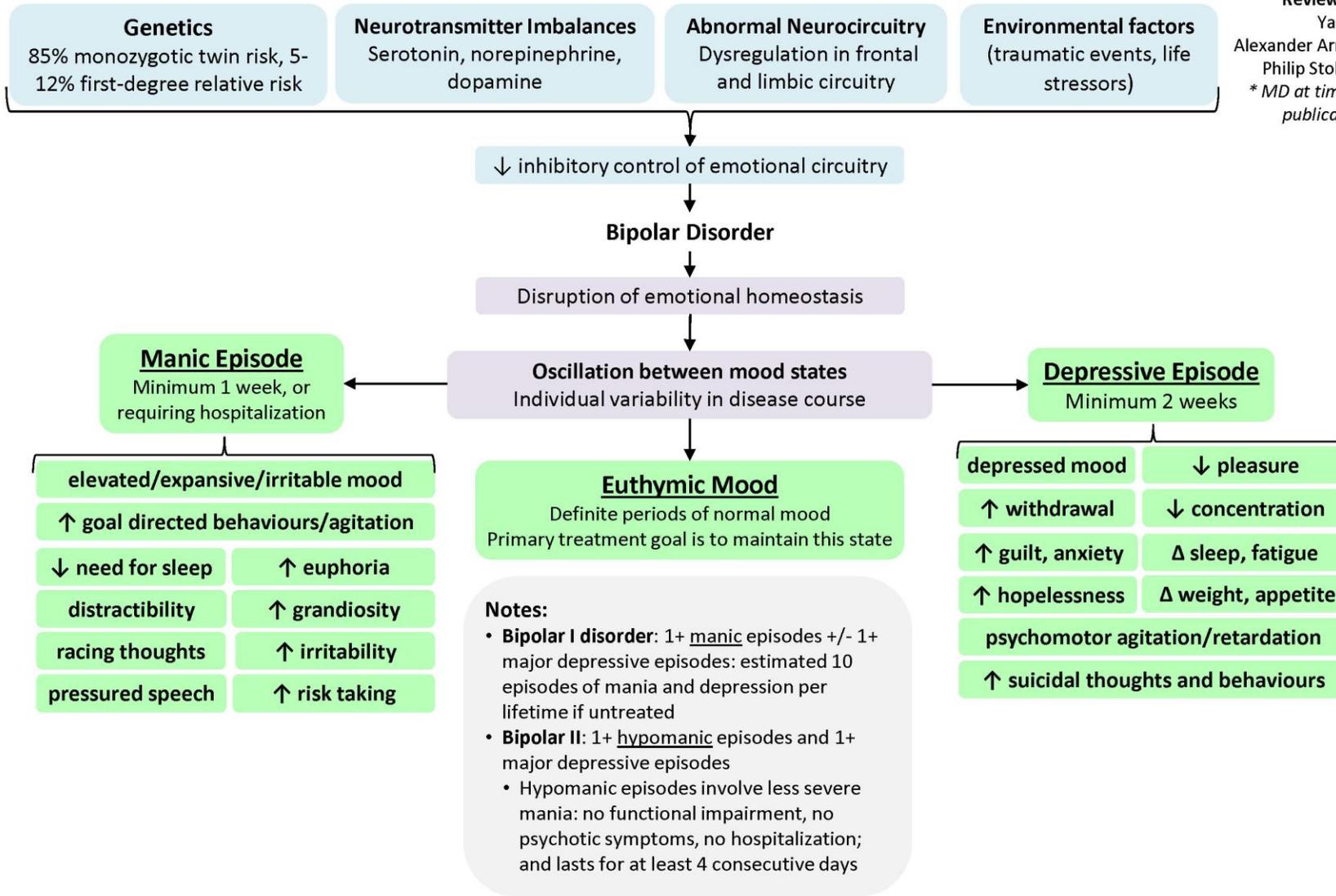
Gangguan Bipolar: *Patogenesis dan Temuan Klinis*



Penulis:
 Briana Cassetta
 Sara Meunier
 Pengulas:
 Yan Yu
 Alexander Arnold
 Philip Stokes*
 • MD saat waktu publikasi
 Penerjemah:
 M. Iqbal

Bipolar Disorder: *Pathogenesis and clinical findings*

Authors:
 Briana Cassetta
 Sara Meunier
Reviewers:
 Yan Yu
 Alexander Arnold
 Philip Stokes*
 * MD at time of publication



Etiologi Bipolar Disorder

Faktor Genetik

- Risiko lebih tinggi pada keluarga tingkat pertama
- Heritabilitas 60-80%
- Gen terkait: CACNA1C, ANK3
- Perbedaan genetik dapat memengaruhi sub tipe bipolar

Faktor Neurobiologis

- Neurotransmitter: dopamin, norepinefrin, serotonin
- Ketidakseimbangan GABA & glutamat
- HPA axis hiperaktif → kortisol ↑
- BDNF rendah → gangguan neuroplastisitas

Neuroanatomi & Imaging

- Perubahan fungsi amigdala (emosi) & korteks prefrontal (kontrol)
- Gangguan konektivitas sinaptik & sirkuit otak
- Gangguan lebih pada jaringan otak, bukan neurotransmitter tunggal

Faktor Lingkungan & Psikososial

- Stres psikologis & trauma masa kecil
- Gangguan tidur & ritme sirkadian
- Faktor imunologis & inflamasi

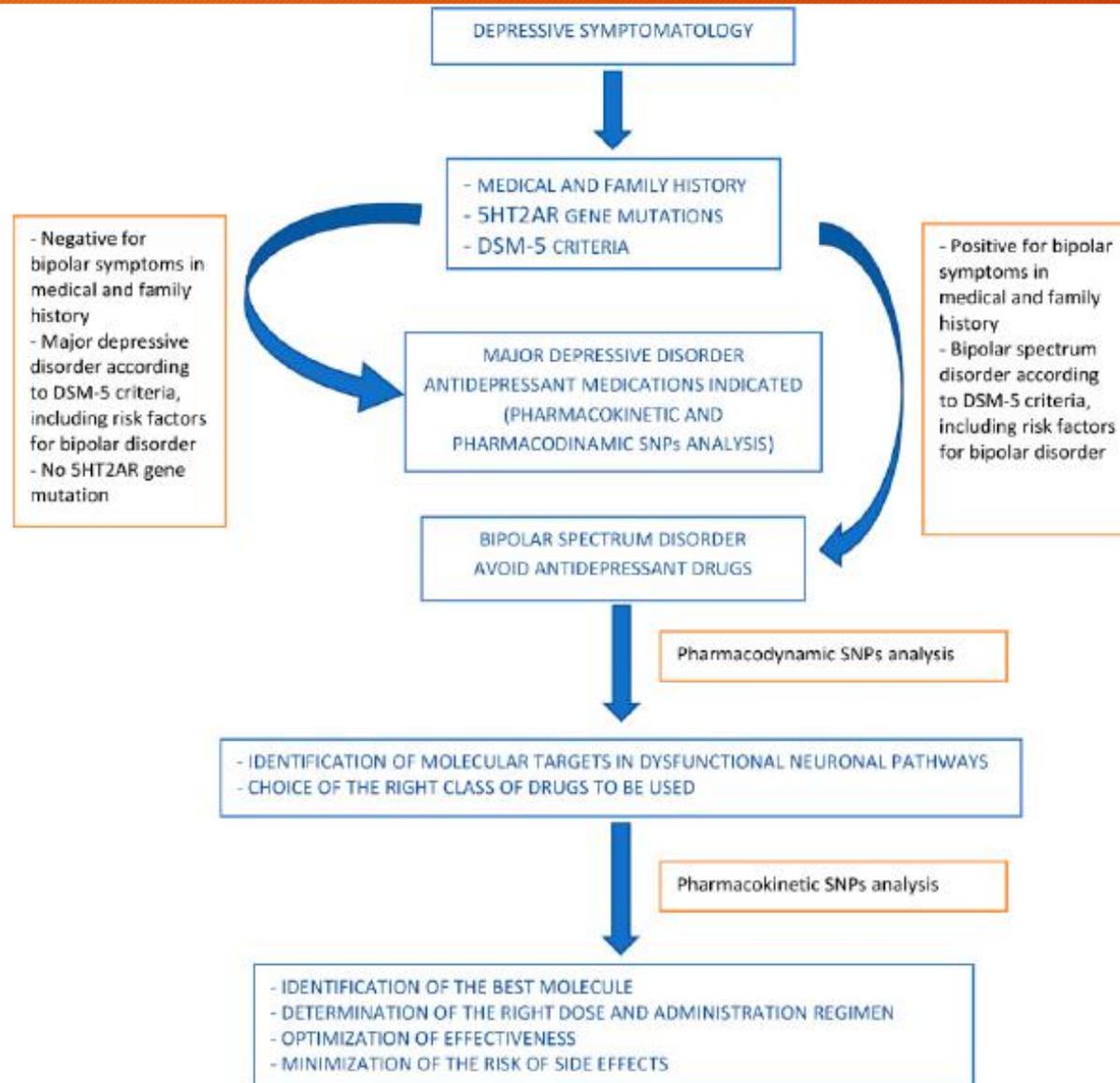


Figure 2. Proposed algorithm for drug use orientation in pharmacological treatment of bipolar spectrum disorders.

Triggers that can worsen Bipolar symptoms



1

Stressful Life events



2

Substance use



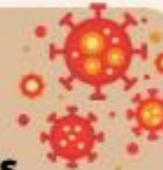
3

Poor Sleep



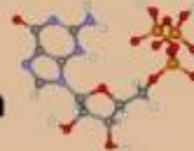
4

Untreated physical illness



5

Over-Stimulation



6

changes in routine



Triggers in Bipolar Disease



**Insufficient
amounts of sleep**



**Altercations
with loved ones**



**Alcohol and
drug misuse**



**Certain antidepressants
and other medications**



**Pregnancy and other
hormonal conditions**



**A change in
seasons**

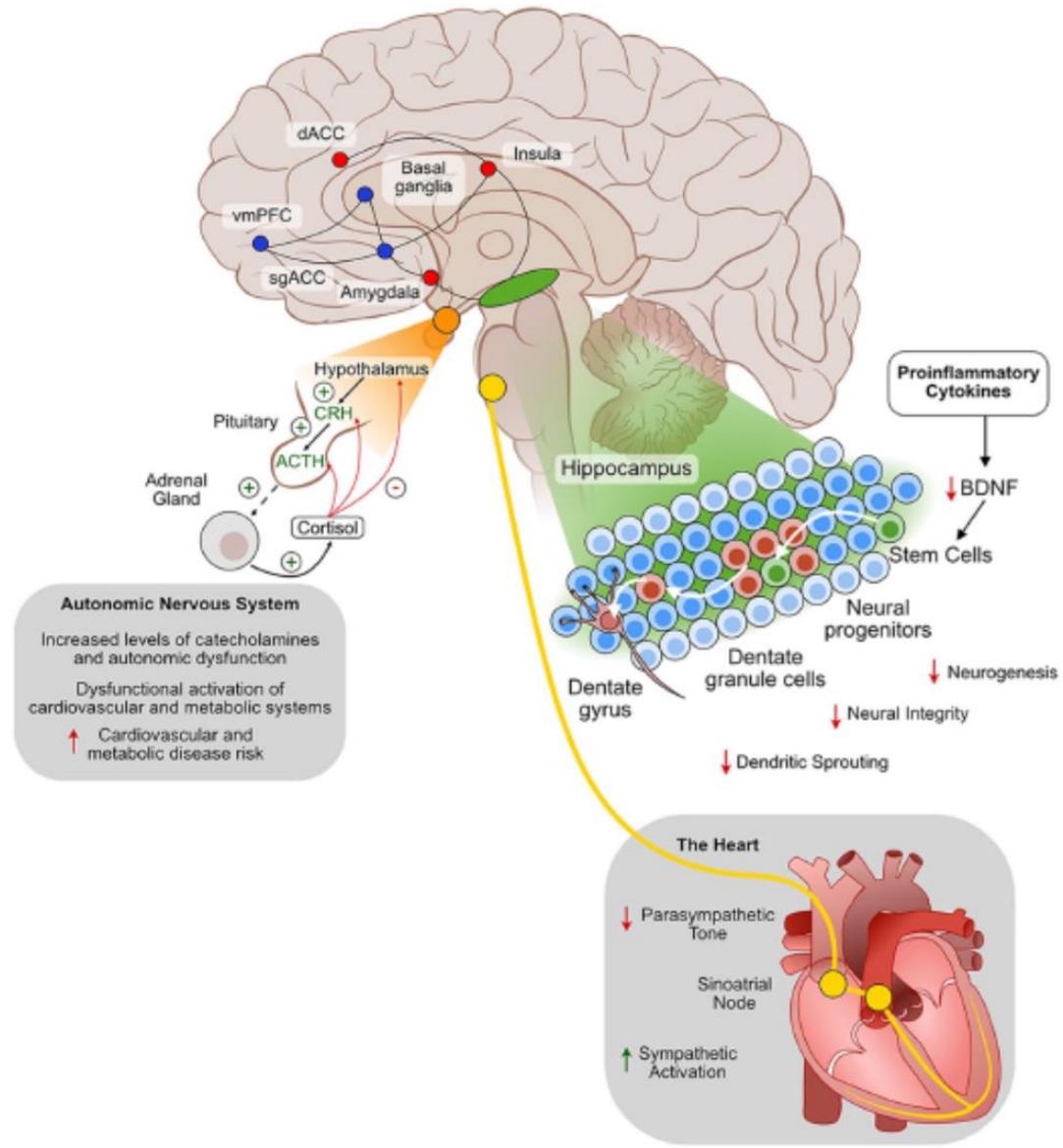
Patofisiologi Bipolar Disorder

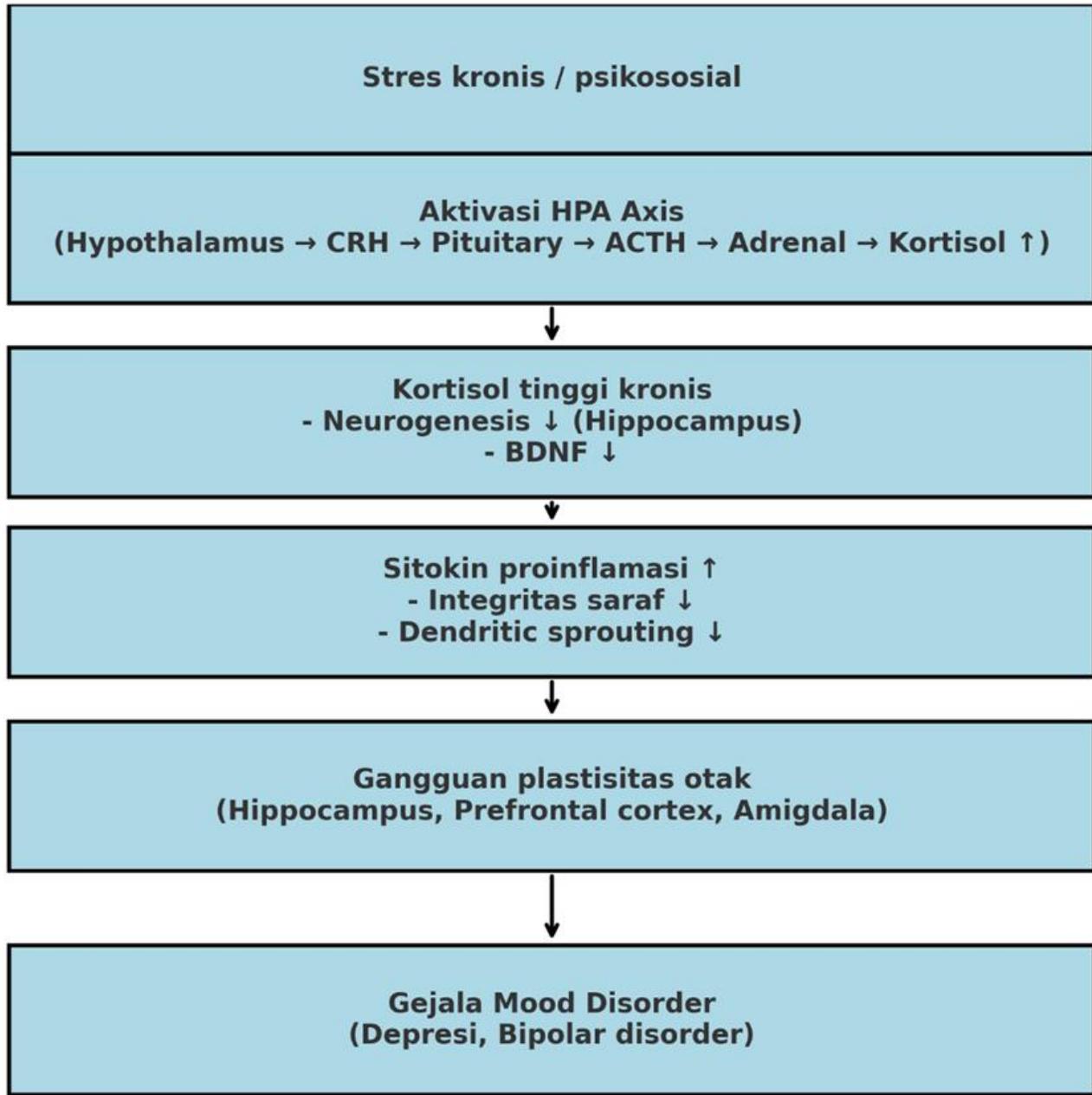
- **Neuroanatomi:**
 - Perubahan fungsi amigdala (emosi) & korteks prefrontal (kontrol perilaku).
- **Disfungsi sinaps & sirkuit otak:**
 - Gangguan komunikasi antar-jaringan otak → memicu gejala mood & kognitif.
- **Bukan sekadar neurotransmitter tunggal:**
 - Lebih pada ketidakseimbangan jaringan & sirkuit.
- **Faktor lain:**
 - Stres psikologis, disregulasi imun, gangguan ritme sirkadian (tidur).

Ringkasan

- Mania: dopamin & norepinefrin ↑
- Depresi: dopamin, norepinefrin, serotonin ↓
- Disfungsi sirkuit limbik-prefrontal → gangguan regulasi emosi

Figure 13. The neurobiology of mood disorders.





Prognosis Bipolar Disorder

◆ Gambaran Umum

- Bipolar disorder adalah penyakit kronis & rekuren; >90% pasien mengalami kekambuhan.
- Onset muda membuat perjalanan panjang.
- Risiko bunuh diri **15-20 kali lebih tinggi** dibanding populasi umum.

📖 Literatur:

- DiPiro, J. T., et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th ed.* McGraw-Hill, 2023.
- American Psychiatric Association. *DSM-5-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision.* APA, 2022.
- Hirschfeld RMA, Vornik LA. “Bipolar disorder—Costs and comorbidity.” *Am J Manag Care.* 2005;11(3 Suppl):S85-S90.
- Crump C, et al. “Comorbidity and mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study.” *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):931-939.

◆ Faktor Prognosis Buruk

- Onset dini, rapid cycling, mixed features.
- Adanya komorbiditas (substance use disorder, kecemasan).
- Kepatuhan obat rendah.

📖 Literatur:

- DiPiro (2023).
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd ed.* Oxford University Press, 2007.

◆ Faktor Prognosis Baik

- Respons baik terhadap lithium (pola mania euforia, tanpa psikotik).
- Interval antar episode panjang.
- Dukungan sosial baik & kepatuhan tinggi.

📖 Literatur:

- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. "Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings." *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 5:44-52.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. "Treatment of bipolar disorder." *Lancet.* 2013;381(9878):1672-1682.

PENETAPAN DIAGNOSIS SKRINING AWAL: DSM-5

- singkatan dari **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition**.
 - Disusun oleh **American Psychiatric Association (APA)**.
 - Merupakan **standar internasional** untuk klasifikasi dan diagnosis gangguan mental.
 - Edisi ke-5 (**DSM-5**) pertama kali diterbitkan tahun **2013** (kemudian ada update **DSM-5-TR** tahun 2022 → *text revision*).
- 📌 Fungsi DSM-5:
- Memberikan **kriteria diagnostik** yang jelas untuk berbagai gangguan mental (misalnya depresi mayor, skizofrenia, bipolar, anxiety, dll).
 - Menjadi **acuan klinis** bagi psikiater, psikolog, dokter, perawat, farmasis, peneliti.
 - Memudahkan **komunikasi** antar tenaga kesehatan, lembaga pendidikan, dan peneliti di seluruh dunia.
 - Contoh → menurut DSM-5, diagnosis **Bipolar I Disorder** memerlukan adanya **minimal 1 episode mania** (dengan atau tanpa depresi mayor).

GEJALA, TANDA, DIAGNOSIS -KUESIONER LEVEL 1-

<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>

On This Page

Level 1 Cross-Cutting Symptom Measures

Level 2 Cross-Cutting Symptom Measures

Disorder-Specific Severity Measures

Disability Measures

Personality Inventories

Early Development and Home Background

Cultural Formulation Interviews

About the Measures

Level 1 Cross-Cutting Symptom Measures

- [DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Adult](#) (also available in print book)
- [DSM-5 Parent/Guardian-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Child Age 6–17](#) (also available in print book)
- [DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Child Age 11–17](#)

Level 2 Cross-Cutting Symptom Measures

For Adults

- [Level 2—Depression—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Depression—Short Form\)](#)
- [Level 2—Anger—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Anger—Short Form\)](#)
- [Level 2—Mania—Adult \(Altman Self-Rating Mania Scale \[ASRM\]\)](#)
- [Level 2—Anxiety—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Anxiety—Short Form\)](#)
- [Level 2—Somatic Symptom—Adult \(Patient Health Questionnaire 15 Somatic Symptom Severity Scale \[PHQ-15\]\)](#)
- [Level 2—Sleep Disturbance—Adult \(PROMIS—Sleep Disturbance—Short Form\)](#)
- [Level 2—Repetitive Thoughts and Behaviors—Adult \(Adapted from the Florida Obsessive-Compulsive Inventory \[FOCI\] Severity Scale \[Part B\]\)](#)
- [Level 2—Substance Use—Adult \(Adapted from the NIDA-Modified ASSIST\)](#)

DSM-5-TR Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Adult

◆ Apa itu?

- Sebuah alat skrining gejala kejiwaan yang dibuat oleh APA bersama DSM-5-TR.
- **Self-rated** → artinya diisi sendiri oleh pasien dewasa (usia ≥ 18 tahun).
- Disebut “**cross-cutting**” karena tidak hanya fokus pada satu diagnosis (misalnya depresi saja), tetapi memotong lintas berbagai domain gejala psikiatri.

◆ Struktur Instrumen

- Terdiri dari 23 pertanyaan (item).
- Mengukur 13 domain gejala:
 - **Depresi**
 - Kemarahan (anger)
 - **Mania**
 - Kecemasan
 - Gejala somatik
 - Gangguan tidur
 - Memori
 - Gangguan obsesif-kompulsif
 - Gejala psikotik
 - Gangguan penggunaan zat
 - Pikiran bunuh diri
 - Dissosiasi
 - Gangguan makan

◆ Cara Skoring

- Pasien menilai frekuensi gejala selama 2 minggu terakhir dengan skala:
 - 0 = Tidak pernah
 - 1 = Beberapa hari
 - 2 = Lebih dari separuh hari
 - 3 = Hampir setiap hari
- Skor tinggi pada suatu domain → indikasi perlunya **penilaian lebih lanjut (Level 2 measure)** pada domain tersebut.

DSM-5-TR Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Adult

◆ Tujuan & Manfaat

- Alat skrining awal untuk mendeteksi gejala kejiwaan pada orang dewasa.
- Membantu dokter/psikiater/farmasis dalam:
 - Menentukan area yang perlu penilaian lebih lanjut.
 - Memahami gejala pasien secara komprehensif, bukan hanya diagnosis tunggal.
 - Monitoring perkembangan gejala dari waktu ke waktu.

 Singkatnya, **DSM-5-TR Level 1 Cross-Cutting Measure** = semacam *kuesioner screening universal* untuk melihat berbagai kemungkinan gangguan mental pada pasien dewasa.

GEJALA, TANDA, DIAGNOSIS -KUESIONER LEVEL 2-

<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>

On This Page

Level 1 Cross-Cutting Symptom Measures

Level 2 Cross-Cutting Symptom Measures

Disorder-Specific Severity Measures

Disability Measures

Personality Inventories

Early Development and Home Background

Cultural Formulation Interviews

About the Measures

Level 1 Cross-Cutting Symptom Measures

- [DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Adult](#) (also available in print book)
- [DSM-5 Parent/Guardian-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Child Age 6–17](#) (also available in print book)
- [DSM-5 Self-Rated Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure—Child Age 11–17](#)

Level 2 Cross-Cutting Symptom Measures

For Adults

- [Level 2—Depression—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Depression—Short Form\)](#)
- [Level 2—Anger—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Anger—Short Form\)](#)
- [Level 2—Mania—Adult \(Altman Self-Rating Mania Scale \[ASRM\]\)](#)
- [Level 2—Anxiety—Adult \(PROMIS Emotional Distress—Anxiety—Short Form\)](#)
- [Level 2—Somatic Symptom—Adult \(Patient Health Questionnaire 15 Somatic Symptom Severity Scale \[PHQ-15\]\)](#)
- [Level 2—Sleep Disturbance—Adult \(PROMIS—Sleep Disturbance—Short Form\)](#)
- [Level 2—Repetitive Thoughts and Behaviors—Adult \(Adapted from the Florida Obsessive-Compulsive Inventory \[FOCI\] Severity Scale \[Part B\]\)](#)
- [Level 2—Substance Use—Adult \(Adapted from the NIDA-Modified ASSIST\)](#)

Altman Self-Rating Mania Scale (ASRM)

◆ Apa itu?

- Instrumen **self-report** (diisi sendiri oleh pasien dewasa ≥ 18 tahun).
- Mengukur **gejala mania** dalam **7 hari terakhir**.
- Cepat, sederhana \rightarrow hanya **5 item**.
- Skor digunakan untuk **menilai tingkat keparahan mania** dan memantau perubahan dari waktu ke waktu.

◆ Skoring

- Jumlahkan skor tiap item \rightarrow total **0-20**.
- Interpretasi:
 - **0-5** \rightarrow Tidak ada mania atau minimal.
 - **6-9** \rightarrow Gejala mania ringan.
 - **10-13** \rightarrow Gejala mania sedang.
 - **≥ 14** \rightarrow Gejala mania berat.

◆ Tujuan & Manfaat

- Menilai tingkat keparahan mania secara cepat.
- Membantu memutuskan perlunya evaluasi klinis lebih lanjut.
- Dapat digunakan untuk **monitoring respons terapi** dari waktu ke waktu.



Jadi, **Level 2 Mania (ASRM)** adalah instrumen lanjutan bila pada **Level 1 Cross-Cutting** pasien menunjukkan skor signifikan pada domain mania.

Altman Self-Rating Mania Scale (ASRM)

Item	Domain Gejala	Contoh Pernyataan (skala 0-4)
1	Suasana hati (mood)	0 = Mood normal, 2 = Mood lebih gembira dari biasanya, 4 = Sangat gembira/ekstrem
2	Rasa percaya diri (self-esteem)	0 = Normal, 2 = Lebih percaya diri, 4 = Merasa hebat/luar biasa
3	Pola tidur	0 = Tidur normal, 2 = Butuh lebih sedikit tidur, 4 = Hampir tidak tidur tanpa merasa lelah
4	Bicara (speech)	0 = Normal, 2 = Lebih banyak bicara, 4 = Tidak berhenti bicara / sangat cepat
5	Aktivitas (activity level)	0 = Normal, 2 = Aktivitas meningkat, 4 = Aktivitas berlebihan / tidak terkendali

DSM-5-TR Level 2 untuk Depresi - Adult, PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9).

◆ Apa itu?

- **Self-report questionnaire** → diisi sendiri oleh pasien dewasa.
- Mengukur **tingkat keparahan gejala depresi** sesuai kriteria **DSM-5**.
- Periode waktu: **2 minggu terakhir**.
- Terdiri dari **9 item pertanyaan**.

◆ Skoring

- **Total skor = 0-27**.
- Interpretasi:
 - **0-4** → Tidak ada / minimal depresi.
 - **5-9** → Depresi ringan.
 - **10-14** → Depresi sedang.
 - **15-19** → Depresi sedang-berat.
 - **20-27** → Depresi berat

◆ Tujuan & Manfaat

- Membantu **skrining dan pemantauan depresi** pada pasien.
- Dapat dipakai di layanan primer maupun psikiatri.
- Item ke-9 (pikiran bunuh diri) **sangat penting** → jika skor >0, perlu evaluasi risiko bunuh diri segera.

-  Jadi, **PHQ-9** melengkapi **ASRM** → keduanya bersama-sama bisa menilai **spektrum bipolar**:
 - **ASRM** → mengukur **mania**.
 - **PHQ-9** → mengukur **depresi**.

Struktur Instrumen (9 Item)

Petunjuk untuk pasien:

“Selama 2 minggu terakhir, seberapa sering Anda merasa terganggu oleh masalah berikut?”
(Pilihan jawaban: 0 = Tidak pernah, 1 = Beberapa hari, 2 = Lebih dari separuh hari, 3 = Hampir setiap hari)

No	Pertanyaan	Skor (0-3)
1	Sedikit tertarik atau bergairah dalam melakukan kegiatan?	
2	Merasa murung, depresi, atau putus asa?	
3	Sulit tidur, sering terbangun, atau tidur berlebihan?	
4	Merasa lelah atau kurang energi?	
5	Nafsu makan buruk atau makan berlebihan?	
6	Merasa buruk tentang diri sendiri, merasa gagal, atau mengecewakan diri/keluarga?	
7	Sulit berkonsentrasi pada hal-hal, misalnya membaca koran atau menonton TV?	
8	Bergerak atau berbicara sangat lambat / atau sebaliknya gelisah & tidak bisa diam?	
9	Pikiran bahwa lebih baik mati atau menyakiti diri sendiri?	

Diagnosis

- <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>
- https://icd.who.int/ct/icd11_mms/en/rel ease
- <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- <https://icd.who.int/browse10/2016/en>

TABLE 89-1 Mood Disorders Defined by Episodes

Disorder Subtype	Episode(s) ^a
Major depressive disorder, single episode	Major depressive episode
Major depressive disorder, recurrent	Two or more major depressive episodes
Bipolar I disorder ^b	Manic episode ± major depressive or hypomanic episode
Bipolar II disorder ^c	Major depressive episode + hypomanic episode
Persistent depressive disorder (Dysthymia)	Depressed mood most days for at least 2 years (1 year in children and adolescents)
Cyclothymic disorder ^d	Chronic fluctuations between subsyndromal depressive and hypomanic episodes (2 years for adults and 1 year for children and adolescents)
Unspecified bipolar and related disorder	Mood states do not meet full criteria for any specific disorder in the bipolar and related disorders class

^aThe length and severity of a mood episode and the interval between episodes vary from patient to patient. Manic episodes are usually shorter and end more abruptly than major depressive episodes, and even with treatment episodes may last upwards of 3 months and 5 months, respectively. The average length of untreated manic episodes ranges from 4 to 13 months. Episodes can occur regularly (at the same time or season of the year) and often cluster at 12-month intervals. Females have more depressive episodes than manic episodes, whereas males have a more even distribution of episodes.

^bFor bipolar I disorder, 90% of individuals who experience a manic episode later have multiple recurrent major depressive, manic, or hypomanic episodes alternating with a normal mood state.

^cApproximately 5% to 15% of patients with bipolar II disorder will develop a manic episode over a 5-year period. If a manic episode develops in a patient with bipolar II disorder, the diagnosis is changed to bipolar I disorder.

^dPatients with cyclothymic disorder have a 15% to 50% risk of later developing a bipolar I or II disorder.

Data from References 1 and 12.

◆ **Mood Disorder berdasarkan Episodenya**

1. Major depressive disorder, single episode

Ditandai dengan 1 episode depresi mayor.

2. Major depressive disorder, recurrent

Ditandai dengan ≥2 episode depresi mayor.

3. Bipolar I disorder

Ditandai dengan adanya episode mania, bisa disertai episode depresi mayor atau hipomania.

4. Bipolar II disorder

Ditandai dengan adanya episode depresi mayor + hipomania (tidak pernah ada mania penuh).

5. Persistent depressive disorder (Dysthymia)

Mood depresi hampir setiap hari, berlangsung ≥2 tahun (≥1 tahun pada anak/remaja).

6. Cyclothymic disorder

Fluktuasi mood kronis antara gejala hipomanik subsyndromal dan depresi ringan selama ≥2 tahun (≥1 tahun pada anak/remaja).

7. Unspecified bipolar and related disorder

Mood abnormal yang tidak memenuhi kriteria lengkap untuk kategori di atas, tetapi tetap masuk kelompok gangguan mood bipolar/terkait.

Tabel ini menjelaskan bagaimana setiap subtype gangguan mood didefinisikan oleh jenis dan kombinasi episode mood yang dialami pasien, serta memberikan gambaran prognosis jangka panjang.

MOOD DISORDER DEFINED BY EPISODES

- Durasi & keparahan episode mood bervariasi antar pasien.
- Episode mania biasanya lebih pendek & berakhir mendadak dibanding episode depresi mayor.
- Rata-rata durasi tanpa terapi:
 - Mania: 3-5 bulan
 - Depresi mayor: 9-13 bulan

- Episode bisa berulang reguler (misalnya tiap tahun).
- **Bipolar I:** 90% pasien dengan episode mania akan mengalami episode berulang (mania, hipomania, depresi).
- **Bipolar II:** 5-15% pasien berisiko berkembang menjadi mania penuh dalam 5 tahun → berubah diagnosis ke Bipolar I.
- **Cyclothymia:** 15-50% pasien berisiko berkembang menjadi Bipolar I atau II di kemudian hari.

Berbagai kondisi medis, obat-obatan, dan terapi tertentu yang dapat memicu atau memperburuk episode mania pada pasien

◆ 1. Medical conditions that induce mania

Beberapa penyakit/kelainan medis dapat memicu mania:

- **CNS disorders** → tumor otak, stroke, cedera kepala, hematoma subdural, multiple sclerosis, lupus eritematosus sistemik, temporal lobe seizures, Huntington's disease.
- **Infections** → ensefalitis, neurosifilis, sepsis, HIV.
- **Electrolyte/metabolic abnormalities** → hiperkalsemia, hiponatremia, hiperglikemia, hipoglikemia.
- **Endocrine/hormonal dysregulation** → Addison's disease, Cushing's disease, hipertiroidisme/hipotiroidisme, gangguan menstruasi atau perimenopause, gangguan mood terkait kehamilan.

Berbagai kondisi medis, obat-obatan, dan terapi tertentu yang dapat memicu atau memperburuk episode mania pada pasien

◆ 2. Medications or drugs that induce mania

Beberapa zat atau obat dapat memicu mania, misalnya:

- **Alcohol intoxication.**
- **Withdrawal states:** alkohol, agonis adrenergik, antidepresan, barbiturat, benzodiazepin, opiat.
- **Antidepressants:** MAOI, TCA, SSRI, SNRI, 5-HT antagonists.
- **Dopaminergic agents:** amfetamin, kokain, stimulan, DA agonists/releasers.
- **Hallucinogens:** LSD, PCP.

- **Cannabis:** dapat memicu psikosis, paranoid thoughts, anxiety, restlessness.
- **NE-augmenting agents:** α 2-antagonists, β -agonists, NE reuptake inhibitors.
- **Steroids:** anabolik, ACTH, kortikosteroid.
- **Thyroid replacement.**
- **Xanthines:** kafein, teofilin.
- **Non-prescription weight loss agents/decongestants:** misalnya efedrin, pseudoefedrin.
- **Herbal products:** St. John's wort.

Berbagai kondisi medis, obat-obatan, dan terapi tertentu yang dapat memicu atau memperburuk episode mania pada pasien

◆ 3. Somatic therapies that induce mania

Beberapa terapi fisik juga bisa memicu mania:

- Bright light therapy (misalnya pada pasien gangguan afektif musiman).
- Deep brain stimulation.
- Sleep deprivation.

Kesimpulan: Episode mania tidak selalu murni dari bipolar disorder, tapi bisa juga muncul sebagai efek sekunder dari kondisi medis, penggunaan obat/zat, atau terapi fisik tertentu. Oleh karena itu, saat mendiagnosis bipolar, klinisi harus menyingkirkan dulu penyebab sekunder ini.

TREATMENT & MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER



How is Bipolar Disorder Treated?



Medications: Mood stabilizers, antipsychotics, and antidepressants can help regulate mood swings.

Therapy & Counseling: Cognitive Behavioral Therapy (CBT), Family Therapy, and Mindfulness-based Therapy can help individuals manage their emotions and behaviors.



Regular Monitoring: Periodic follow-ups with mental health professionals are necessary to adjust medications and track progress.

Self-Care Strategies for Managing Bipolar Disorder

Exercise Regularly – Physical activity helps improve mood and overall well-being.

Eat a Balanced Diet – Healthy eating habits can support brain health and emotional stability.

Prioritize Sleep – A consistent sleep routine helps prevent mood swings.

Practice Stress Management – Meditation, deep breathing, and journaling can help regulate emotions.

Stay Connected – Maintain a strong support system of family, friends, and professionals.



TUJUAN TERAPI

1. Eliminate mood episode dengan remisi penuh gejala (fase akut).
2. Prevent recurrences/relapses dari episode mood berikutnya (fase pemeliharaan).
3. Mengembalikan fungsi psikososial pasien ke kondisi dasar (sebelum sakit).
4. Meningkatkan kepatuhan terapi agar hasil jangka panjang lebih baik.
5. Meminimalkan efek samping obat.
6. Menggunakan obat dengan tolerabilitas terbaik & interaksi minimal.
7. Mengurangi polifarmasi bila memungkinkan.
8. Mengobati komorbid penyalahgunaan zat (substance use disorder).
9. Menghindari zat pemicu:
 1. Alkohol, cannabis, kokain, amfetamin, halusinogen.
 2. Nikotin berlebihan (disarankan stop konsumsi kafein ≥ 8 jam sebelum tidur).
10. Mencegah faktor pencetus lain yang bisa memicu episode akut.

Farmakoterapi

- Mengatasi gejala akut (mania/depresi)
- Mencegah kekambuhan/relaps
- Memperbaiki fungsi sosial & kualitas hidup
-  **Intinya:**
Prinsip terapi bipolar bukan hanya menghentikan gejala akut, tapi juga mencegah kekambuhan, meminimalkan efek samping, meningkatkan kepatuhan, serta mengelola faktor risiko & komorbiditas.

Bipolar Disorders

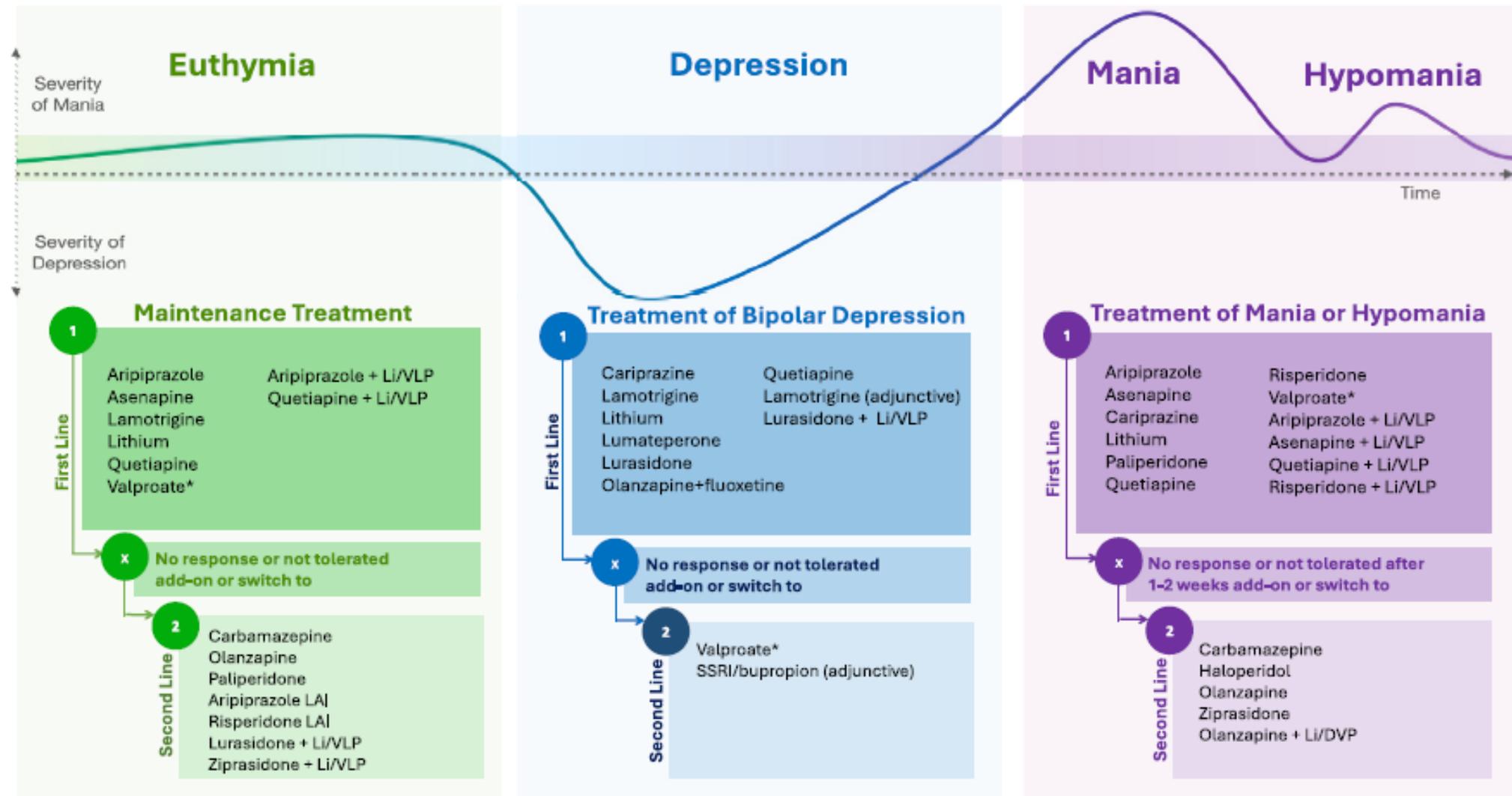


Fig. 1: Lifchart showing progression of bipolar disorders and recommended pharmacological treatments. LAI, Long acting injectable. Li, Lithium; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor; VLP, Valproate. *Valproate should be avoided in patients of childbearing age due to its teratogenic risk and other significant side effects.

FARMAKOTERAPI BIPOLAR DISORDER

Mood Stabilizer

- Lithium → gold standard, perlu monitoring ketat
- Antikonvulsan: valproat, carbamazepine, lamotrigine

Antipsikotik Atipikal

- Quetiapine, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Lurasidone
- Efektif pada mania akut & fase depresif tertentu
- Sering digunakan kombinasi

Anti-depresan

- Hati-hati: risiko induksi mania
- Biasanya dikombinasikan dengan mood stabilizer
- Pilihan: SSRI, bupropion (lebih aman)

Non-Farmakoterapi

- Psikoterapi: CBT, psychoeducation, interpersonal & social rhythm therapy
- Manajemen gaya hidup: tidur cukup, pola hidup teratur, kontrol stres

Monitoring & Safety

- Lithium: fungsi ginjal, tiroid, kadar serum
- Valproat: fungsi hati, hematologi
- SGA: profil metabolik (berat badan, glukosa, lipid)

TABLE 89-4 Algorithm and Guidelines for the Acute Treatment of Mood Episodes in Patients with Bipolar I Disorder

Acute Manic or Mixed Episode		Acute Depressive Episode	
General Guidelines		General Guidelines	
Assess for secondary causes of mania or mixed states (eg, alcohol or drug use) Discontinue antidepressants Taper off stimulants and caffeine if possible Treat substance use Encourage good nutrition with regular protein and essential fatty acid intake, exercise, adequate sleep, stress reduction, and psychosocial therapy		Assess for secondary causes of depression (eg, alcohol or drug use) Taper off antipsychotics, benzodiazepines, or sedative-hypnotic agents if possible Treat substance use/misuse Encourage good nutrition with regular protein and essential fatty acid intake, exercise, adequate sleep, stress reduction, and psychosocial therapy	
Hypomania	Mania	Mild-to-Moderate Depressive Episode	Severe Depressive Episode
<p>First, optimize current mood stabilizer if non-adherence is suspected or initiate mood-stabilizing medication: lithium,^a valproate,^a carbamazepine,^a or SGAs</p> <p>Consider adding a benzodiazepine (eg, lorazepam or clonazepam) for short-term adjunctive treatment of agitation or insomnia if needed</p> <p>Oxcarbazepine is an alternative medication treatment option</p> <p>Second, if response is inadequate, consider a two-drug combination: Lithium^a plus an antiseizure medication or an SGA, or antiseizure medication plus an antiseizure medication or SGA</p>	<p>First, optimize the previously prescribed mood stabilizer or medication regimen if non-adherence suspected or initiate new mood-stabilizing two- or three-drug combinations (lithium,^a valproate,^a or SGA) plus a benzodiazepine (eg, lorazepam or clonazepam) and/or antipsychotic for short-term adjunctive treatment of agitation or insomnia; lorazepam is recommended for catatonia</p> <p>Do not combine antipsychotics</p> <p>Alternative options: carbamazepine^a; if patient does not respond or tolerate, consider oxcarbazepine</p> <p>Second, if response is inadequate, consider a three-drug combination: Lithium^a plus an antiseizure medication plus an antipsychotic, or antiseizure medication plus an antiseizure medication plus an antipsychotic</p> <p>Third, if response is inadequate, consider ECT for mania with psychosis or catatonia^b or add clozapine for treatment-refractory illness</p>	<p>First, initiate and/or optimize mood-stabilizing medication: lithium,^a quetiapine, lurasidone</p> <p>Alternative antiseizure medications: lamotrigine,^c valproate^a</p> <p>Alternative antipsychotics: fluoxetine/olanzapine combination, cariprazine, lumateperone</p>	<p>First, optimize current mood stabilizer if non-adherence is suspected or initiate a new mood-stabilizing medication: lithium,^a quetiapine, or lurasidone</p> <p>Alternative fluoxetine/olanzapine combination</p> <p>If psychosis is present, optimize current antipsychotic or initiate in combination with above</p> <p>Alternative antipsychotics: cariprazine, lumateperone</p> <p>Do not combine antipsychotics</p> <p>Alternative antiseizure medications: lamotrigine,^c valproate^a</p> <p>Second, if response is inadequate, consider carbamazepine^a or adding antidepressant^d</p> <p>Third, if response is inadequate, consider a three-drug combination: Lithium plus lamotrigine^c plus an antidepressant^d</p> <p>Lithium plus quetiapine plus antidepressant^d</p> <p>Fourth, if response is inadequate, consider ECT for treatment-refractory illness and depression with psychosis or catatonia^b</p>

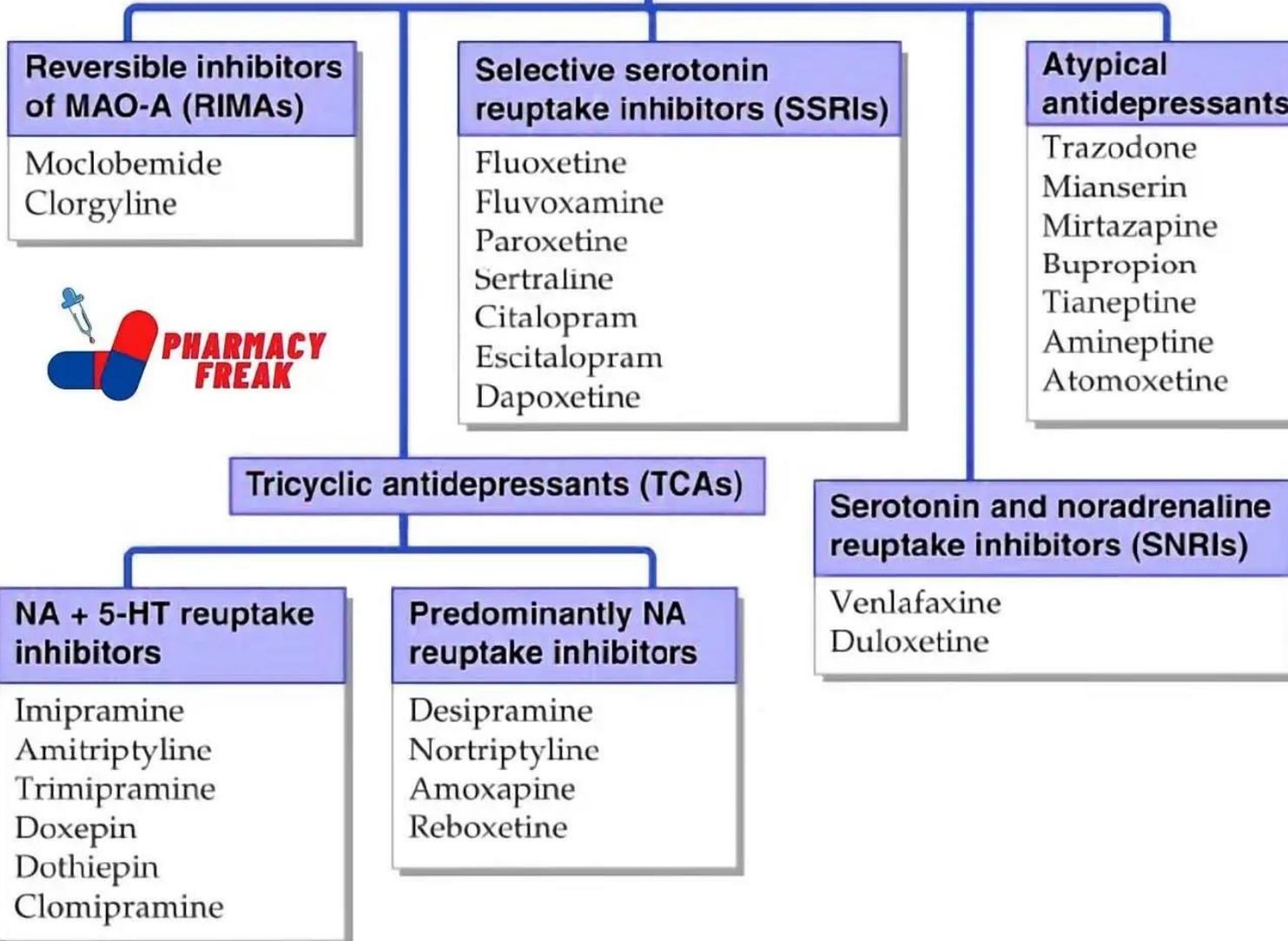
Kelompok Obat	Contoh & Brand	Dosis Awal	Dosis Umum	Keterangan Klinis
Lithium salts	Lithium carbonate (Eskalith, Lithobid), Lithium citrate (Cibalith-S)	300 mg 2×/hari	900–2400 mg/hari (2–4 dosis terbagi); target serum 0.6–1.2 mEq/L (maintenance), 0.8–1.2 mEq/L (akut)	Gold standard; efektif untuk mania & maintenance; monitor fungsi ginjal & kadar serum
Antiseizure meds	Divalproex sodium (Depakote), Valproic acid (Depakene), Valproate sodium (Depacon)	250–500 mg 2×/hari; loading 20–30 mg/kg	750–3000 mg/hari (20–60 mg/kg)	Efektif untuk mania akut & maintenance; hati-hati gangguan hati; interaksi dengan lamotrigine
	Lamotrigine (Lamictal)	25 mg/hari	50–400 mg/hari (titrasi perlahan)	Efektif untuk pencegahan depresi bipolar; risiko interaksi dengan valproat
	Carbamazepine (Equetro, Tegretol, Carbatrol)	200 mg 2×/hari	200–1800 mg/hari (2–4 dosis terbagi)	Alternatif bila lithium/valproat gagal; monitor hati & interaksi obat
	Oxcarbazepine (Trileptal)	300 mg 2×/hari	300–1200 mg/hari (2 dosis terbagi)	Alternatif carbamazepine; lebih baik tolerabilitas; perlu penyesuaian bila gangguan ginjal



Kelompok Obat	Contoh & Brand	Dosis Awal	Dosis Umum	Keterangan Klinis
SGA (Antipsikotik Generasi Kedua)	Aripiprazole (Abilify)	10–15 mg/hari	10–30 mg/hari	Mania & maintenance; ada sediaan injeksi depot
	Asenapine (Saphris)	5–10 mg 2×/hari SL	5–10 mg 2×/hari SL	Efektif mania; sediaan sublingual
	Cariprazine (Vraylar)	1.5 mg/hari	1.5–6 mg/hari	Efektif mania & depresi
	Lumateperone (Caplyta)	42 mg/hari	42 mg/hari	Digunakan untuk depresi bipolar
	Lurasidone (Latuda)	20 mg/hari	20–120 mg/hari (dengan makanan)	Efektif untuk depresi bipolar
	Olanzapine (Zyprexa)	2.5–5 mg/hari	5–20 mg/hari	Efektif mania & maintenance; kombinasi dengan fluoxetine (Symbyax) untuk depresi bipolar
	Quetiapine (Seroquel)	50 mg/hari	50–800 mg/hari	Efektif mania & depresi; bisa sekali sehari
	Risperidone (Risperdal)	0.5–1 mg/hari	0.5–6 mg/hari	Efektif mania; tersedia injeksi depot
	Ziprasidone (Geodon)	40–60 mg 2×/hari	40–160 mg/hari (dosis terbagi)	Efektif mania & maintenance

Kelompok Obat	Contoh & Brand	Dosis Awal	Dosis Umum	Keterangan Klinis
Benzodiazepines	Lorazepam, Clonazepam, Diazepam, Alprazolam (bervariasi)	Sesuai respons klinis	Sesuai respons	Hanya tambahan jangka pendek untuk agitasi, insomnia, atau gejala akut mania/mixed; tidak digunakan sebagai monoterapi

ANTIDEPRESSANTS



Panduan & Algoritma Tata Laksana Akut Episode Mood pada Bipolar I Disorder

- Tabel ini dibagi menjadi 2 bagian besar: Acute Manic/Mixed Episode dan Acute Depressive Episode.
- ◆ **General Guidelines - Berlaku untuk semua episode**
 - Selalu asses penyebab sekunder (misalnya alkohol, obat-obatan).
 - Stop/tapering off antidepresan (bila mania) atau agen sedatif tertentu (bila depresi).
 - Kurangi kafein/stimulan bila mungkin.
 - Perhatikan penggunaan zat (substance use).
 - Dorong gaya hidup sehat: nutrisi cukup, tidur cukup, olahraga, terapi psikososial, manajemen stres.

Panduan & Algoritma Tata Laksana Akut Episode Mood pada Bipolar I Disorder

◆ Acute Manic or Mixed Episode

Hipomania

- Langkah pertama: optimalkan mood stabilizer yang sudah ada.
- Bila tidak cukup → tambah antipsikotik generasi kedua (SGA) atau mood stabilizer lain (lithium, valproat, carbamazepine).
- Bisa ditambahkan benzodiazepine (lorazepam, clonazepam) untuk insomnia/agitation.
- Okscarbazepine sebagai pilihan alternatif.

Mania

1. First step: Optimalkan mood stabilizer.
 1. Bila tidak cukup → mulai kombinasi dua obat (misalnya lithium + valproat, atau SGA + benzodiazepine).
 2. Jangan kombinasikan 2 antipsikotik.
2. Bila masih tidak adekuat → kombinasi tiga obat (lithium + anticonvulsant + antipsikotik).
3. Bila tetap refrakter → pertimbangkan ECT atau clozapine.

Panduan & Algoritma Tata Laksana Akut Episode Mood pada Bipolar I Disorder

◆ Acute Depressive Episode

Mild-to-Moderate Depressive Episode

- Langkah pertama: optimalkan mood stabilizer yang sudah ada.
- Jika tidak → gunakan alternatif: lamotrigine, lurasidone, quetiapine.
- Bila masih tidak cukup → pertimbangkan kombinasi (misalnya lithium + lamotrigine).

Severe Depressive Episode

1. First step: optimalkan mood stabilizer, tambah/quetiapine atau lurasidone.

1. Alternatif: fluoxetine/olanzapine (kombinasi).

2. Bila tidak respon → kombinasi mood stabilizer + antipsikotik.

1. Contoh: lithium + quetiapine, atau valproat + lurasidone.

3. Bila masih tidak cukup → **3-drug combination** (lithium + anticonvulsant + antipsikotik).

4. Bila tetap refrakter → ECT atau clozapine.

Panduan & Algoritma Tata Laksana Akut Episode Mood pada Bipolar I Disorder

-  Catatan penting
- ECT (Electroconvulsive Therapy): efektif untuk mania refrakter, depresi berat dengan psikosis/katatonia, atau bila pasien berisiko tinggi bunuh diri.
- Antidepresan bisa dipertimbangkan dengan **hati-hati**, selalu dikombinasikan dengan mood stabilizer (untuk mencegah mania switching).
- Polifarmasi diperbolehkan bila monoterapi tidak efektif, tapi prinsipnya mulai sederhana, tambah bertahap.

Panduan & Algoritma Tata Laksana Akut Episode Mood pada Bipolar I Disorder

Intinya:

- Episode mania → fokus awal pada lithium/valproat/SGA, dengan stepwise dari monoterapi → kombinasi 2 obat → kombinasi 3 obat → ECT/clozapine.
- Episode depresi → mulai dari optimasi mood stabilizer, lalu kombinasi dengan antipsikotik atipikal/lamotrigine/lurasidone, hingga ke 3 obat atau ECT bila refrakte

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

◆ Lithium salts

- **Contoh sediaan:** Lithium carbonate (Eskalith, Lithobid), Lithium citrate (Cibalith-S).
- **Initial dose:** 300 mg 2× sehari.
- **Usual dose:** 900-2400 mg/hari dalam 2-4 dosis terbagi.
- **Catatan khusus:**
 - Dosis lebih rendah pada pasien dengan gangguan ginjal.
 - Target kadar serum:
 - 0.6-1.2 mEq/L → terapi pemeliharaan.
 - 0.8-1.2 mEq/L → episode akut (diukur 12 jam setelah dosis terakhir).
- **Klinis:** Digunakan sendiri atau kombinasi (misalnya dengan valproat, carbamazepine, antipsikotik) untuk mania akut & terapi pemeliharaan.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

◆ Antiseizure medications

1. Divalproex sodium (Depakote, Depakote ER), Valproic acid (Depakene), Valproate sodium (Depacon)

- Initial dose: 250-500 mg 2× sehari, atau loading dose 20-30 mg/kg/hari.
- Usual dose: 750-3000 mg/hari (20-60 mg/kg/hari), sekali atau terbagi.
- Klinis:
 - Efektif untuk mania akut & maintenance.
 - Bisa digunakan dengan lithium atau antipsikotik.
 - Hati-hati interaksi dengan lamotrigine (meningkatkan kadar lamotrigine).
 - Perlu penyesuaian dosis bila ada gangguan hati.

2. Lamotrigine (Lamictal)

- Initial dose: 25 mg/hari.
- Usual dose: 50-400 mg/hari, dengan titrasi perlahan:
 - Tambah 25 mg tiap 2 minggu, lalu naik 50 mg per minggu.
- Klinis:
 - Lebih efektif untuk pencegahan depresi bipolar (maintenance).
 - Perlu penyesuaian bila ada gangguan hati.
 - Risiko interaksi dengan valproat (harus titrasi lebih hati-hati).

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

3. Carbamazepine (Equetro, Tegretol, Epitol, Tegretol-XR, Carbatrol)

- Initial dose: 200 mg 2× sehari.
- Usual dose: 200-1800 mg/hari dalam 2-4 dosis terbagi.
- Klinis:
 - Bisa digunakan sendiri atau kombinasi untuk mania akut & maintenance.
 - Biasanya dipakai bila pasien **tidak responsif atau intoleran terhadap lithium/valproat**.
 - Bentuk extended-release harus ditelan utuh (tidak boleh dihancurkan).
 - Kapsul Carbatrol bisa dibuka & ditaburkan ke makanan.
 - Perlu penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan hati.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

- Lithium = *gold standard*, paling lama digunakan, efektif untuk mania & maintenance.
- Valproate/divalproex = sangat efektif untuk mania, juga maintenance.
- Lamotrigine = unggul untuk pencegahan depresi bipolar, tapi titrasi lambat.
- Carbamazepine = alternatif, terutama bila lithium/valproat tidak efektif atau tidak ditoleransi.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

- Antipsikotik Generasi Kedua (SGA) dan Benzodiazepine.
- ◆ Oxcarbazepine (Trileptal)
- Initial dose: 300 mg 2× sehari.
- Usual dose: 300-1200 mg/hari dalam 2 dosis terbagi.
- Klinis:
 - Digunakan bila pasien gagal/tidak toleran terhadap carbamazepine.
 - Lebih sedikit efek samping dibanding carbamazepine.
 - Perlu penyesuaian pada gangguan ginjal berat.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

◆ Second-Generation Antipsychotics (SGAs)

SGA digunakan monoterapi atau kombinasi dengan mood stabilizer untuk mania akut, depresi bipolar, dan pemeliharaan.

- **Aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena)**
 - Dosis: 10-30 mg/hari.
 - Bisa injeksi depot untuk pemeliharaan.

- **Asenapine (Saphris)**
 - Dosis: 5-10 mg 2× sehari (sublingual).
- **Cariprazine (Vraylar)**
 - Dosis: 1.5-6 mg/hari.
- **Lumateperone (Caplyta)**
 - Dosis: 42 mg/hari.
- **Lurasidone (Latuda)**
 - Dosis: 20-120 mg/hari dengan makanan.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

Olanzapine (Zyprexa, Zydys)

- Dosis: 5-20 mg/hari.
- Kombinasi khusus: Olanzapine + Fluoxetine (Symbyax) untuk depresi bipolar.

Quetiapine (Seroquel)

- Dosis: 50-800 mg/hari.
- Efektif baik untuk mania maupun depresi.

Risperidone (Risperdal, Risperdal M-Tab, Risperdal Consta)

- Dosis: 0.5-6 mg/hari.
- Ada bentuk depot (long-acting injection).

Ziprasidone (Geodon)

- Dosis: 40-160 mg/hari dalam dosis terbagi.

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

- ◆ Benzodiazepines (contoh: lorazepam, clonazepam, diazepam, alprazolam)
 - Initial dosing: disesuaikan perlahan sesuai respons & efek samping.
 - **Klinis:**
 - Tidak digunakan sebagai obat utama.
 - Digunakan kombinasi dengan lithium/valproat/antipsikotik untuk episode mania/mixed.
 - Manfaat: sebagai sedatif jangka pendek (atasi agitasi, insomnia, kecemasan akut).

Obat, Dosis, dan Penggunaan Klinis pada Bipolar Disorder

Ringkasan untuk mahasiswa:

- Oxcarbazepine = alternatif carbamazepine, lebih baik tolerabilitas.
- SGA (aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone, dll.) = pilar utama terapi bipolar bersama mood stabilizer.
- Benzodiazepine = hanya tambahan jangka pendek untuk gejala akut (insomnia, agitasi).

Populasi Khusus

- **Kehamilan:** hindari valproat, carbamazepine (teratogenik)
- **Anak & lansia:** perlu individualisasi dosis, monitor ketat

Take Home Message

- Gangguan bipolar: kronis, rekuren, risiko bunuh diri tinggi
- Terapi mencakup farmakoterapi + non-farmakoterapi
- Monitoring keamanan obat sangat penting
- Edukasi pasien & keluarga adalah kunci keberhasilan

SCHIZOPHRENIA



OLEH: APT. NOVA ERMAWATI., M.FARM.

TUJUAN PEMBELAJARAN

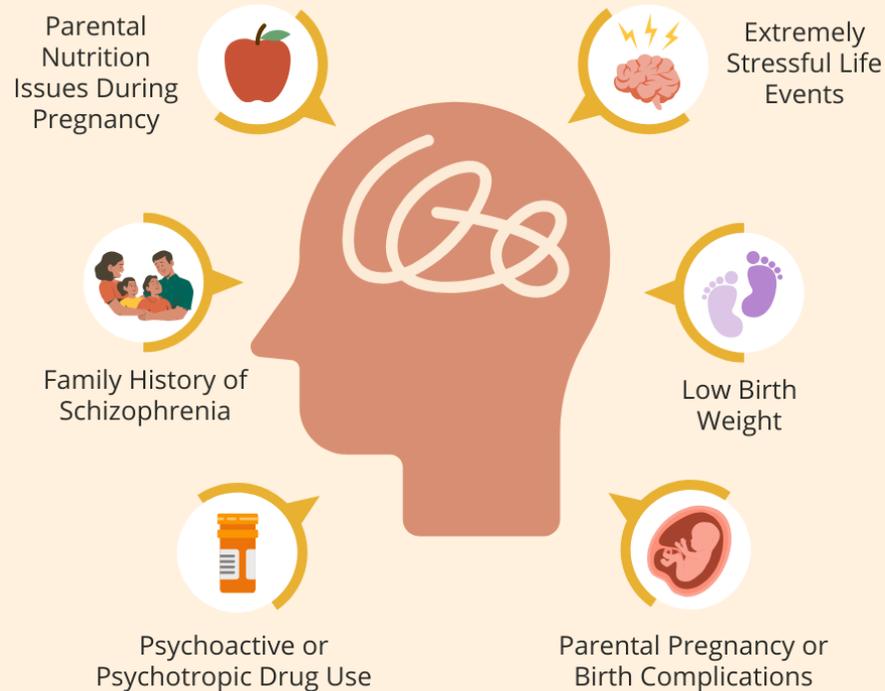
1. Memahami epidemiologi & patofisiologi skizofrenia
2. Mengenali gejala & kriteria diagnosis
3. Mengetahui tujuan terapi & prinsip manajemen
4. Memahami peran antipsikotik & terapi pendukung
5. Menilai efektivitas & keamanan pengobatan

INTRODUCTION

Terminologi medis

- Nama "skizofrenia" sendiri berasal dari bahasa Yunani, dari kata *skhizein* (memecah) dan *phren* (pikiran), yang secara harfiah berarti "pikiran yang terpecah."
- Istilah ini mengacu pada **disintegrasi fungsi mental** dan **gangguan keseimbangan antara emosi dan pikiran**
- Skizofrenia bukan kepribadian ganda atau terpecah (*split personality*), yang merupakan kesalahpahaman umum.
- Gangguan jiwa kronis dan berat
- Distorsi pikiran, emosi, persepsi, bahasa, dan perilaku
- Onset: remaja akhir – dewasa muda
- Salah satu penyebab utama disabilitas mental

Risk Factors for Schizophrenia



RISK FACTOR

- Faktor genetik (riwayat keluarga, kembar identik >40%)
- Faktor lingkungan (trauma masa kecil, stres psikososial)
- Komplikasi perinatal (hipoksia, infeksi prenatal)
- Penggunaan zat (ganja, amfetamin, LSD)
- Interaksi gen × lingkungan

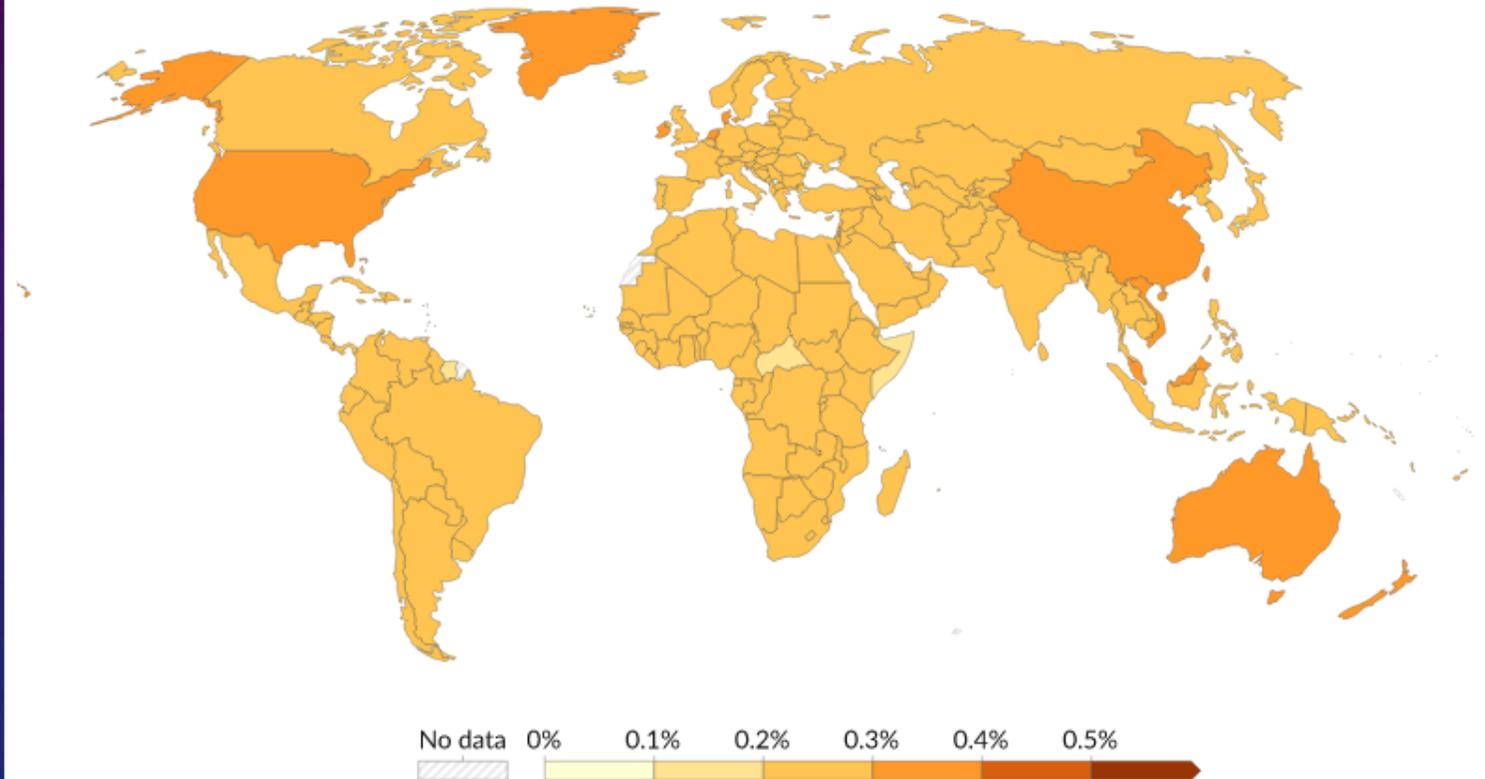
EPIDEMIOLOGI

- Prevalensi global: 0,3–0,7% populasi
- Insidensi: 15 per 100.000 orang per tahun
- Onset: pria (usia 18–25), wanita (25–35)
- Tidak ada perbedaan signifikan antar ras
- Beban ekonomi dan sosial sangat tinggi

Schizophrenia prevalence, 2021

Our World
in Data

Estimated share of people who had schizophrenia in the past year, whether or not they were diagnosed, based on representative surveys, medical data and statistical modelling.



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024)

OurWorldinData.org/mental-health | CC BY

Note: To allow for comparisons between countries and over time, this metric is age-standardized.

THE GLOBAL IMPACT OF SCHIZOPHRENIA

>20 million

Estimates suggest that more than 20 million individuals globally live with schizophrenia.^{2,6}

1 in 222

Among adults, the prevalence rate is roughly 1 in 222.¹

DISABILITY OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is associated with significant impairments in psychosocial function, which can make it difficult to navigate various aspects of life and may result in the following:²



Poverty



Homelessness



Unemployment



Difficulty with household and self-care tasks



Reliance on caregivers and mental health services

SCHIZOPHRENIA IS BURDENSOME

Schizophrenia is widely acknowledged as a burdensome condition due to the significant disability associated with the disease^{2,3,6} as well as its elevated mortality.^{4,5}



Individuals diagnosed with schizophrenia have a life expectancy of 10-20 years below that of the general population.^{4,5}

According to the GBD 2016 data, schizophrenia was ranked as the 12th most disabling disorder out of 310 diseases and injuries globally.^{2,3} Additionally, the GBD 2019 data estimated that out of all the conditions examined, the acute state of psychosis had the highest disability weight.⁶



ECONOMIC COST OF SCHIZOPHRENIA

SCHIZOPHRENIA TAKES A SIGNIFICANT TOLL ON INDIVIDUALS DURING THEIR MOST ECONOMICALLY PRODUCTIVE YEARS². SIGNIFICANT ECONOMIC LOSS OCCUR BECAUSE OF THE FOLLOWING:²



Reduced productivity experienced by individuals and their loved ones



Direct expenses due to medical treatment



Significant pressure placed on healthcare and social welfare systems

 **neurotorium**

(1) World Health Organization. Schizophrenia fact sheet. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
 (2) Fiona J Charlson and others, Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016, Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue 6, November 2018, Pages 1195–1203, <https://doi.org/10.1093/schbul/ky058>
 (3) Vos T, Abajobir AA, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1211–1259.
 (4) Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology, 2014;10, 425–438.

(5) Correll CU, Solmi M, Crotto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, Smith N, Bitter I, Gorwood P, Taipale H, Tiihonen J. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. World Psychiatry. 2022 Jun;21(2):248–271. doi: 10.1002/wps.20994. PMID: 35524619; PMCID: PMC9077617.
 (6) Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 - The Lancet Psychiatry

DAMPAK SOSIAL-EKONOMI

1. Disabilitas kronis → kesulitan bekerja
2. Beban finansial keluarga & sistem kesehatan
3. Stigma sosial & diskriminasi
4. Risiko homeless & kriminalisasi
5. Angka bunuh diri meningkat

Schizophrenia: Pathogenesis and Clinical Findings

Author:

Yan Yu

Reviewers:

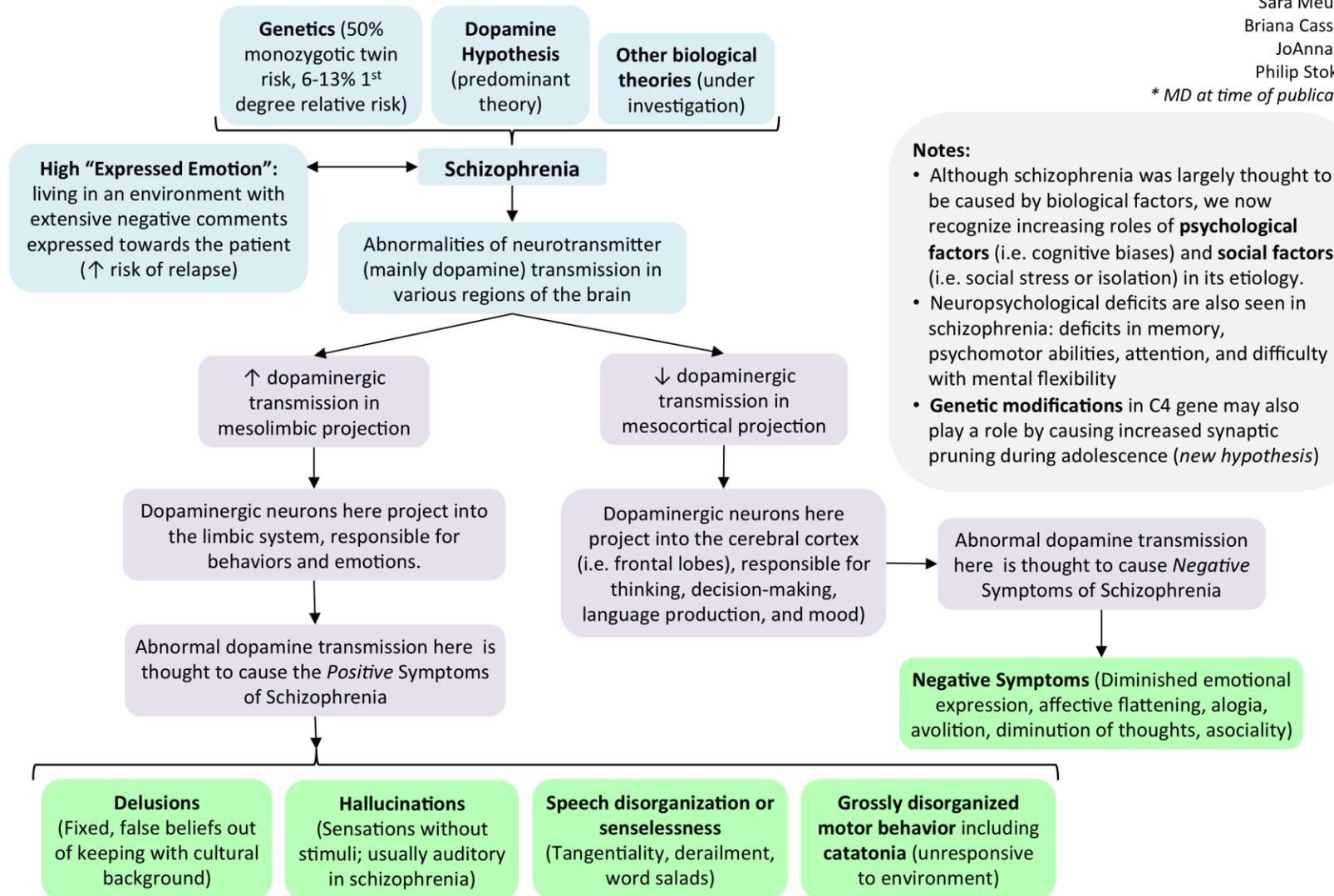
Sara Meunier

Briana Cassetta

JoAnna Fay

Philip Stokes*

* MD at time of publication



Notes:

- Although schizophrenia was largely thought to be caused by biological factors, we now recognize increasing roles of **psychological factors** (i.e. cognitive biases) and **social factors** (i.e. social stress or isolation) in its etiology.
- Neuropsychological deficits are also seen in schizophrenia: deficits in memory, psychomotor abilities, attention, and difficulty with mental flexibility
- Genetic modifications** in C4 gene may also play a role by causing increased synaptic pruning during adolescence (*new hypothesis*)

ETIOLOGI PATOFISIOLOGI PATOGENESIS

<https://calgaryguide.ucalgary.ca/schizophrenia-pathogenesis-and-symptoms/>



PATOFISIOLOGI

- **Catatan Penting Tambahan**
- **Defisit Neuropsikologis:** Pasien sering menunjukkan defisit dalam memori, psikomotorik, perhatian, dan fungsi eksekutif.
- **Hipotesis C4 Baru:** Modifikasi genetik pada gen C4 (yang terlibat dalam pemangkasan sinaptik) dapat berperan dengan menyebabkan **pemangkasan sinaptik yang berlebihan** selama masa remaja.

Jalur Otak	Perubahan Dopamin	Area Otak yang Terlibat	Fungsi yang Terganggu	Gejala Klinis
Mesolimbik	Peningkatan transmisi dopaminergik (↑)	Sistem limbik (bertanggung jawab atas perilaku dan emosi).	Transmisi dopamin abnormal di sini diyakini menyebabkan Gejala Positif.	Gejala Positif
Mesokortikal	Penurunan transmisi dopaminergik (↓)	Korteks serebral, khususnya lobus frontal (bertanggung jawab untuk berpikir, pengambilan keputusan, bahasa, dan suasana hati).	Transmisi dopamin abnormal di sini diyakini menyebabkan Gejala Negatif.	Gejala Negatif

Schizophrenia: Pathogenesis and Clinical Findings

Author:

Yan Yu

Reviewers:

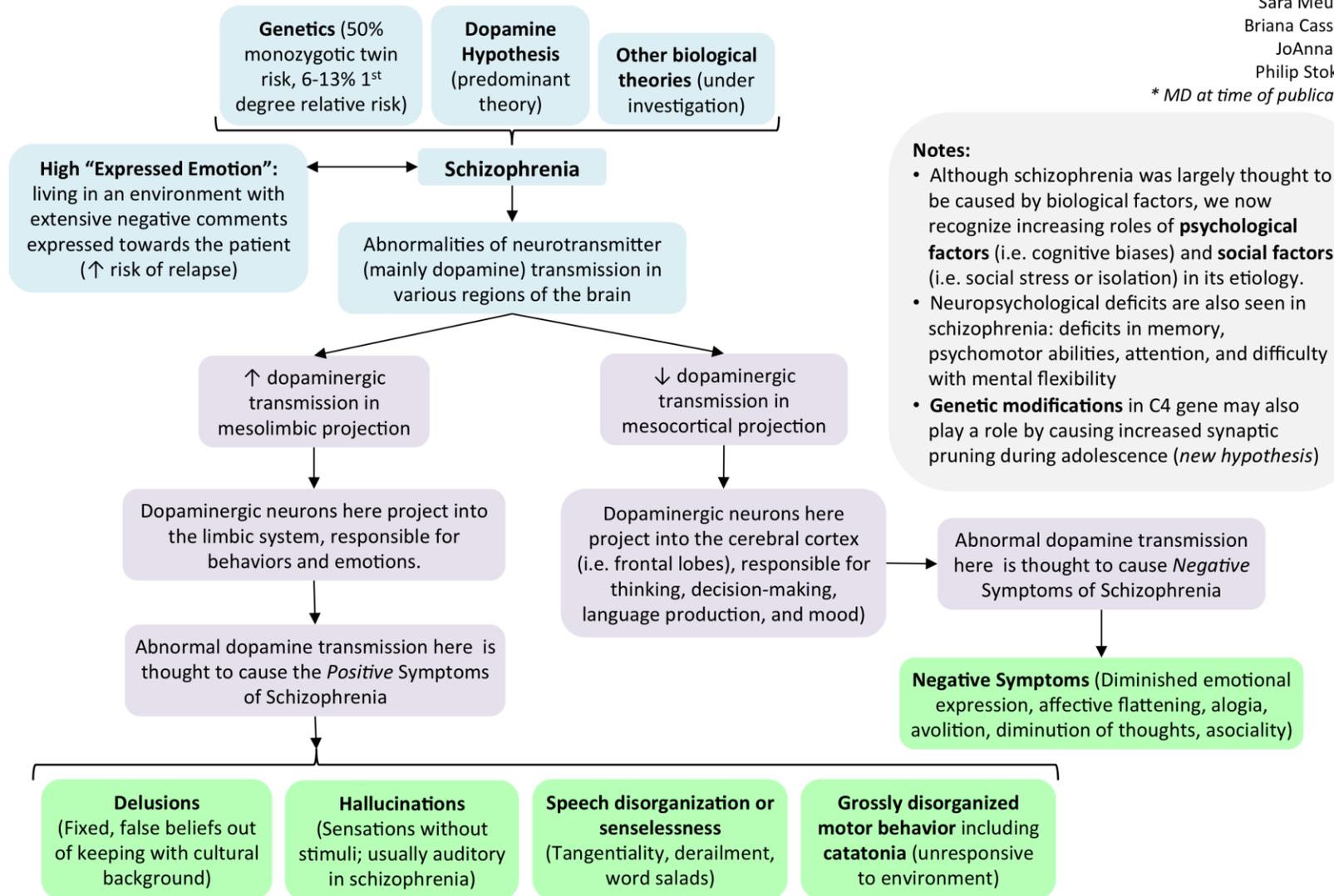
Sara Meunier

Briana Cassetta

JoAnna Fay

Philip Stokes*

* MD at time of publication

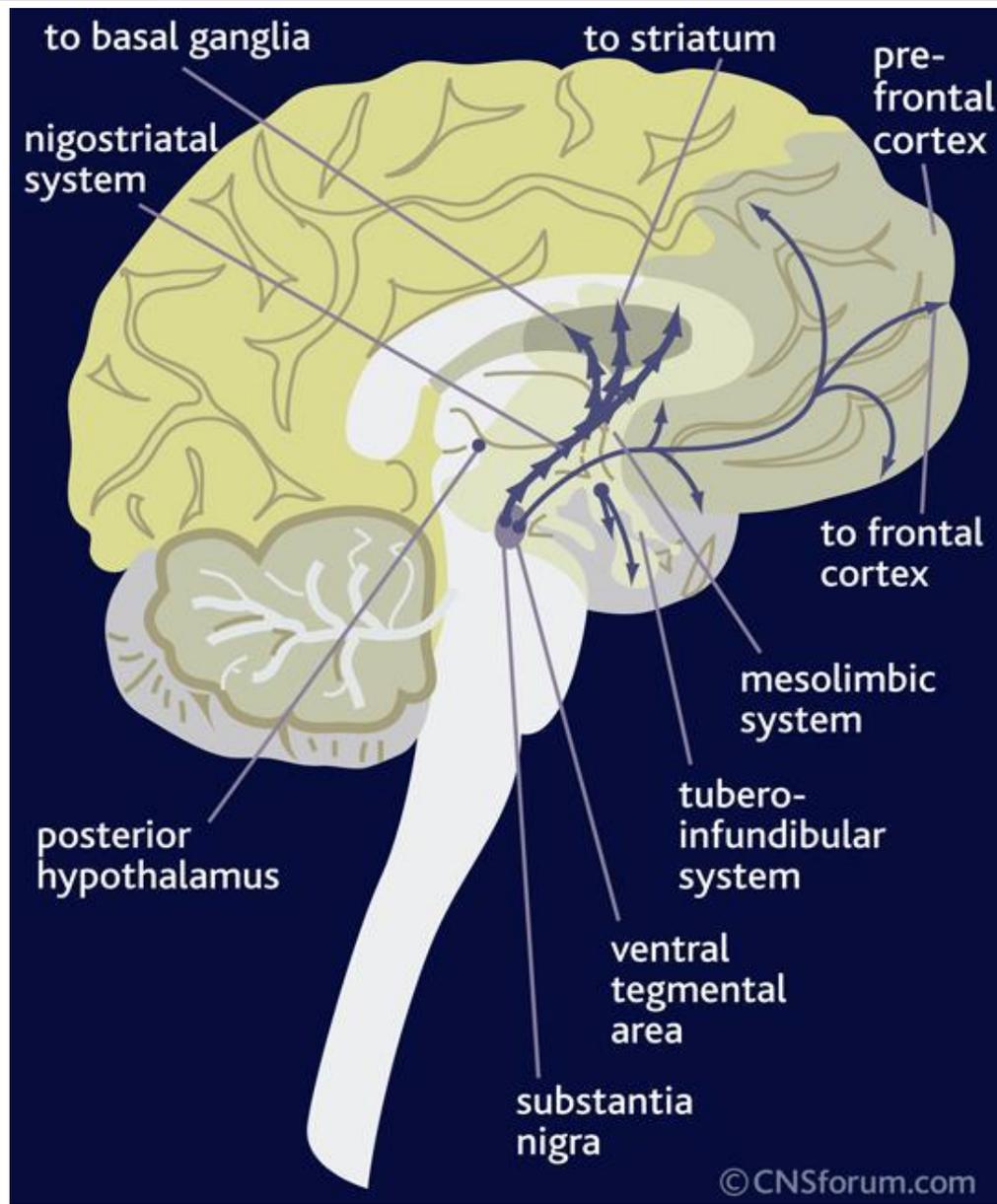


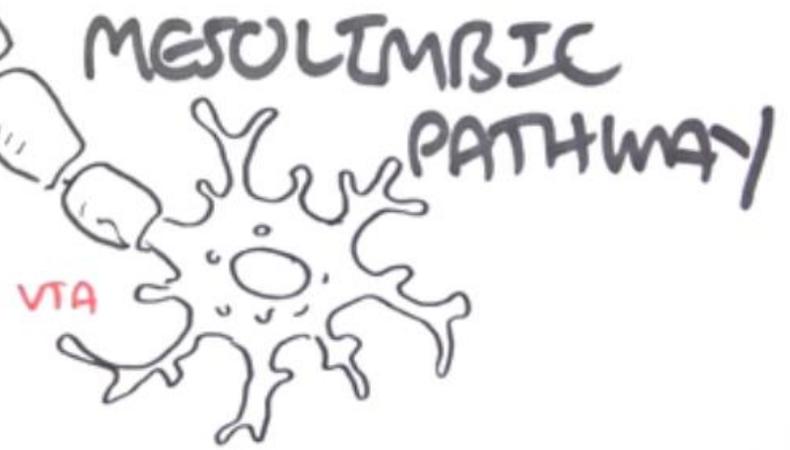
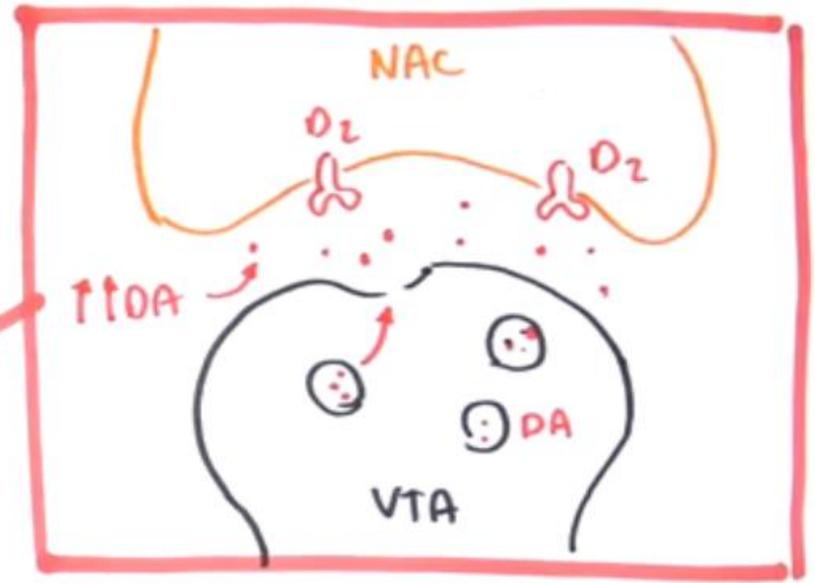
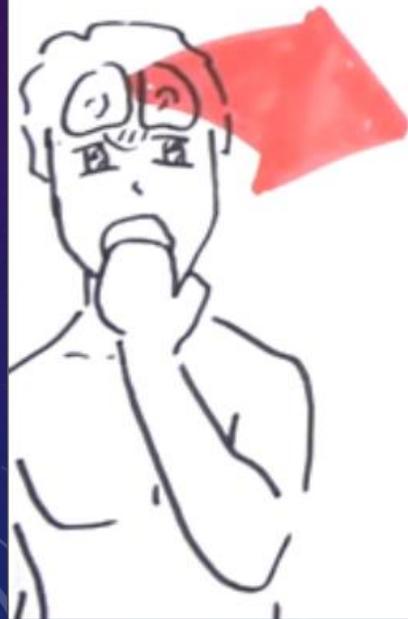
Notes:

- Although schizophrenia was largely thought to be caused by biological factors, we now recognize increasing roles of **psychological factors** (i.e. cognitive biases) and **social factors** (i.e. social stress or isolation) in its etiology.
- Neuropsychological deficits are also seen in schizophrenia: deficits in memory, psychomotor abilities, attention, and difficulty with mental flexibility
- Genetic modifications** in C4 gene may also play a role by causing increased synaptic pruning during adolescence (*new hypothesis*)

ETIOLOGI PATOFISIOLOGI PATOGENESIS

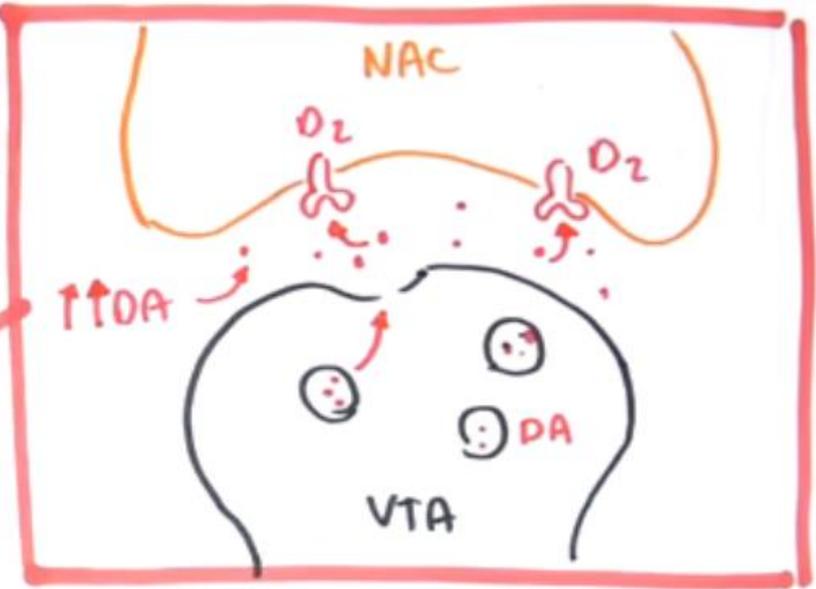
<https://calgaryguide.ucalgary.ca/schizophrenia-pathogenesis-and-symptoms/>





POSITIVE SYMPTOMS
DELUSIONS
HALUCINATIONS

NUCLEUS ACCUMBENS (NAC)

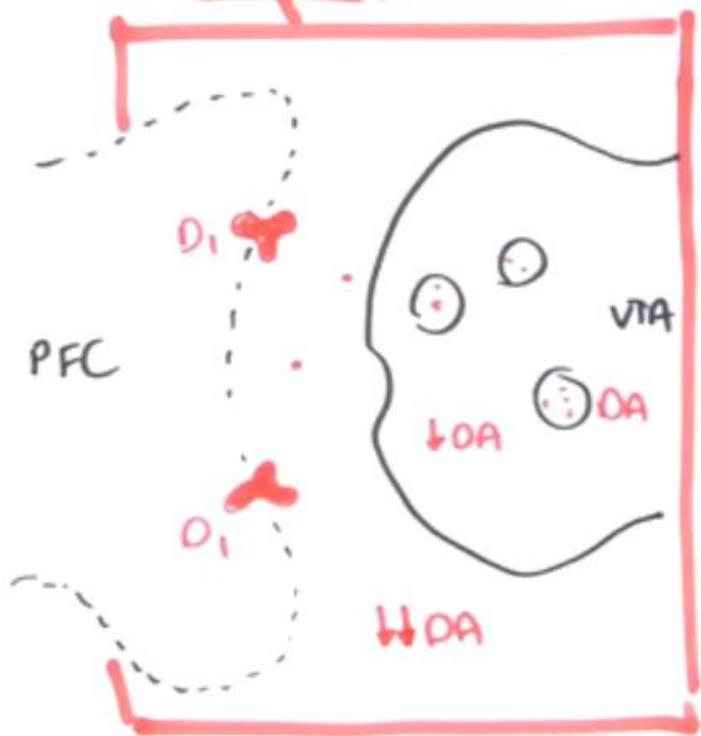
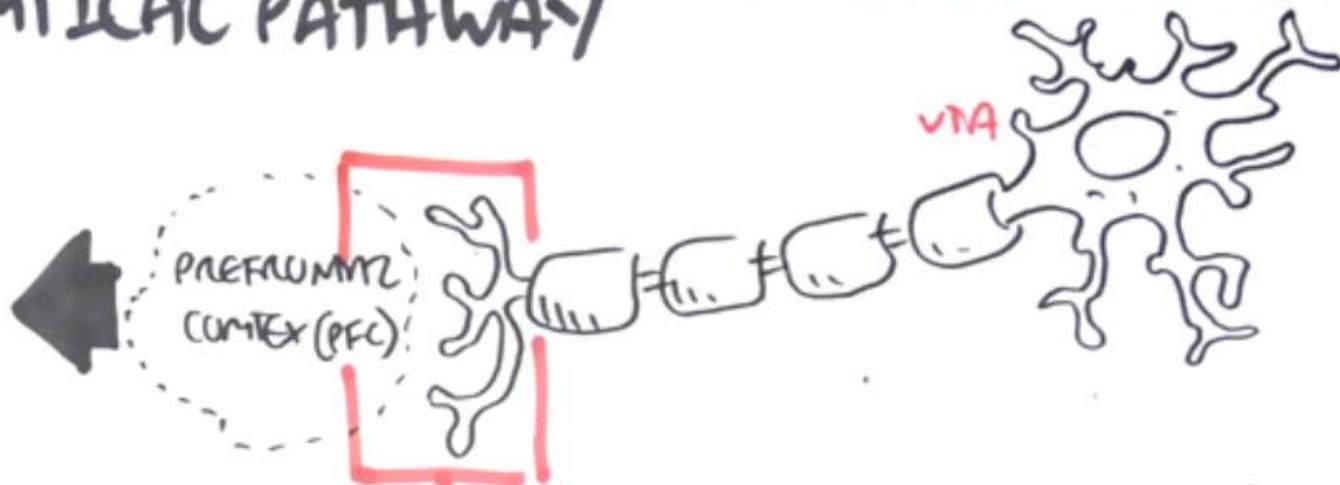


MESOLIMBIC PATHWAY
VTA
LOW DOPAMINE IN VTA

MESOCORTICAL PATHWAY

CONTROLLED BY GABAERGIC

NEGATIVE SYMPTOMS
ANOLITION
FLATTEMENT IN AFFECT



DIMENSI GEJALA SKIZOFRENIA

5 dimensi gejala:

positif

negatif

kognitif

afektif

agresif



**PRESENTASI KLINIS
TANDA DAN GEJALA**

Gejala Positif

Halusinasi (terutama auditorik)
Delusi (keyakinan salah, tetap teguh)
Pikiran kacau, asosiasi longgar
Perilaku disorganisasi atau katatonik

Gejala Negatif

Afek tumpul (emosi datar)
Avolisi (kurang motivasi)
Alogia (bicara minim)
Anhedonia (tidak bisa menikmati aktivitas)
Menarik diri sosial

Gejala Kognitif

Gangguan perhatian & konsentrasi
Memori kerja menurun
Gangguan fungsi eksekutif (perencanaan, problem solving)
Kesulitan belajar hal baru

Gejala Afektif & Perilaku

Depresi & ansietas sering menyertai
Agitasi, agresi
Gangguan tidur & kebersihan diri
Peningkatan risiko bunuh diri

PROGNOSIS & PERJALANAN PENYAKIT

- Onset biasanya bertahap → episode rekuren
- Sebagian pasien mengalami remisi
- Sebagian lain perjalanan kronis dengan disabilitas
- Faktor prognosis baik:
 - Onset lambat
 - Dukungan keluarga
 - Kepatuhan obat
 - Tidak ada penyalahgunaan zat

• “Perjalanan penyakit bervariasi. Ada pasien yang bisa mengalami remisi cukup lama, ada juga yang kronis dengan disabilitas menetap. Faktor-faktor seperti onset yang lambat, adanya dukungan keluarga, kepatuhan pada obat, dan tidak adanya penggunaan narkoba sangat berpengaruh pada prognosis.”



DSM-5 Criteria for Schizophrenia

- ✓ Two or more of the following are present for a significant period of time for 1 month. At least one of these must be point 1, 2 or 3.
 1. Delusions
 2. Hallucinations
 3. Disorganized speech
 4. Grossly Disorganized or Catatonic Behaviour
 5. Negative Symptoms
- ✓ Impaired level of functioning in areas of work, interpersonal relations, or self-care

TUJUAN TERAPI & PRINSIP MANAJEMEN – SKIZOFRENIA

Tujuan Terapi

- Mengurangi gejala positif, negatif, dan kognitif
- Memperbaiki fungsi sosial & okupasi
- Meningkatkan kualitas hidup
- Mencegah kekambuhan & rawat inap berulang

“Tujuan utama terapi skizofrenia bukan hanya mengurangi halusinasi atau delusi, tapi juga memperbaiki fungsi sosial pasien, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah kekambuhan. Jadi kita bicara bukan hanya tentang kontrol gejala, tapi juga rehabilitasi jangka panjang.”

Prinsip Manajemen

- **Fase akut:** kontrol gejala psikotik & agitasi
- **Fase stabilisasi:** perbaikan fungsi & mencegah relapse
- **Fase maintenance:** mempertahankan remisi, meningkatkan kualitas hidup
- Terapi bersifat jangka panjang & individualisasi

“Manajemen skizofrenia dibagi dalam tiga fase: fase akut untuk mengendalikan gejala berat, fase stabilisasi untuk mencegah relapse, dan fase maintenance untuk mempertahankan remisi. Karena ini penyakit kronis, terapi harus berlangsung jangka panjang dan disesuaikan dengan kebutuhan tiap pasien.”

TUJUAN TERAPI & PRINSIP MANAJEMEN – SKIZOFRENIA

Pendekatan Umum

- **Farmakoterapi:** antipsikotik sebagai lini utama
- **Terapi psikososial:** CBT, terapi keluarga, rehabilitasi sosial
- **Dukungan multidisiplin:** dokter, perawat, farmasis, keluarga
- Edukasi pasien & keluarga penting

“Pendekatan skizofrenia harus komprehensif. Antipsikotik tetap lini pertama, tapi keberhasilan tidak hanya tergantung obat. Dukungan psikososial, terapi keluarga, rehabilitasi, serta edukasi pasien dan keluarga sangat penting untuk menjaga keberlangsungan terapi.”

Peran Farmasis

- Memantau efektivitas & efek samping obat
- Konseling pasien & keluarga tentang terapi
- Meningkatkan kepatuhan (adherence)
- Berperan dalam pemilihan regimen rasional

“Farmasis berperan penting dalam tim. Tugas kita memantau efektivitas dan keamanan obat, memberi edukasi untuk meningkatkan kepatuhan pasien, serta membantu dokter dalam pemilihan terapi yang rasional dan individual.”

Three Neurotransmitter Pathways Linked to Psychosis

Dopamine Theory

Hyperactive dopamine at D2 receptors in the mesolimbic pathway

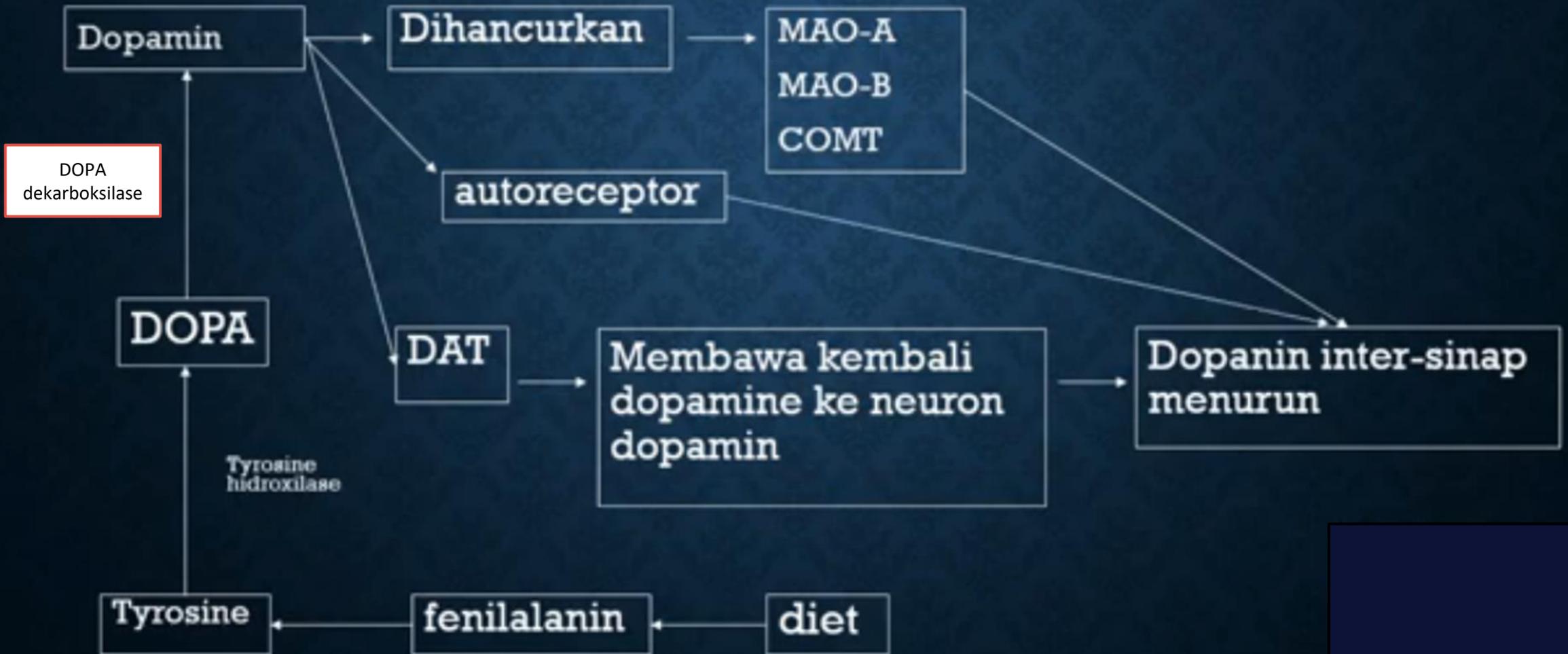
Glutamate Theory

NMDA receptor hypofunction

Serotonin Theory

5HT2A receptor hyperfunction in the cortex

1. NEUROTRANSMITER DOPAMINE



ALUR DOPAMINE UTAMA PADA OTAK



5 ALUR DOPAMINE PADA OTAK



BAGAIMANA ANTIPSIKOTIK BEKERJA?

Antipsikotik
Tipikal

Antagonis DA



DA



Mesolimbik membaik

Mesokortikal memburuk

nigrostriatal memburuk

tuberoinfundibular memburuk

BAGAIMANA ANTIPSIKOTIK BEKERJA?

Antipsikotik
Atipikal generasi 2
(risperidon,
olanzapine,
clozapine)

Antagonis DA

DA



Mesolimbik membaik

Antagonis
5HT_{2A}

Produksi DA di VTA



Mesokortikal membaik

Nigrostriatal teratasi

Tuberoinfundibular teratasi

Secara fisiologis

5HT

5HT_{2A}

Glu



Piramidal
neuron



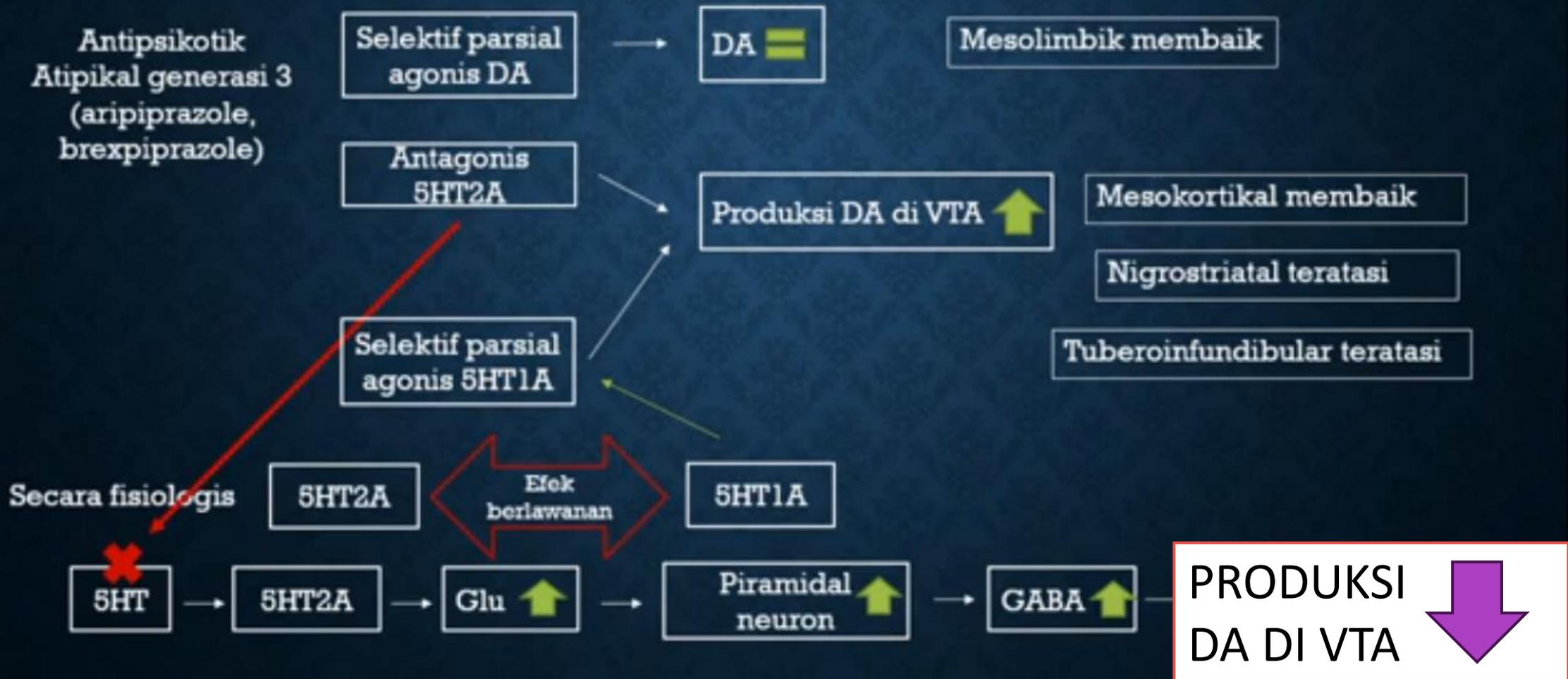
GABA



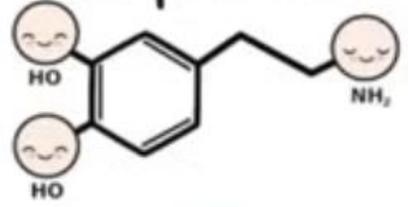
Produksi DA di VTA



BAGAIMANA ANTIPSIKOTIK BEKERJA?



Dopamine



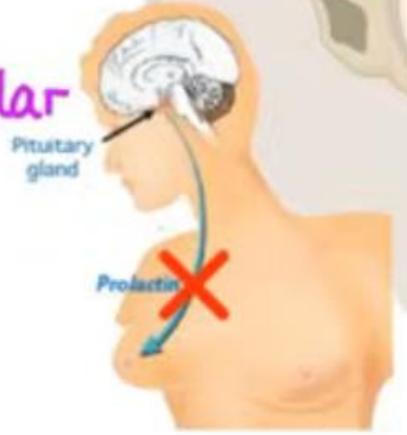
↓ Mesocortical



Nigrostriatal

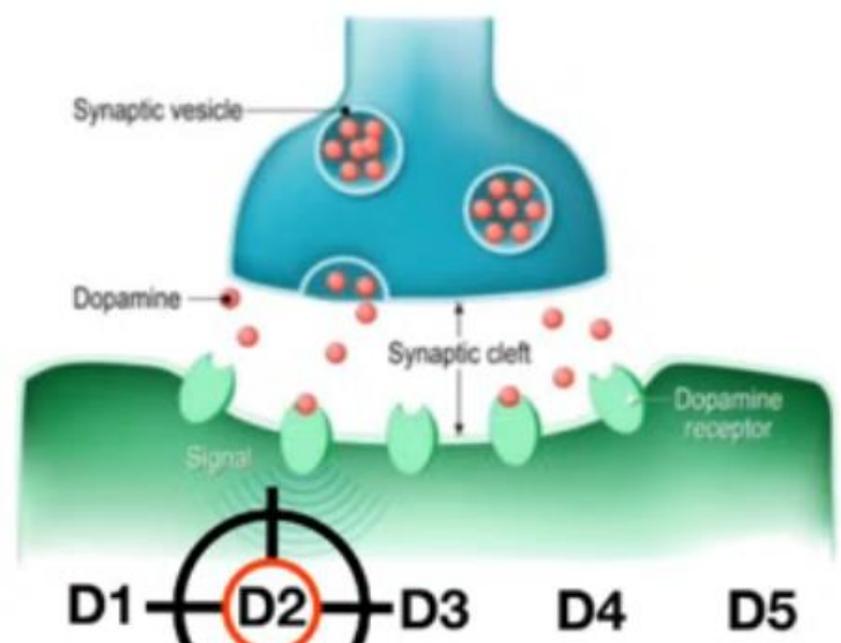


Tuberoinfundibular



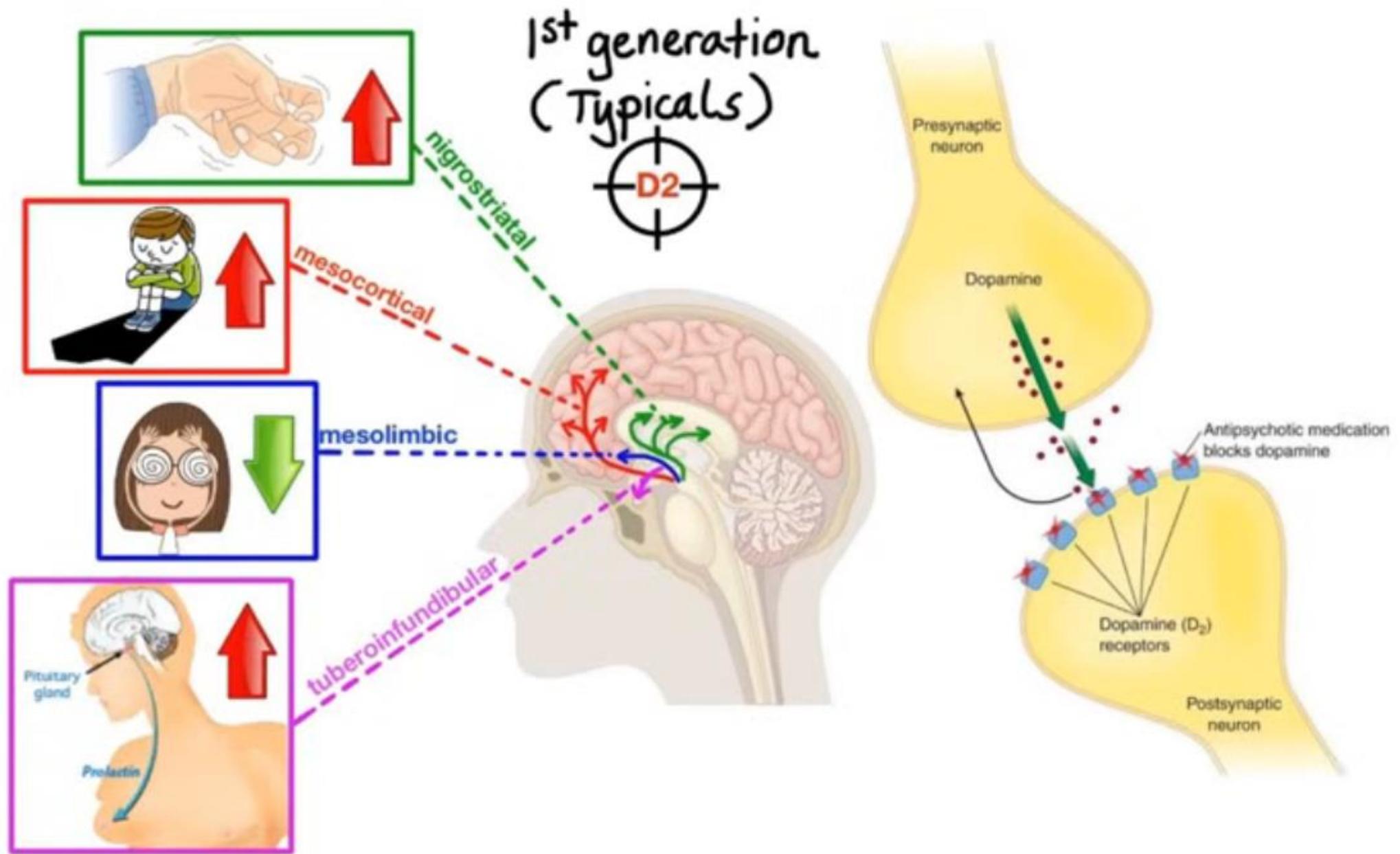
↑ Mesolimbic





1st generation
(Typicals)

2nd generation
(Atypicals)

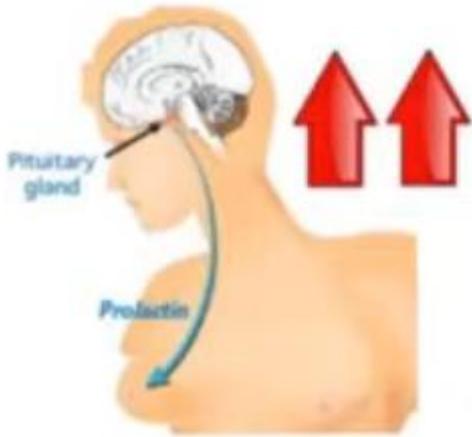
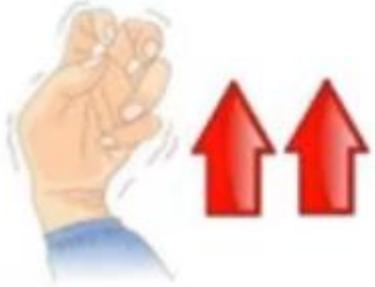
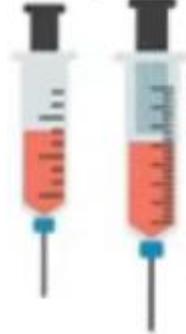


1st generation (Typicals)

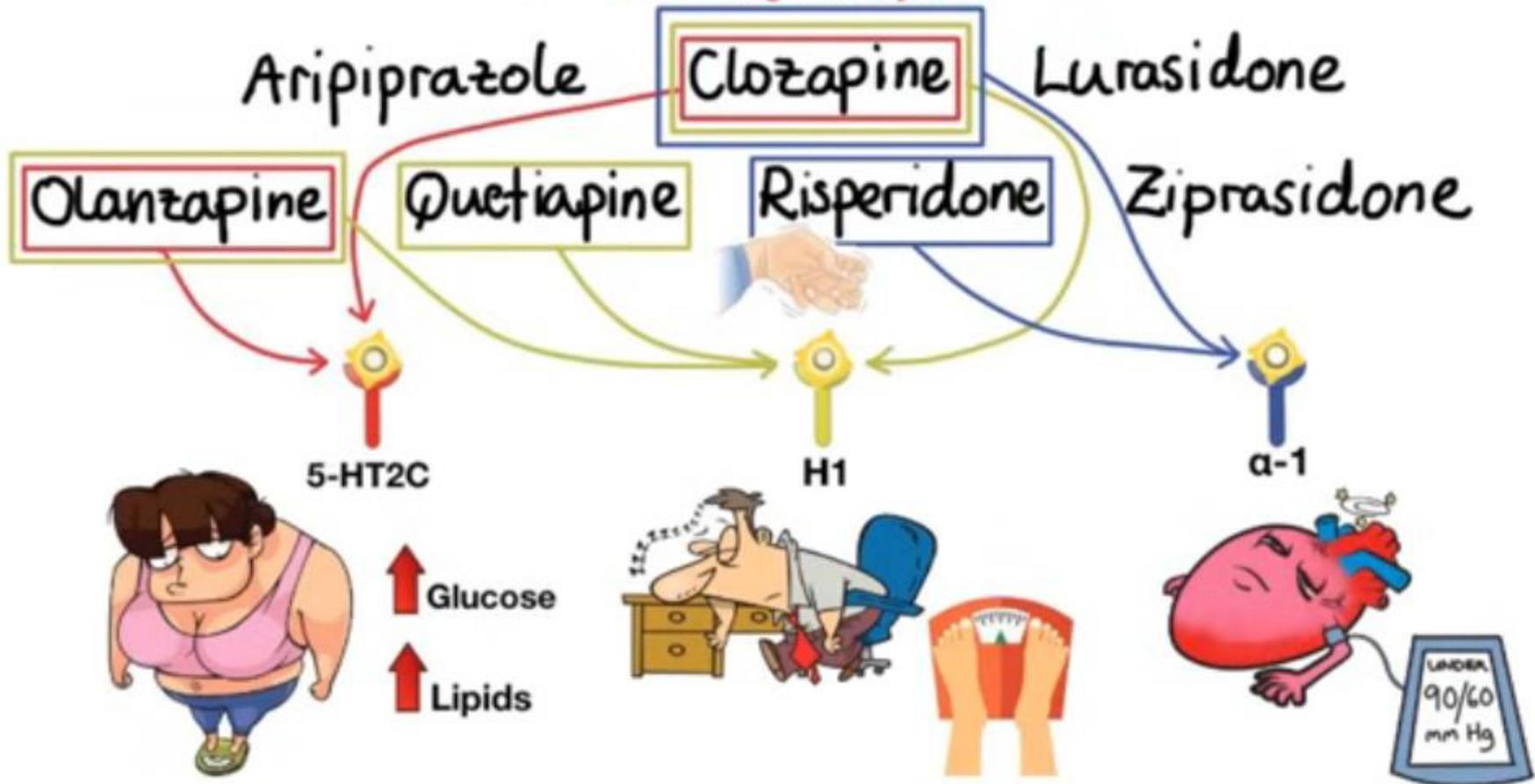
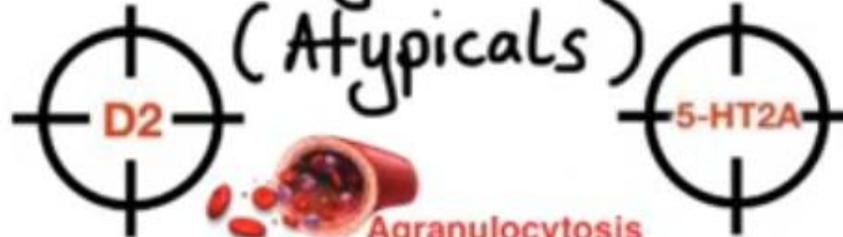


High-potency
Haloperidol
Fluphenazine
Prochlorperazine
Trifluoperazine

Low-potency
Chlorpromazine



2nd generation (Atypicals)



FARMAKOTERAPI – SKIZOFRENIA - FGA

Antipsikotik Tipikal

(FGA-first gen antipsikotik)

- Mekanisme: blokade reseptor dopamin D2
- Contoh: haloperidol, klorpromazin, fluphenazine
- Efektif pada gejala positif
- Kurang efektif untuk gejala negatif/kognitif

Efikasi FGA

- Kontrol gejala positif cepat
- Tidak memperbaiki fungsi kognitif
- Tingkat relapse tinggi bila non-adherence
- Tidak superior dibanding SGA dalam jangka panjang

Efek Samping FGA

- Ekstrapiramidal (EPS): tremor, rigiditas, akatisia
- Distonia akut & tardive dyskinesia
- Hiperprolaktinemia
- Efek kardiak: perpanjangan QT, hipotensi ortostatik

FARMAKOTERAPI – SKIZOFRENIA - SGA

Antipsikotik Atipikal

(SGA-2nd gen antipsikotik)

- Mekanisme: blokade D2 + antagonisme 5HT2A
- Contoh: risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole
- Efektif pada gejala positif & negatif
- Efek EPS lebih rendah dibanding FGA

Contoh SGA

- Risperidone: efektif, risiko EPS dosis tinggi
- Olanzapine: efektif tapi risiko kenaikan berat badan signifikan
- Quetiapine: sedatif, bermanfaat pada pasien dengan insomnia
- Aripiprazole: efek samping metabolik rendah
- Ziprasidone: risiko QT prolongation

FARMAKOTERAPI – SKIZOFRENIA - SGA

Efikasi SGA

- Efektif gejala positif & negatif
- Meningkatkan fungsi kognitif (terbatas)
- Lebih baik dalam pencegahan relapse
- Banyak guideline merekomendasikan SGA sebagai pilihan awal

Efek Samping SGA

- Metabolik: kenaikan berat badan, dislipidemia, resistensi insulin
- Sedasi, hipotensi ortostatik
- Gangguan kardiovaskular (QT prolongation)
- Hiperprolaktinemia (khusus risperidone, paliperidone)

PERBANDINGAN FGA VS SGA

- **FGA:** efektif untuk gejala positif, EPS tinggi, metabolik rendah
- **SGA:** efektif untuk positif & negatif, EPS rendah, metabolik tinggi
- Pemilihan individual sesuai profil pasien

TABLE 87-2 Available Antipsychotics and Dosage Ranges

Generic Name	Trade Name	Starting Dose (mg/day)	Usual Dosage Range (mg/day)	Comments
First-Generation Antipsychotics				
Chlorpromazine	Thorazine	50-150	300-1,000	Most weight gain among FGAs
Fluphenazine	Prolixin	5	5-20	
Haloperidol	Haldol	2-5	2-20	Higher dropout rate in first episode
Loxapine	Loxitane	20	50-150	
Loxapine inhaled	Adasuve	10	10	Maximum 10 mg per 24 hours. Approved REMS program only
Perphenazine	Trilafon	4-24	16-64	
Thioridazine	Mellaril	50-150	100-800	Significant QTc prolongation
Thiothixene	Navane	4-10	4-50	
Trifluoperazine	Stelazine	2-5	5-40	

Second-Generation Antipsychotics

Aripiprazole	Abilify	5-15	15-30	
Asenapine	Saphris	5	10-20	Sublingual only, no food or drink for 10 minutes after administration
Brexpiprazole	Rexulti	1	2-4	
Cariprazine	Vraylar	1.5	1.5-6	Due to long half-life, steady state is not reached for several weeks
Clozapine	Clozaril	25	100-800	REMS program. Check plasma level before exceeding 600 mg
Iloperidone	Fanapt	1-2	6-24	Care with dosing in CYP2D6 slow metabolizers
Lumateperone	Caplyta	42	42	Bioavailability increased by 9% when administered with high fat meal
Lurasidone	Latuda	20-40	40-120	Take with food; ≥ 350 calories (1,460 Joules)
Olanzapine	Zyprexa	5-10	10-20	Avoid in first episode because of weight gain
Paliperidone	Invega	3-6	3-12	Bioavailability increased when administered with food
Quetiapine	Seroquel	50	300-800	
Quetiapine XR	Seroquel XR	300 mg	400-800	
Risperidone	Risperdal	1-2	2-8	
Ziprasidone	Geodon	40	80-160	Take with food, ≥ 500 calories (2,100 Joules)

Farmakoterapi – Skizofrenia

Clozapine

- Indikasi: pasien resistensi terapi (gagal ≥ 2 antipsikotik)
- Efikasi terbaik pada gejala refrakter
- Risiko agranulositosis (perlu monitoring darah)
- Efek samping lain: kejang, sialorrhea, konstipasi berat

Long-Acting Injectables (LAI)

- Haloperidol decanoate, fluphenazine decanoate (FGA-LAI)
- Risperidone LAI, paliperidone LAI, aripiprazole LAI (SGA-LAI)
- Mengatasi masalah kepatuhan
- Dosis diberikan setiap 2–12 minggu

Farmakoterapi – Skizofrenia

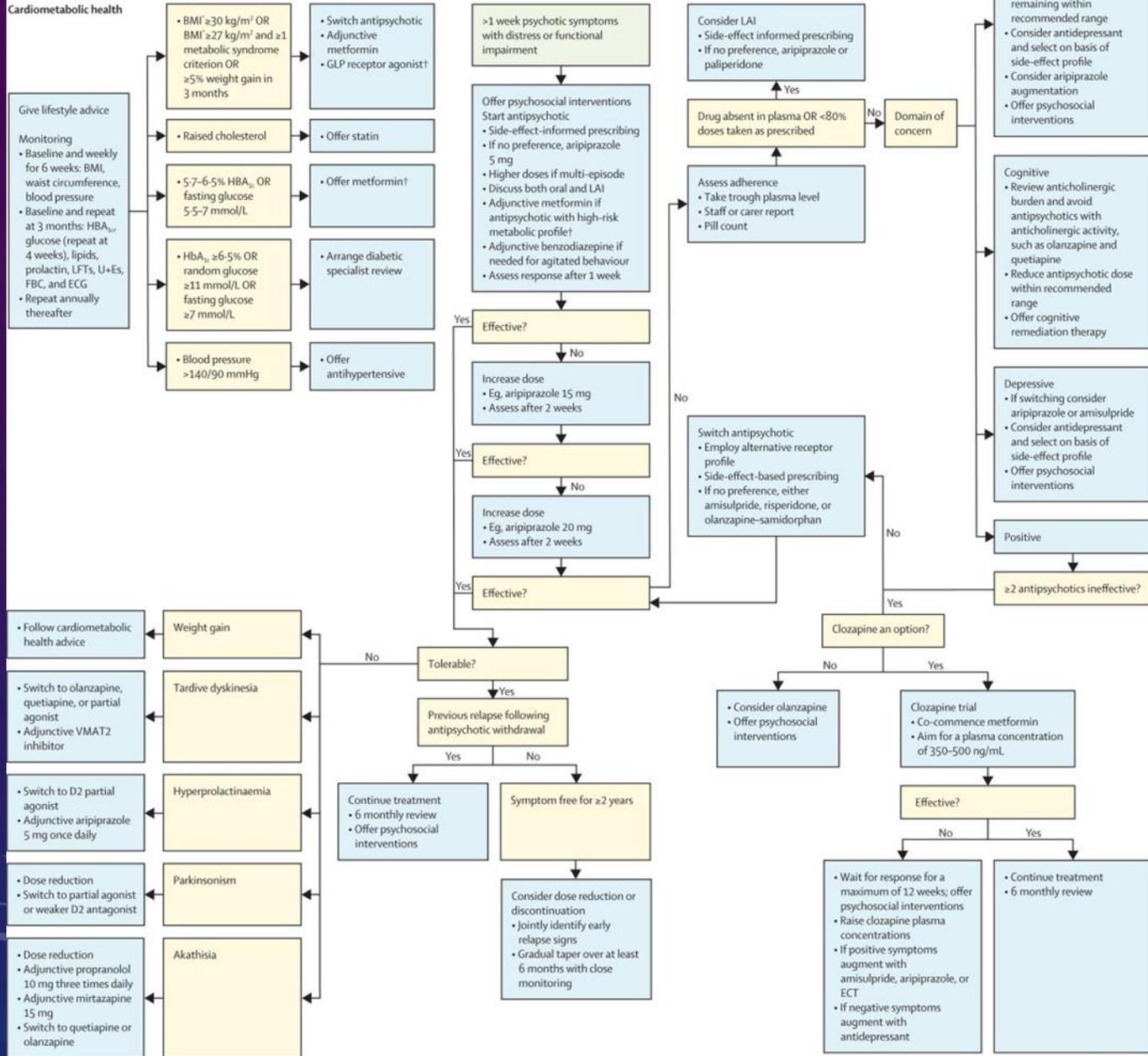
Strategi Switching

- Indikasi: tidak respon, efek samping berat, adherence buruk
- Metode switching:
 - Direct switch
 - Cross-taper
 - Overlap & taper
- Monitoring ketat saat transisi

Pertimbangan Khusus

- Lansia: sensitif terhadap EPS & efek metabolik
- Kehamilan: haloperidol relatif aman; hindari valproat/teratogenik
- Komorbid medis: hati-hati pada pasien dengan DM, penyakit jantung, epilepsi

- (1) Use shared decision making in all treatment decisions
- (2) Use treatment decision aids to inform patients regarding side-effect profiles
- (3) Act on lack of efficacy or intolerance early
- (4) Female, young, and elderly patients often require lower doses
- (5) Address substance use
- (6) This algorithm intends to give general guidance and might be adjusted for individual patients or settings where it might not be suitable



[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00031-8)



Terapi Schizophrenia

Terapi Fase Akut

- Diberikan obat antipsikotik pada 1 minggu pertama sejak terjadi serangan akut → gangguan emosi, perilaku berbahaya untuk diri sendiri & orang lain
- Awalnya → Benzodiazepin digunakan untuk mengobati katatonia, mengatasi kecemasan & agitasi sampai antipsikotik berefek
- Antidepresan dipertimbangkan untuk mengobati komorbiditas depresi berat atau gangguan obsesif-kompulsif
- Mood stabilizer & β blocker dipertimbangkan untuk mengurangi tingkat keparahan agresi & rasa permusuhan

Next therapy → **sesuaikan algoritma**



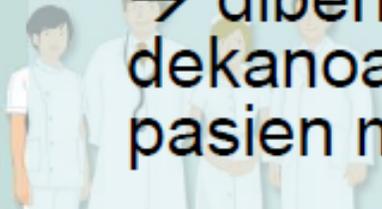
Terapi Stabilisasi

- Fase stabilisasi → minggu ke 2 – 3 setelah serangan akut → Tujuan : mengurangi stres pada pasien & meminimalkan kekambuhan, me↑kan adaptasi pasien, memfasilitasi pe↓an gejala & me↑kan proses pemulihan
- Regimen pengobatan dilanjutkan & dilakukan pemantauan minimal 6 bulan
- Pengobatan : antipsikotik atipikal
- Jika menggunakan obat tipikal, dapat digunakan dosis yang ekuivalen dengan CPZ 300-1000mg
- Terapi tidak menyembuhkan, namun dapat mengurangi gejala



Terapi pemeliharaan

- Tujuan : memastikan kesembuhan terpelihara, me↑kan kualitas hidup pasien, me↓kan tingkat kekambuhan, pemantauan efek samping obat terus berlanjut
- Rekomendasi : intervensi psikososial sebagai terapi (+)an
- Terapi pemeliharaan → minimal 1 - 5 tahun sejak sembuh dari episode akut, setelah 5 tahun → dosis diturunkan perlahan
- MESO → *Extra Piramidal Syndrom, tardive dyskinesia*
- → **pasien** yg bermasalah dalam kepatuhan minum obat
→ diberikan depot terapi (ex: flufenazin/ haloperidol dekanolat i.m dg interval 2-4 minggu) → diberikan jika pasien memiliki dosis efektif per oral yang stabil



Satu-satunya
obat yang
terbukti
superior dalam
uji klinik pada
pasien resisten
adalah
Clozapin

**PENATALAKSA
NAAN PASIEN
YANG
RESISTEN
TERAPI**

Obat pendukung
diberikan jika pasien
tdk berespon baik →
contoh: Li,
Carbamazepin, asam
valproat

Namun karena CLZ
memiliki efek samping
hipotensi ortostatik,
dosis harus dititrasi



CLOZAPINE

- Indikasi: pasien resistensi terapi (gagal ≥ 2 antipsikotik)
- Efikasi terbaik pada gejala refrakter
- Risiko agranulositosis (perlu monitoring darah)
- Efek samping lain: kejang, sialorrhea, konstipasi berat
- “Clozapine adalah gold standard untuk pasien skizofrenia yang tidak merespon obat lain. Efikasinya luar biasa, tapi risiko agranulositosis membuat obat ini harus dimonitor ketat dengan pemeriksaan darah rutin”

Masalah dalam penggunaan obat antipsikotik : ketidakpatuhan akibat efek samping obat

- ▶ Efek samping ekstrapiramidal → dijumpai pada obat antipsikotik tipikal
- ▶ Efek antikolinergik (mulut kering, pandangan kabur, konstipasi, retensi urin, penurunan memori) → pada antipsikotik potensi rendah (exp : klorpromasin)
- ▶ Tardive dyskinesia → gerakan yang tidak terkontrol, terutama pada mulut, lidah
- ▶ Efek pada kardiovaskuler (hipotensi ortostatik) → pada obat tipikal dan atipikal
- ▶ Efek pada fungsi seksual dan endokrin
- ▶ kejang → potensi tertinggi pada pemakaian klorpromasin atau klozapin



Yang termasuk efek samping ekstrapiramidal

1. **Distonia akut** → kejang otot & postur abnormal

- ✓ Biasa terjadi 3-5 hari setelah tx antipsikotik dimulai atau ketika dosis ditingkatkan.

2. **Pseudoparkinsonisme** → gejala parkinson yg memiliki manifestasi klinik yg sama spt parkinson idiopatik.

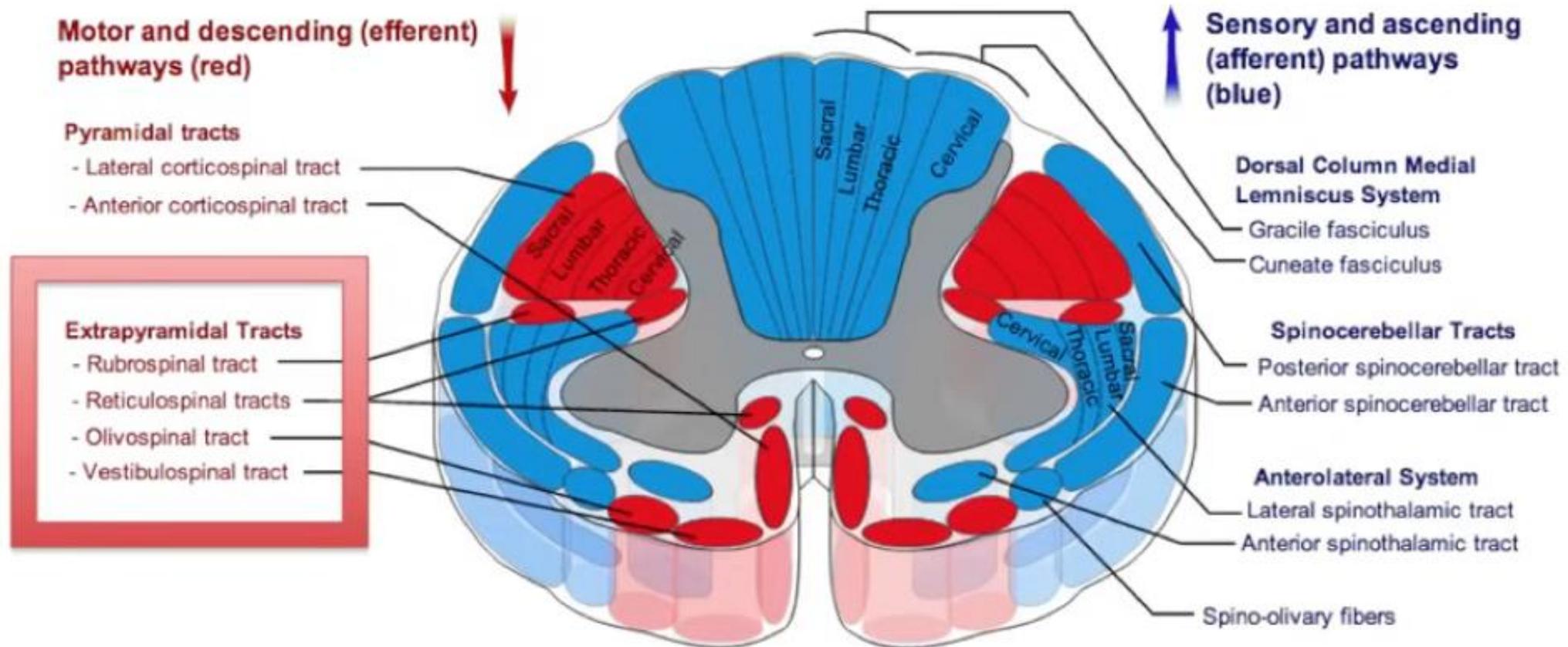
- ✓ Muncul 3 bln pertama stlh pengobatan

3. **Akatisia** → perasaan subjektif → kegelisahan & kecemasan, gangguan aktivitas motorik

- ✓ Muncul bbrp hari – bbrp minggu stlh penggunaan antipsikotik



Extrapyramidal Side Effects



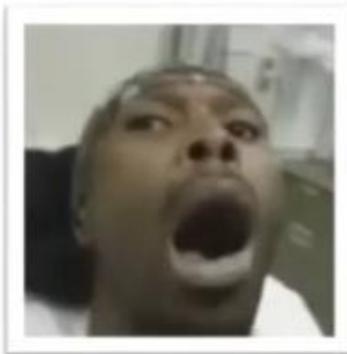
Extrapyramidal Side Effects

HIGH
YIELD

**Acute
Dystonia**

"Muscle"

4 Hours



Akathisia

"Rustle"

4 Days

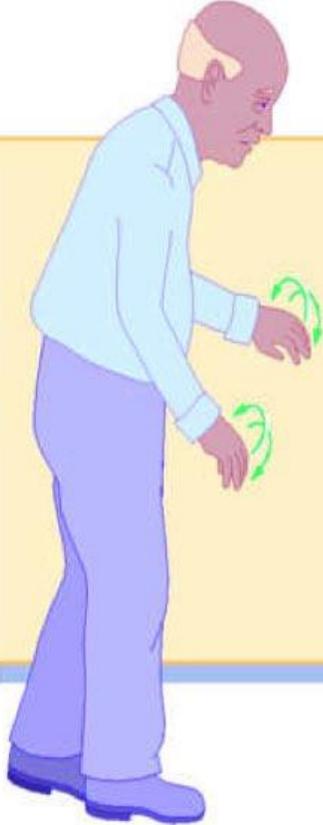


Akinesia

"Hustle"

4 Weeks





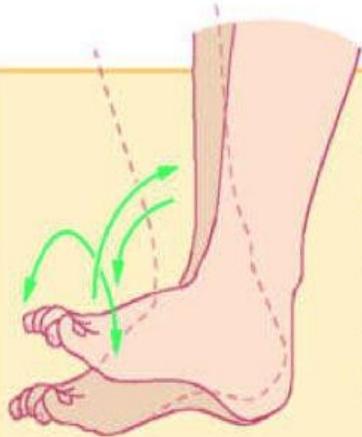
Pseudoparkinsonism

- ▲ Stooped posture
- ▲ Shuffling gait
- ▲ Rigidity
- ▲ Bradykinesia
- ▲ Tremors at rest
- ▲ Pill-rolling motion of the hand



Acute dystonia

- ▲ Facial grimacing
- ▲ Involuntary upward eye movement
- ▲ Muscle spasms of the tongue, face, neck and back (back muscle spasms cause trunk to arch forward)
- ▲ Laryngeal spasms



Akathisia

- ▲ Restless
- ▲ Trouble standing still
- ▲ Paces the floor
- ▲ Feet in constant motion, rocking back and forth



Tardive dyskinesia

- ▲ Protrusion and rolling of the tongue
- ▲ Sucking and smacking movements of the lips
- ▲ Chewing motion
- ▲ Facial dyskinesia
- ▲ Involuntary movements of the body and extremities

TERAPI EPS

Generic Name	Equivalent Dose (mg)	Daily Dosage Range (mg)
Antimuscarinics		
Benztropine ^a	1	1–8 ^b
Biperiden ^a	2	2–8
Trihexyphenidyl	2	2–15
Anithistaminic		
Diphenhydramine ^a	50	50–400
Dopamine agonist		
Amantadine	N/A	100–400
Benzodiazepines		
Lorazepam ^a	N/A	1–8
Diazepam	N/A	2–20
Clonazepam	N/A	2–8
β -Blockers		
Propranolol	N/A	20–160

^aInjectable dosage form can be given intramuscularly for relief of acute dystonia.

^bDosage may be titrated to 12 mg/day with care; nonlinear pharmacokinetics have been demonstrated.



MONITORING & EVALUASI – SKIZOFRENIA

Monitoring Efektivitas

- Skala klinis: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
- CGI (Clinical Global Impression)
- Penilaian fungsi sosial & okupasi
- Tujuan: remisi gejala & peningkatan fungsi

Monitoring Keamanan

- **EPS Extra Pyramidal Syndrome**: gunakan Simpson-Angus Scale, AIMS
- Parameter metabolik: berat badan, glukosa, lipid
- Prolaktin (risperidone, paliperidone)
- EKG: risiko QT prolongation

Monitoring & Evaluasi – Skizofrenia

Adherence Issues

- Non-adherence umum: hingga 50% pasien
- Penyebab: efek samping, stigma, kurang insight
- Solusi:
Edukasi pasien & keluarga;
Pemilihan obat dengan profil tolerabilitas baik;
Gunakan long-acting injectable (LAI) bila perlu

Evaluasi Luaran Jangka Panjang

- Indikator keberhasilan:
Remisi gejala;
Fungsi sosial & pekerjaan membaik;
Relapse rate menurun
- Outcome: peningkatan kualitas hidup

Take-Home Messages

- Skizofrenia = gangguan kronis multifaktorial
- Antipsikotik = terapi utama (FGA vs SGA)
- Clozapine = pilihan pada resistensi
- Monitoring efektivitas & keamanan wajib
- Edukasi & adherence → kunci keberhasilan terapi

**SEKIAN
DAN
TERIMAKASIH**



Oleh
apt. Nova Ermawati., M.Farm

Tujuan Pembelajaran

- Menjelaskan epidemiologi dan patofisiologi utama anxiety disorders
- Mengidentifikasi karakteristik klinis anxiety disorder
- Menjelaskan prinsip terapi nonfarmakologik dan farmakoterapi
- Menentukan strategi monitoring dan evaluasi pasien

Definition, Concept, Classification

1. Anxiety: respons emosional terhadap ancaman
2. Anxiety merupakan respons normal terhadap stres yang menjadi patologis jika berlebihan dan mengganggu fungsi.
3. Menurut *American Psychological Association (APA)* → Kecemasan:
 - Emosi yang ditandai dengan perasaan ketegangan, pikiran cemas dan perubahan fisik seperti tekanan darah meningkat.
 - Orang dengan gangguan kecemasan biasanya memiliki gangguan pikiran atau masalah yang berulang. Mereka mungkin menghindari situasi tertentu dari khawatir. Mereka juga memiliki gejala fisik seperti berkeringat, gemetar, pusing atau detak jantung yang cepat.



EPIDEMIOLOGI

- Ditemui pada 9% populasi AS
- Pada wanita 19.5 % dan pada laki-laki 8%
- Lebih sering pada wanita <30 tahun
- Sekitar 20%-65% pasien dengan gangguan cemas depresi
- Sekitar 95% penderita depresi memiliki paling sedikit satu simptom cemas, 29% mengalami serangan panik dan 42% gejala somatik gangguan cemas
- Gangguan cemas yang paling sering disertai depresi yaitu gangguan panik, gangguan cemas menyeluruh dan gangguan cemas sosial.

KOMORBIDITAS

- Depresi mayor
- Substance Use Disorder
- Penyakit kronik (CVD, GI, COPD)

Etiology

- genetik dan neurobiologik
- Pengalaman traumatic, stres psikososial

Neurobiologi – regio otak

- Amigdala – pusat rasa takut
- LC –respon noradrenergic
- Hipokampus – memori traumatik

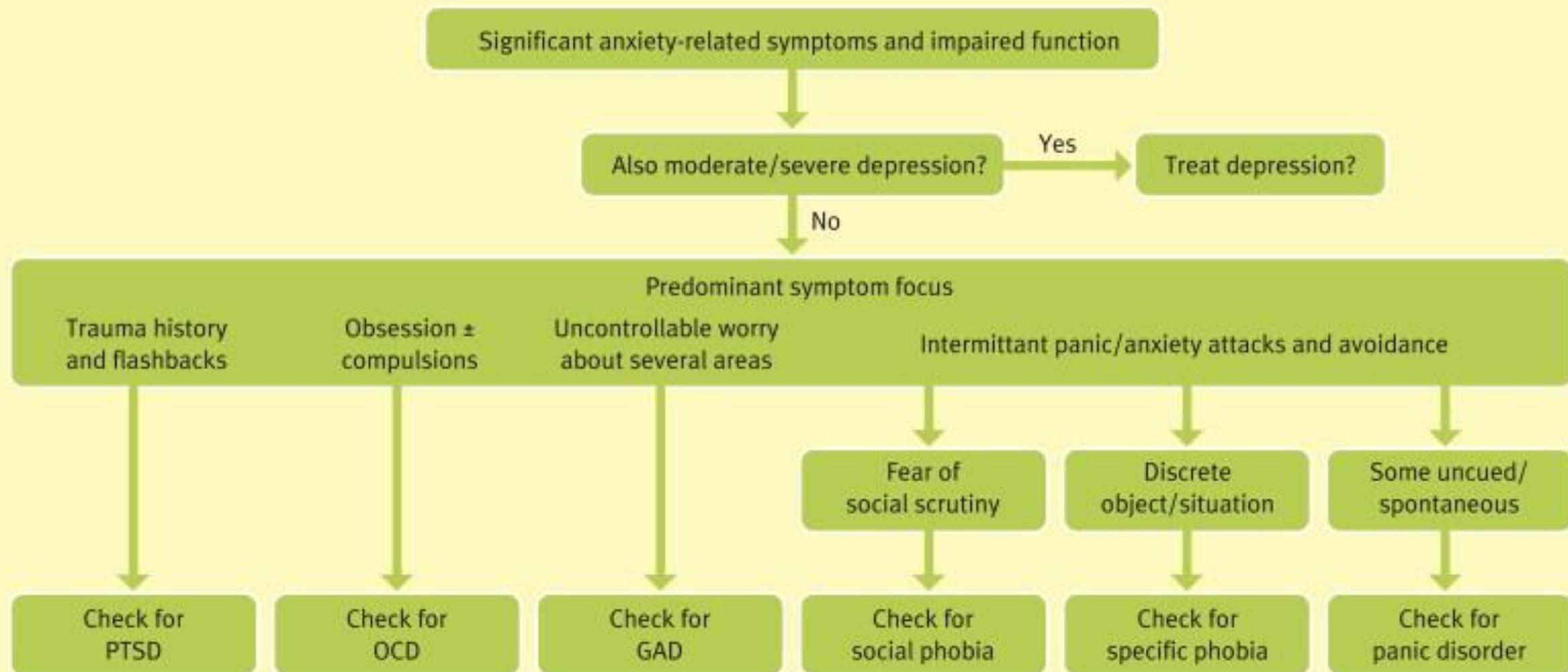
Neurochemical

- Noradrenergik model
- GABA reseptor model
- Serotonin model

Neuroimaging findings

- Aktivitas meningkat di amigdala dan insula
- Aktivitas menurun di prefrontal korteks

Algorithm to facilitate diagnosis of anxiety disorders



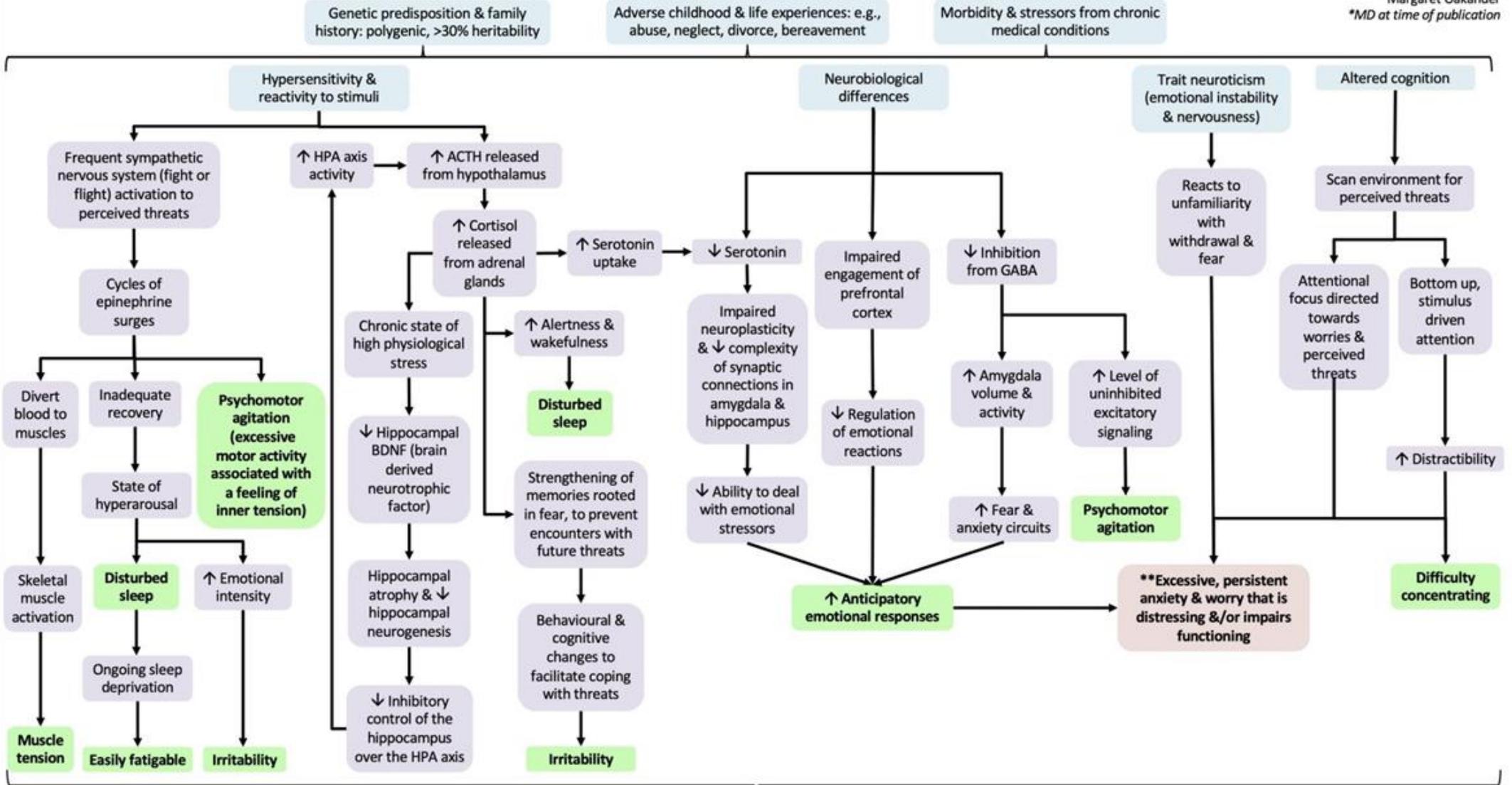
PTSD, post-traumatic stress disorder; OCD, obsessive compulsive disorder; GAD, generalized anxiety disorder. Modified from Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, *et al.* *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96 with permission from Sage publications.²

1. GENERALIZED ANXIETY DISORDER

- ditandai dengan rasa cemas dan khawatir yang berlebihan serta berlangsung hampir setiap hari selama setidaknya enam bulan.
- Kekhawatiran tersebut tidak terbatas pada situasi tertentu dan sulit dikendalikan oleh pasien.

Generalized Anxiety Disorder (GAD): Pathogenesis and clinical findings

Authors: Keira Britto
 Reviewers: Sara Cho, Luiza Radu,
 *Margaret Oakander
 *MD at time of publication



Generalized Anxiety Disorder:

**occurring more days than not for ≥ 6 months; **difficult to control; presence of ≥ 3 remaining symptoms

Legend:

Pathophysiology

Mechanism

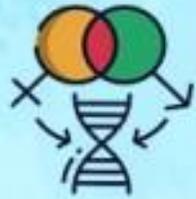
Sign/Symptom/Lab Finding

Complications

Published July 21, 2024 on www.thecalgaryguide.com



10 MAJOR RISK FACTORS FOR GENERALIZED ANXIETY DISORDER



Heredity



Brain chemistry



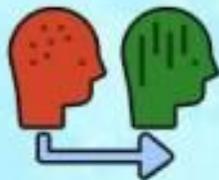
Neuroticism



Negative cognitions



Trauma



Learned behavior



Financial issues



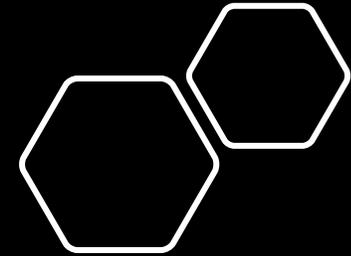
Substance abuse



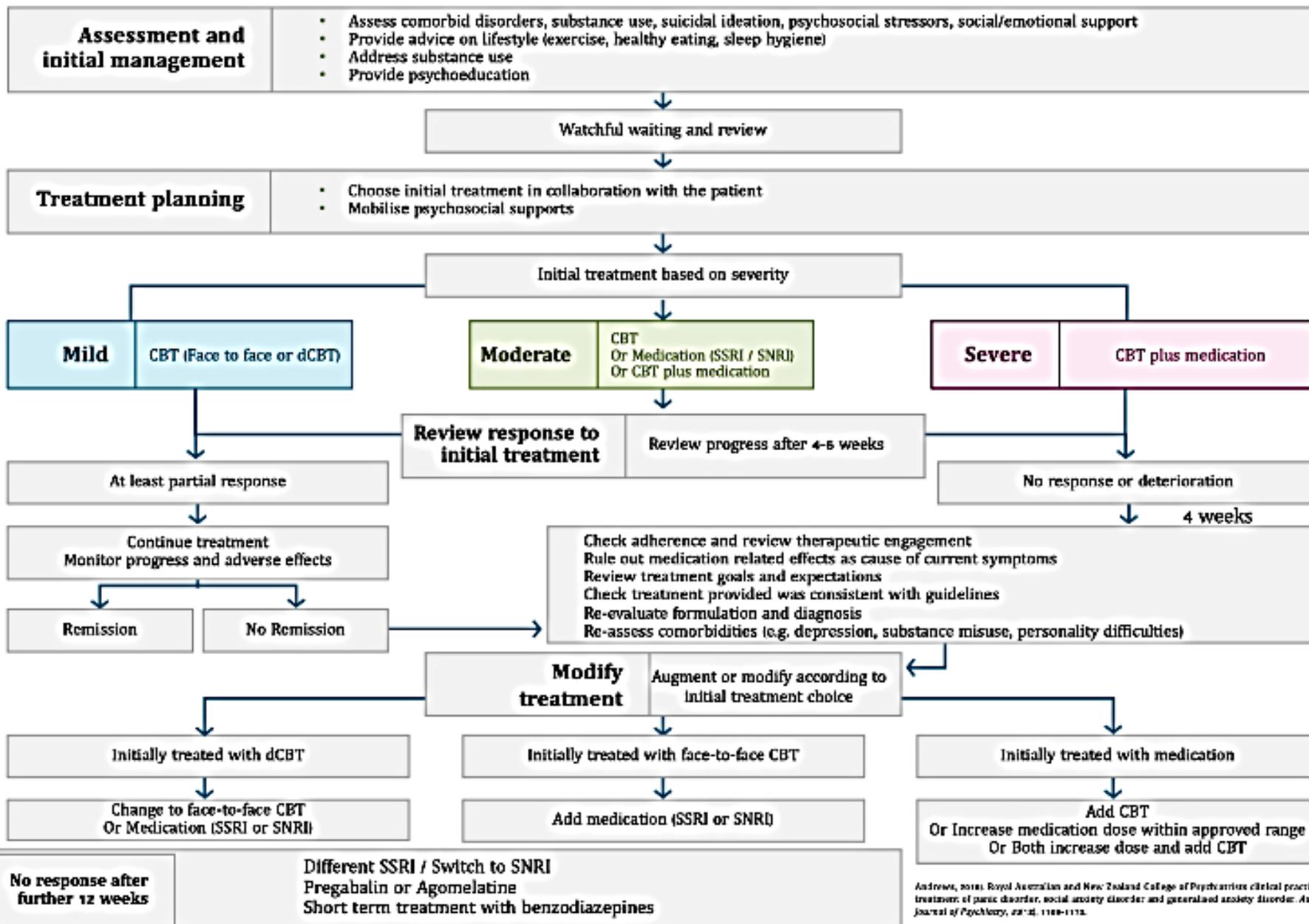
Diet

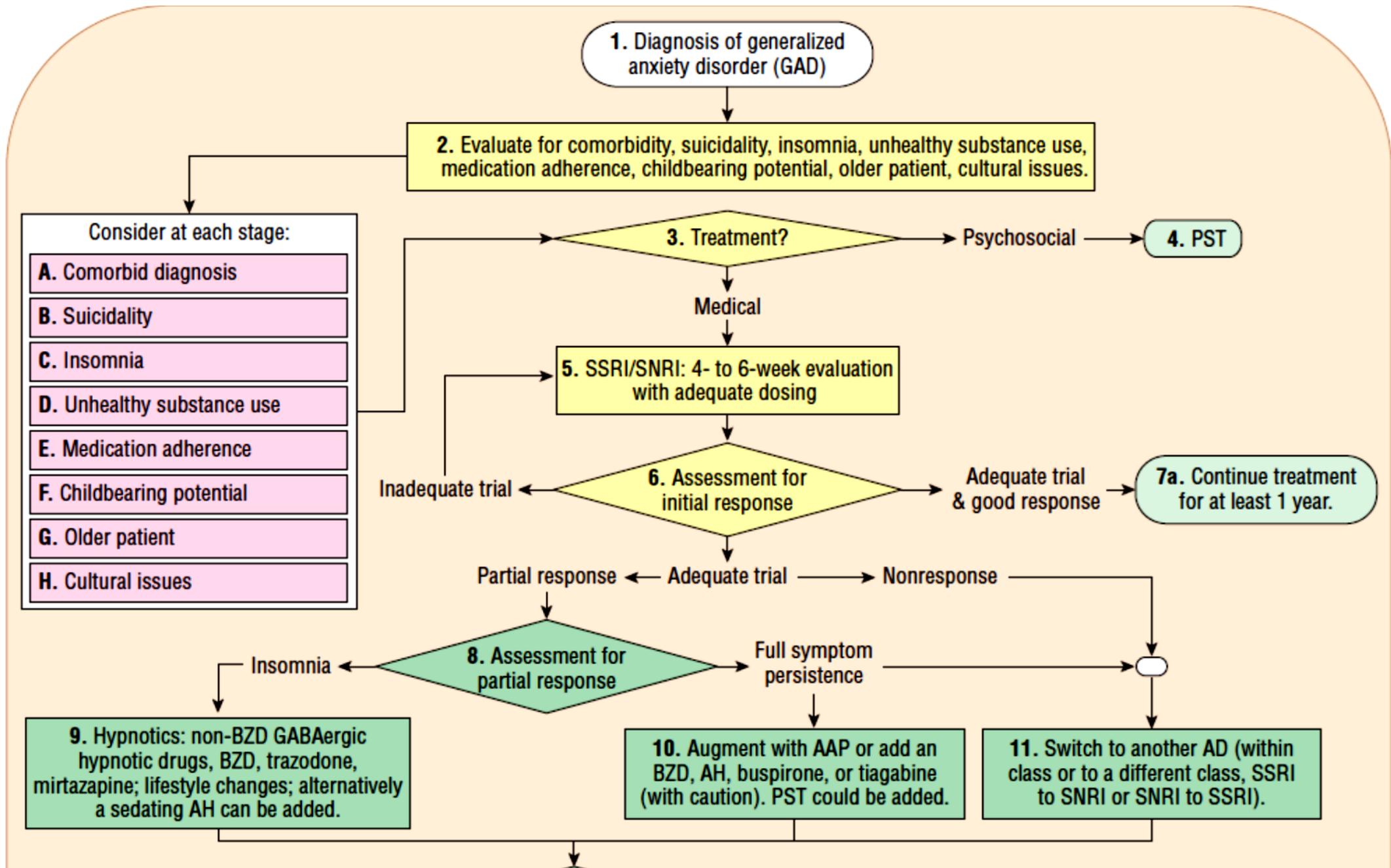


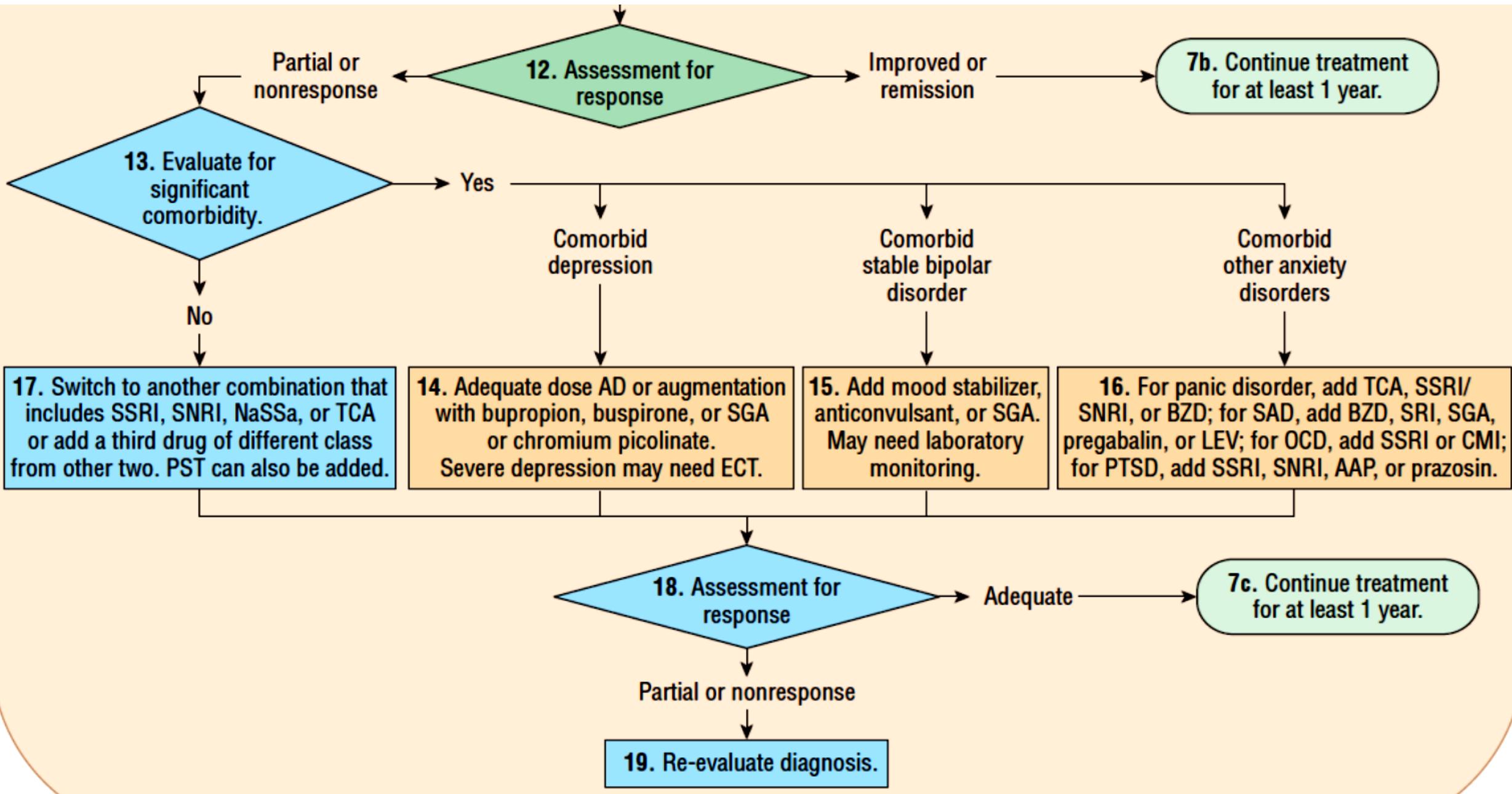
Work stress



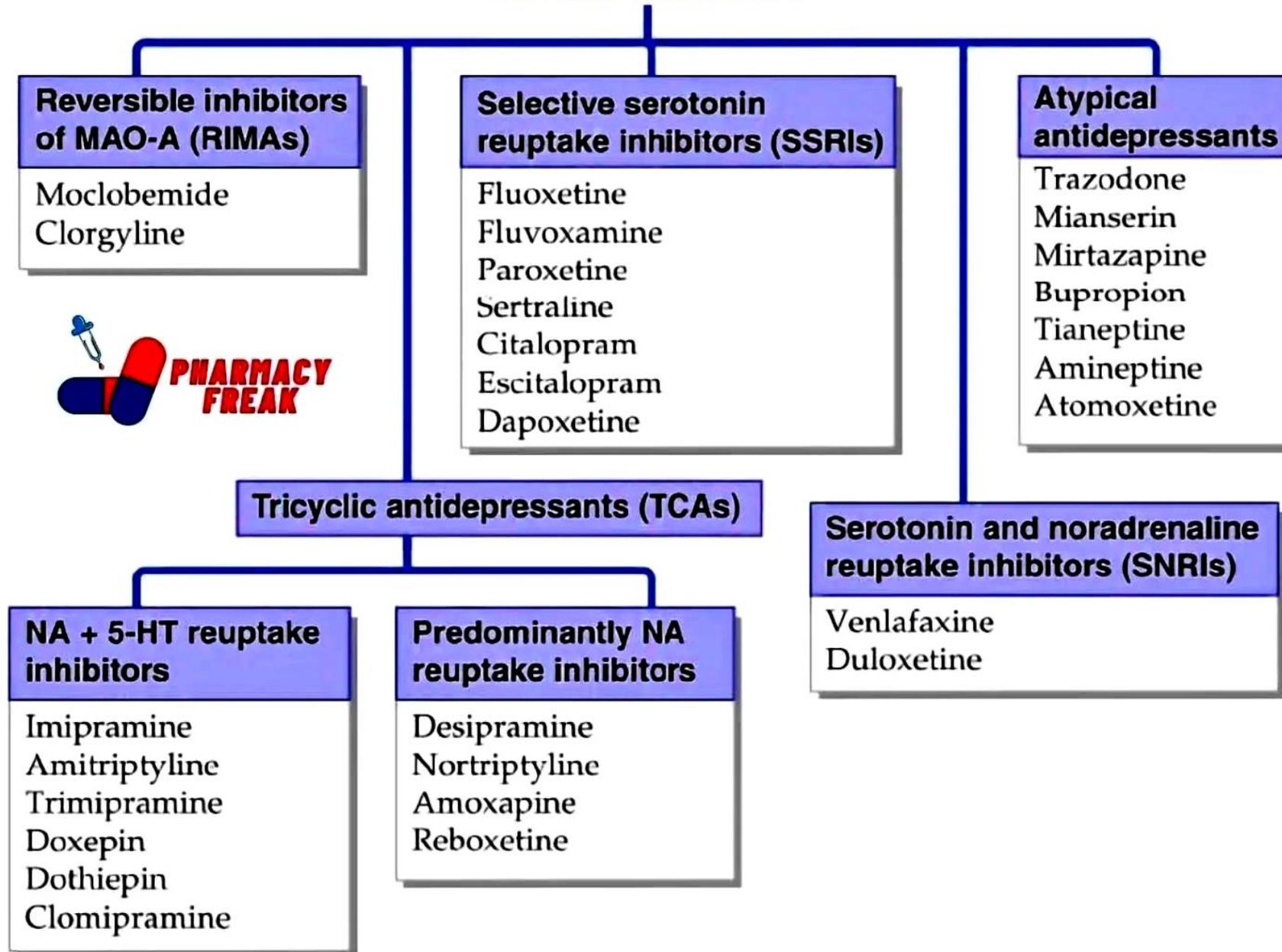
Algorithm for Treatment of Generalised Anxiety Disorder







ANTIDEPRESSANTS



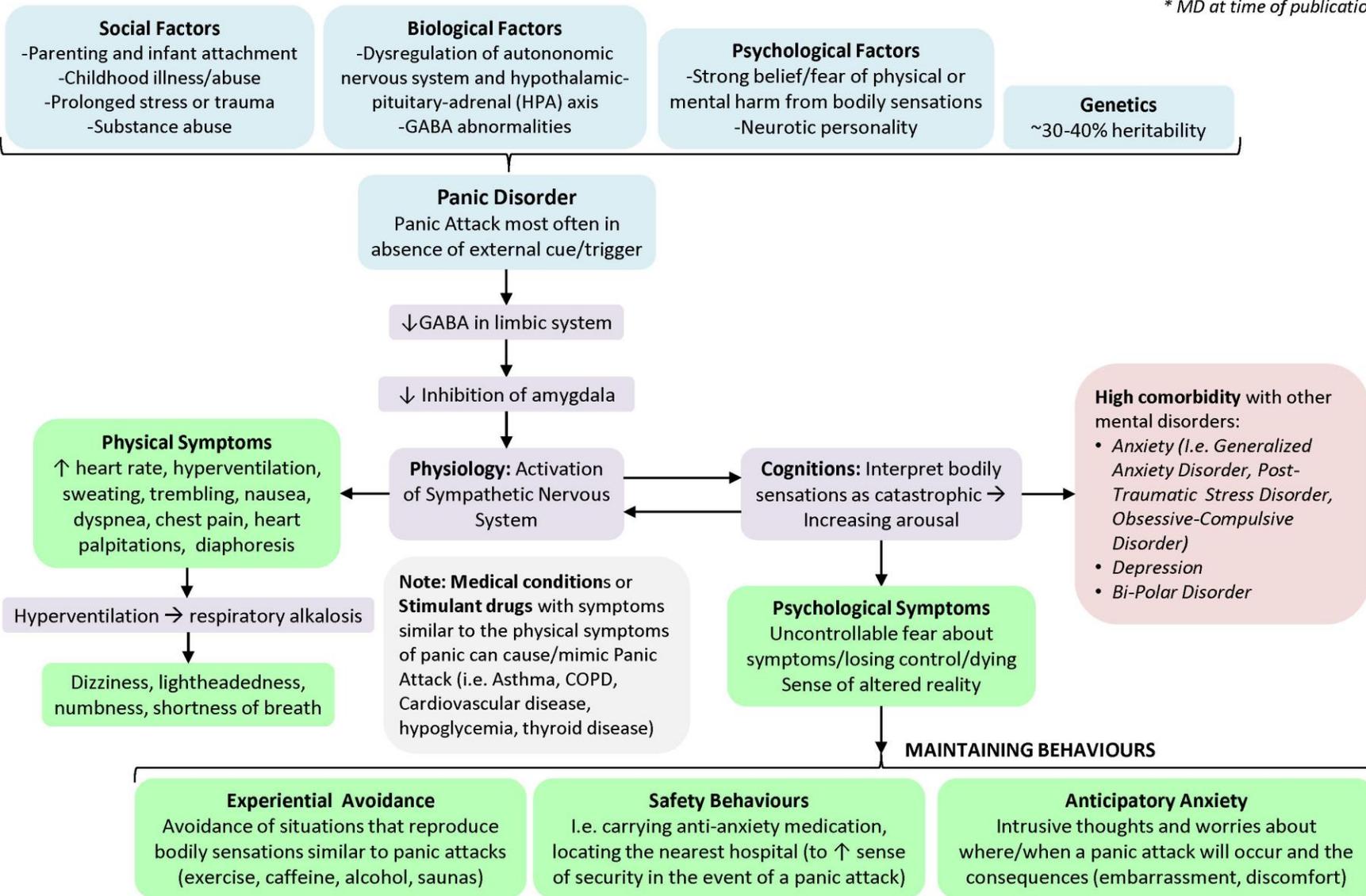
2. PANIC DISORDER

- Recurrent, unexpected panic attacks
- Followed by ≥ 1 month concern or behavior change
- Not due to substance, medical condition, or another mental disorder

‘Panic disorder ditandai dengan serangan panik berulang dan tidak terduga, diikuti kekhawatiran berkelanjutan mengenai kemungkinan serangan berikutnya atau perubahan perilaku untuk menghindarinya. Kondisi ini tidak disebabkan oleh obat, zat, atau gangguan medis lain’

Panic Disorder: Pathogenesis and Clinical Findings

Author: Jenna Thomas
 Reviewers: Sara Meunier,
 Yan Yu, Margaret Oakander*
 * MD at time of publication



<http://dx.doi.org/10.5772/60663>

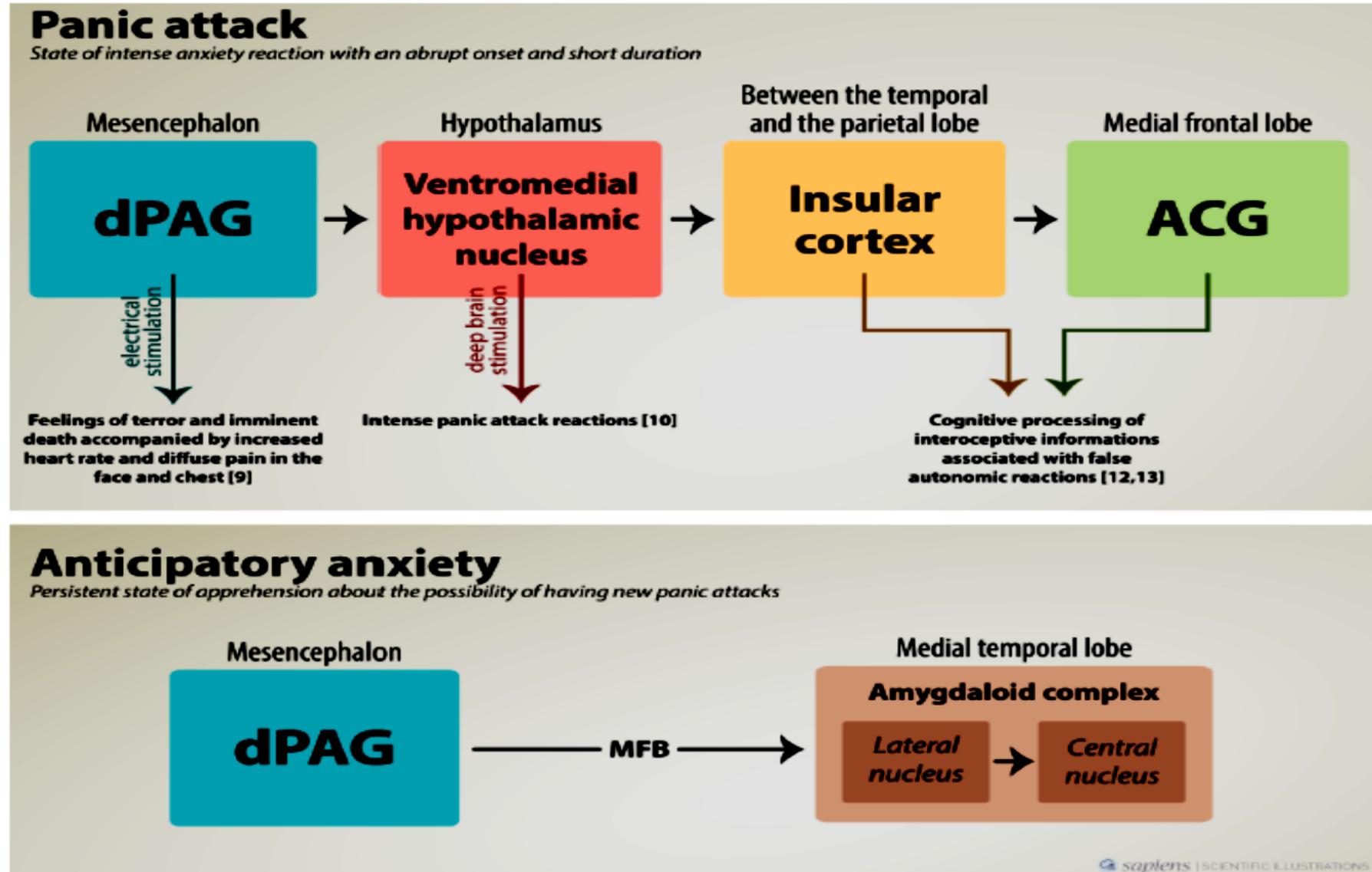


Figure 4. Flow diagram of the neural circuitry associated with the two main symptoms of panic disorder: panic attack (top) and anticipatory anxiety (bottom). dPAG, dorsal periaqueductal gray; ACG, anterior cingulate gyrus; MFB, medial forebrain bundle.

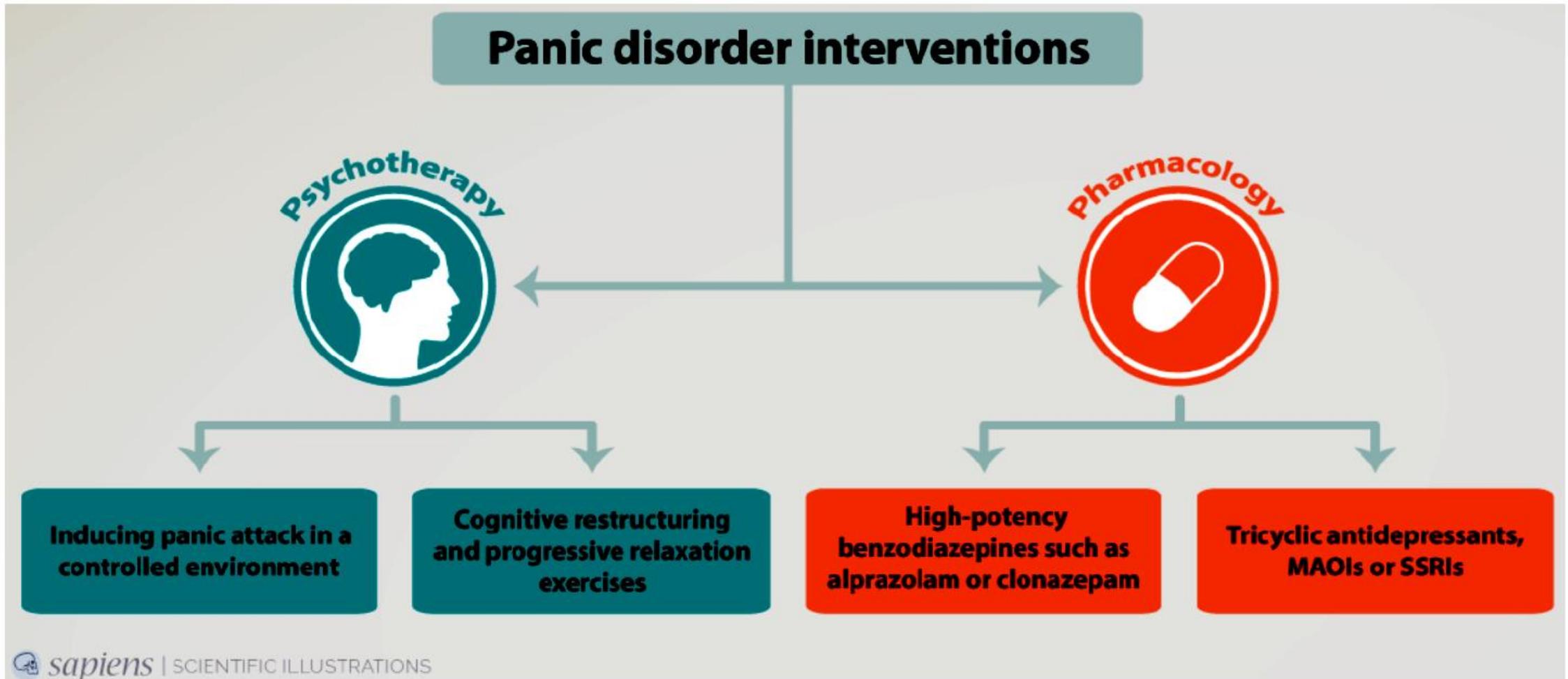
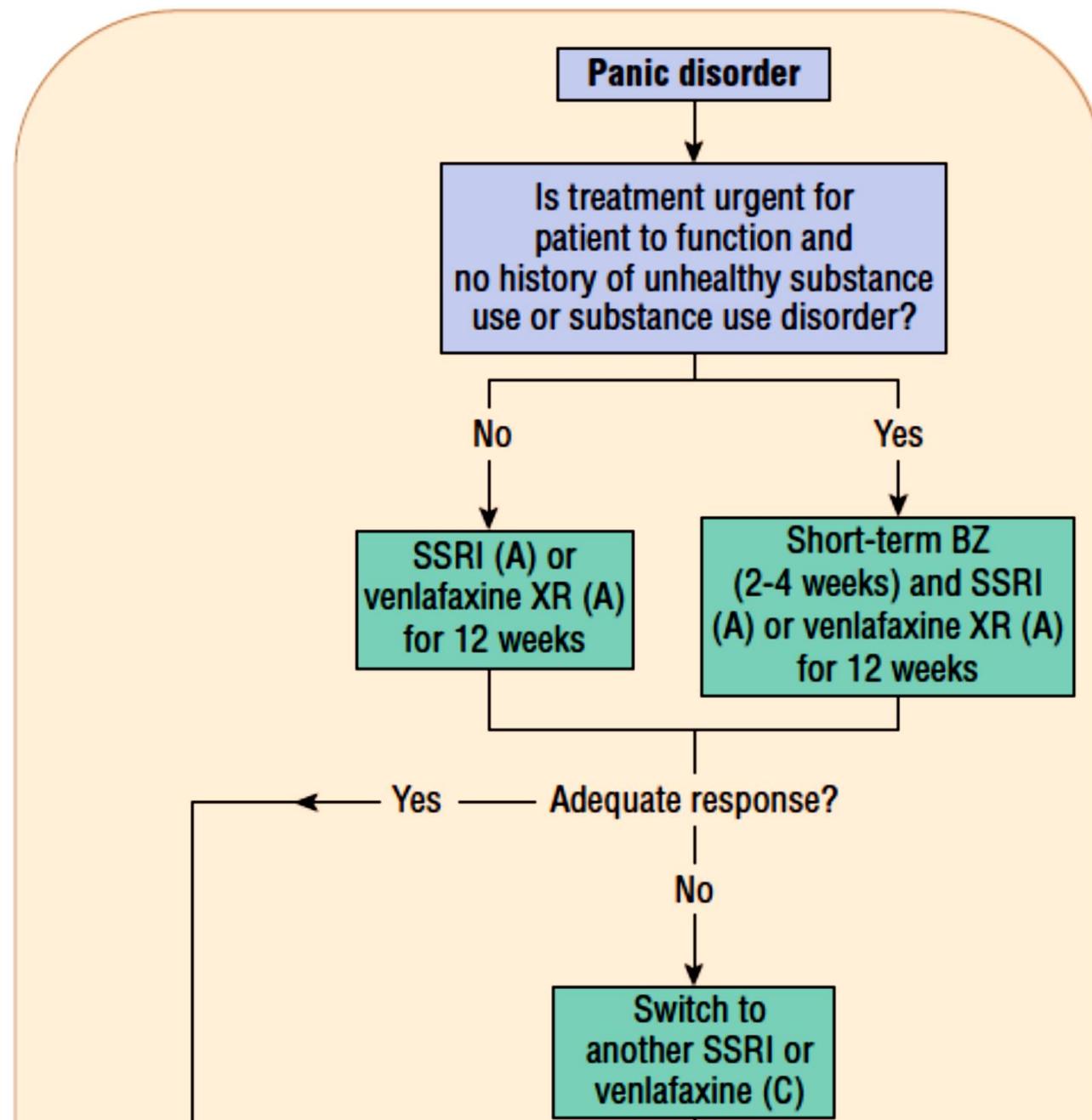


Figure 5. Psychotherapeutic and pharmacological interventions for the treatment of panic disorder. SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors.



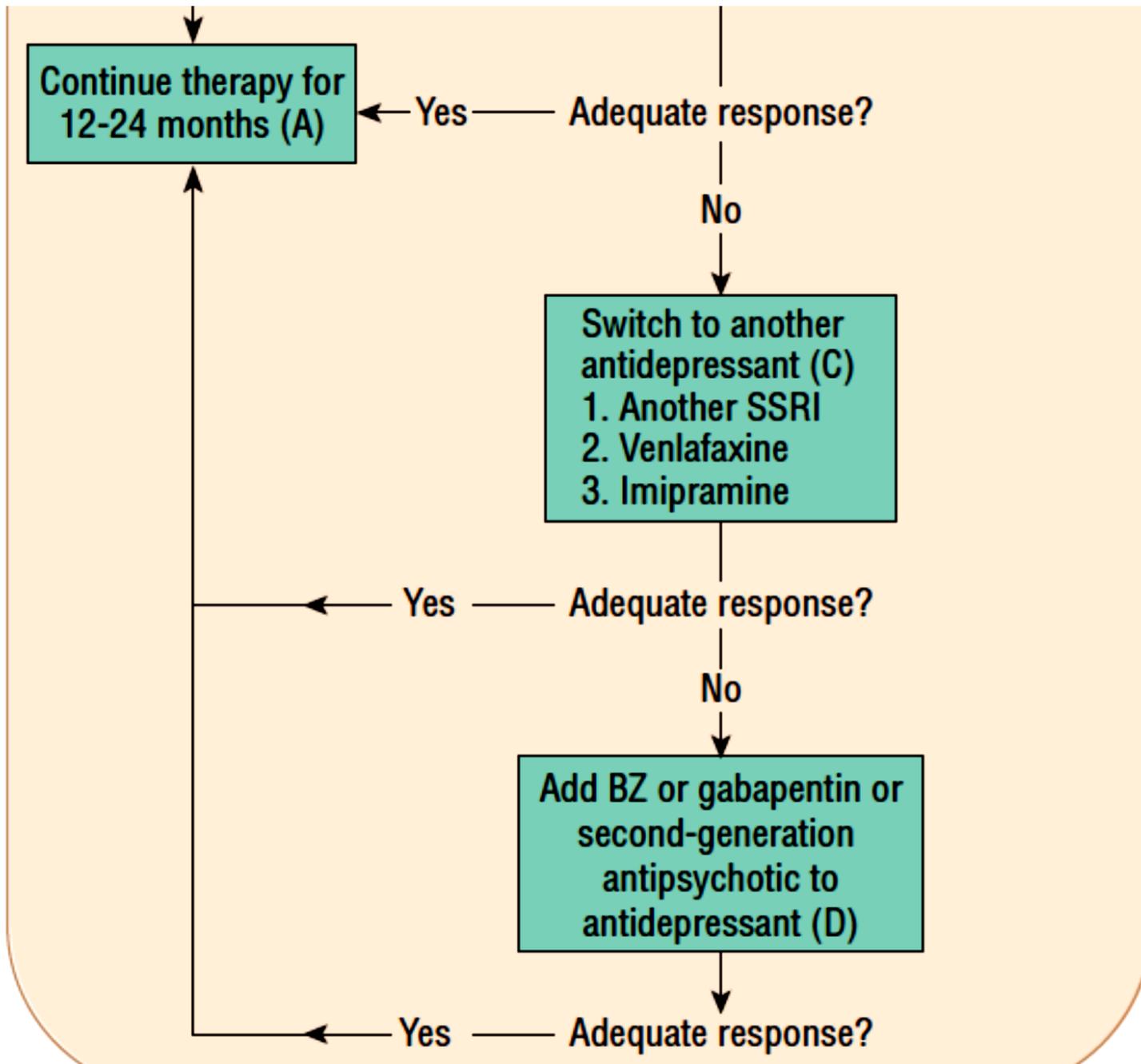


FIGURE 90-2 Algorithm for the pharmacotherapy of panic disorder. Strength of recommendations: A, directly based on category I evidence (ie, meta-analysis of randomized controlled trials [RCT] or at least one RCT); C, directly based on category III evidence (ie, nonexperimental descriptive studies); D, directly based on category IV evidence (ie, expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities). (BZ, benzodiazepine; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.) (Adapted from References 20 and 22.)

TABLE 2

Medicines Used in the Treatment of Panic Disorder

<i>Agent</i>	<i>Dosage</i>	<i>Cost (generic)*</i>
Benzodiazepines		
Alprazolam (Xanax)	0.5 mg three times daily	\$115 (79 to 88)
Clonazepam (Klonopin)	0.5 mg three times daily	94 (67 to 71)
SSRIs		
Citalopram (Celexa)	40 mg daily	82
Fluoxetine (Prozac)	40 mg daily	229 (42 to 96)
Fluvoxamine (Luvox)	150 mg daily	(118)
Paroxetine (Paxil)	40 mg daily	95 (86 to 96)
Sertraline (Zoloft)	50 to 200 mg daily	82 to 90
TCAs		
Clomipramine (Anafranil)	75 to 150 mg at bedtime	168 (40 to 44)
Imipramine (Tofranil-PM)	150 mg at bedtime	173 (18 to 40)
Other agents		
Mirtazapine (Remeron) ¹²	15 to 30 mg daily	91 (70 to 81)

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs = tricyclic antidepressants.

**—Estimated cost to the pharmacist for one month's treatment based on average wholesale prices for listed quantity in Red book. Montvale, N.J.: Medical Economics Data, 2004. Cost to the patient will be higher, depending on prescription filling fee.*

Some information from reference 12.

TABLE 2. Suggested augmentation medications for SSRI/SNRI-resistant PD

Medication class	Specific medication	Daily dose range	Putative anxiolytic mechanism	Preparations	Clinical comments
Benzodiazepine full agonists	Clonazepam	0.25 - 4 mg	Positive allosteric modulation at GABA _A receptor complex	Tablet, ODT (swallowing difficulties/fear of choking an issue for PD patients)	Daily or BID dosing; monitor cognition; addiction risk limited by regular follow-up/monitoring
	Alprazolam	0.5 - 6 mg	As above	Tablet, ODT, IR, and ER formulations	Daily dosing possible with ER formulation
	Lorazepam	0.5 - 8 mg	As above	Tablet, IM, IV	TID or QID dosing
Atypical antidepressants	Mirtazapine	15 - 45 mg	Antagonizes 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , and H ₁ receptors	Tablet, ODT	HS dosing; sedative effects useful for insomnia; few controlled studies in PD; weight gain risk
	Bupropion	75 - 300 mg	NE/DA reuptake inhibitor	Tablet, IR, SR, and ER formulations	Use cautiously; may help limit AEs, and address MDD comorbidity; caveat: agitation risk
Azapirones	Buspirone	10 - 30 mg/d	5-HT _{1A} partial agonist	Tablet	FDA approved for "anxiety"; could treat comorbid GAD or MDD; caveat: the 1-PP metabolite is an α -2 adrenoreceptor antagonist, which could increase anxiety; BID or TID dosing
Anticonvulsants	Gabapentin	100 - 900 mg	Binds to voltage-sensitive calcium channels; indirect GABA enhancer	Capsule, tablet, ER tab, liquid	Good adjunctive agent, weak monotherapy; HS or BID dosing feasible; low cost
	Pregabalin	150 - 450 mg	As above	Capsule	More potent, more costly than gabapentin; approved in the EU for GAD
	Valproic acid	250 - 1000 mg	GABA enhancer	Tablets, ER tablet, capsules, syrup	Lab monitoring needed; monitor for weight and sedative/cognitive AEs; may be good option for patients with comorbid bipolar disorder
	Lamotrigine	50 - 100 mg	Inhibits glutamate release	Tablet, ODT, chewable tab, ER tab	High likelihood of benign rash; otherwise fairly well tolerated
Atypical antipsychotics	Risperidone	0.5 - 2 mg	Postsynaptic 5-HT _{2A/2C} antagonism; promotes anxiolysis	Tablet, ODT	Postsynaptic 5-HT _{2A/2C} effect is more active at lower doses; RCT data in PD/bipolar patients
	Olanzapine	2.5 - 10 mg	As above	Tablet, ODT	Weight gain and sedation common; promising augmentor in a smaller GAD RCT
	Quetiapine	50 - 200 mg	As above	Tablets: IR and ER formulations	Positive monotherapy multisite RCT in GAD

PD, panic disorder; ODT, orally disintegrating tablet; IR, immediate-release; ER, extended-release; 5-HT, serotonin; NE, norepinephrine; DA, dopamine; AE, adverse effect; GAD, generalized anxiety disorder; RCT, randomized controlled trial.

3. SOCIAL ANXIETY DISORDER

- Marked fear of social or performance situations
- Fear of embarrassment or negative evaluation
- Duration \geq 6 months; causes functional impairment

Social Anxiety Disorder ditandai rasa takut yang nyata terhadap situasi sosial di mana individu terekspos pada evaluasi orang lain. Pasien merasa takut dipermalukan, sehingga menghindari interaksi sosial, dan mengalami gangguan fungsi yang signifikan

Social Anxiety Disorder Symptoms (Psychological)



Fear or anxiety in social situations where judgment is feared.



Fear of being embarrassed, humiliated, or rejected in social interactions



Difficulty making eye contact or speaking in public



Overanalyzing social interactions



Difficulty making eye contact or speaking in public



Experiencing panic attacks before, during, or after social events



Introversion

Personality trait

Preference for low-stimulation settings

Limited social energy

Prefers individuals or small groups

Shyness

Personality trait

Fear of negative social judgment

Lacks confidence, esp. with strangers

More comfortable with familiar people

Social Anxiety Disorder

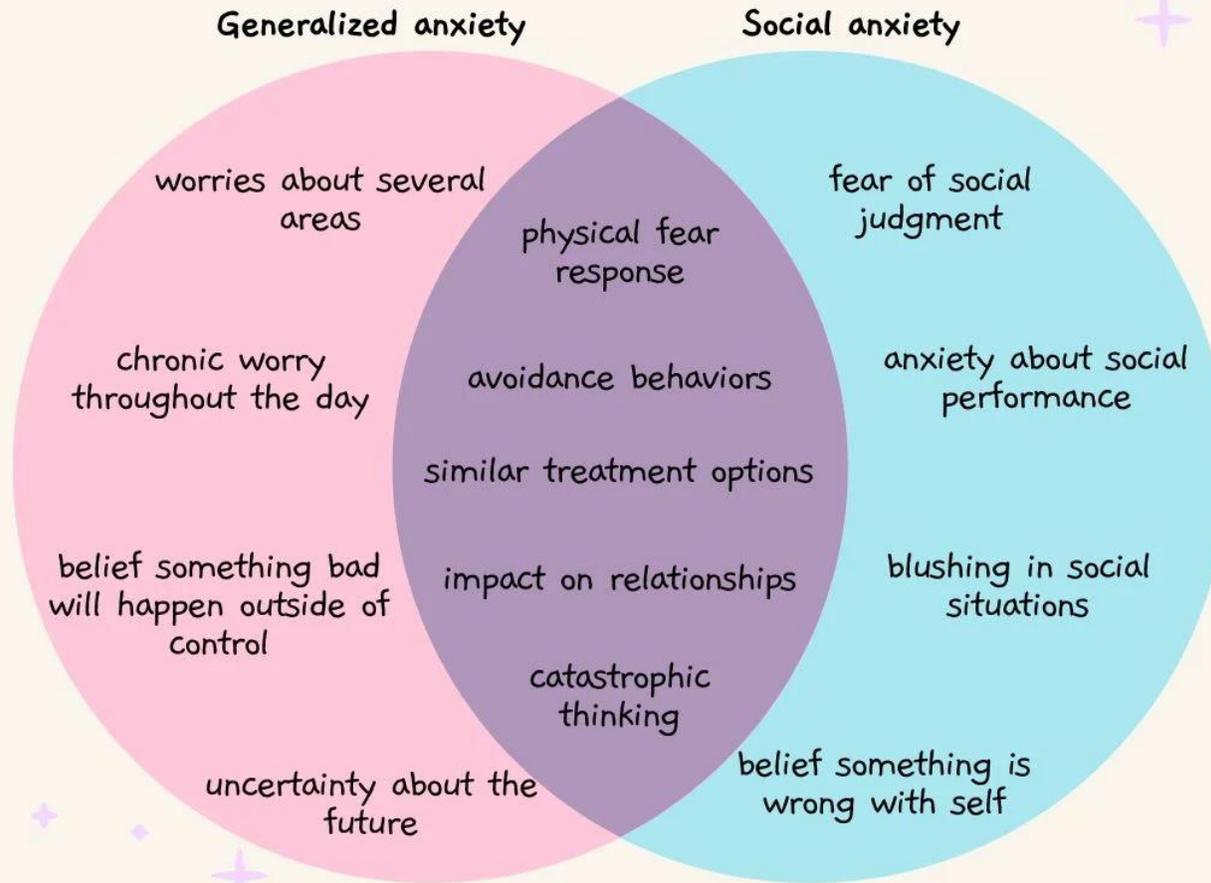
Mental illness

Overwhelming fear of humiliation

Social situations cause high stress

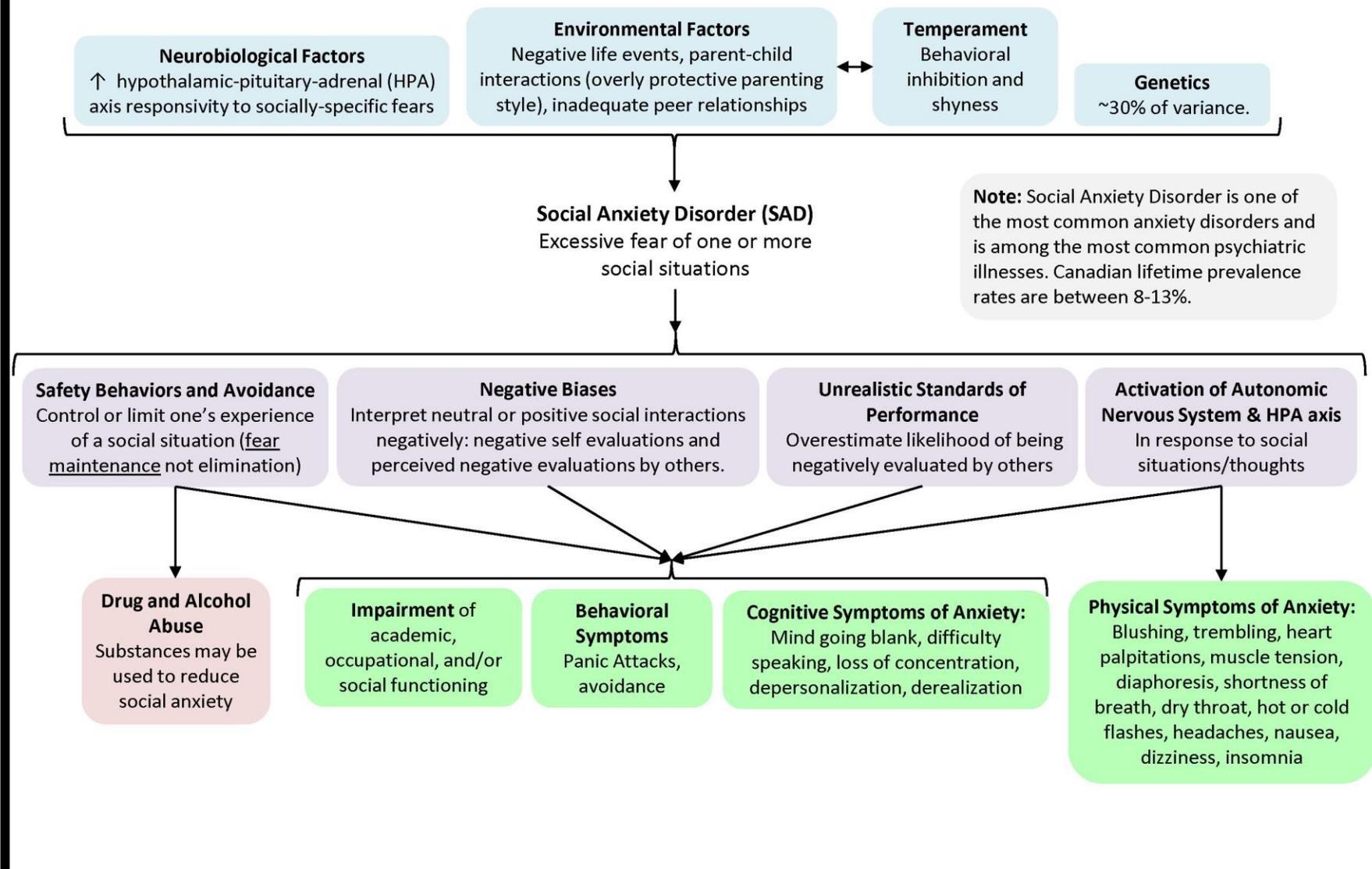
Fear, anxiety may trigger avoidance

Generalized anxiety vs social anxiety



Social Anxiety Disorder (SAD): Pathogenesis and Clinical Findings

Author: Justine Thacker
 Reviewers: Sara Meunier,
 Yan Yu, Margaret Oakander*
 * MD at time of publication



Treatment for Social Anxiety Disorder

Can Include Any or All of These:

THERAPY

*Professional Help &
Behavior Methods*



MEDICATION

*Prescriptions to
Manage Symptoms*



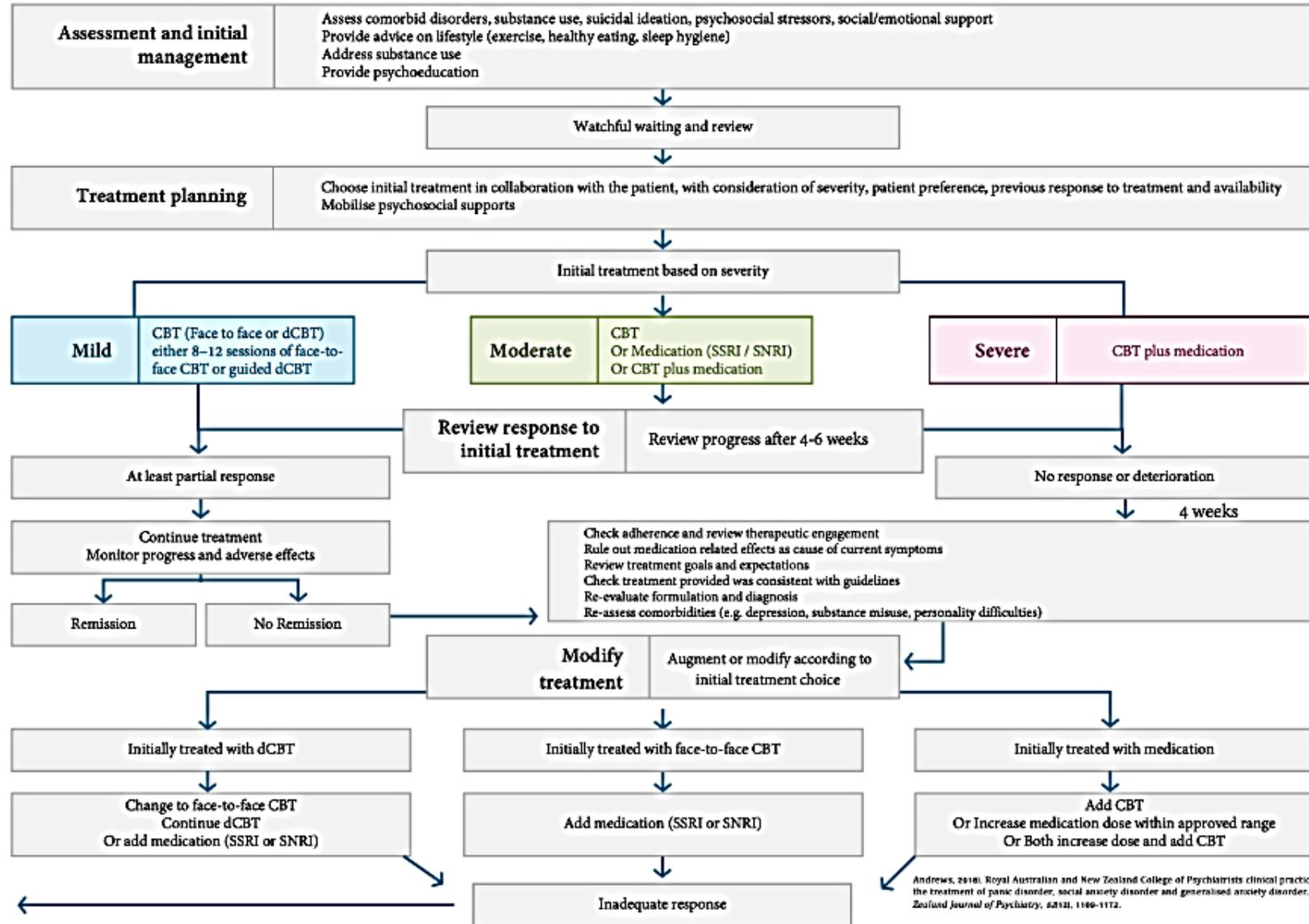
SUPPORT

*Help From Trusted
Peers or Loved Ones*





Algorithm for Management of Social Anxiety Disorder



If there is continued inadequate response to the combination of CBT and SSRI/SNRI treatment after an adequate treatment trial (adherence for at least 12 weeks):

- Trial a different SSRI
- Switching to an SNRI
- Treatment with an MAOI (e.g. phenelzine) if both SSRI and SNRI have been ineffective
- A treatment trial with a benzodiazepine, restricted to short-term regular (not PRN) use
- A treatment trial with pregabalin or gabapentin

Andrews, 2018. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(12), 1160-1172.

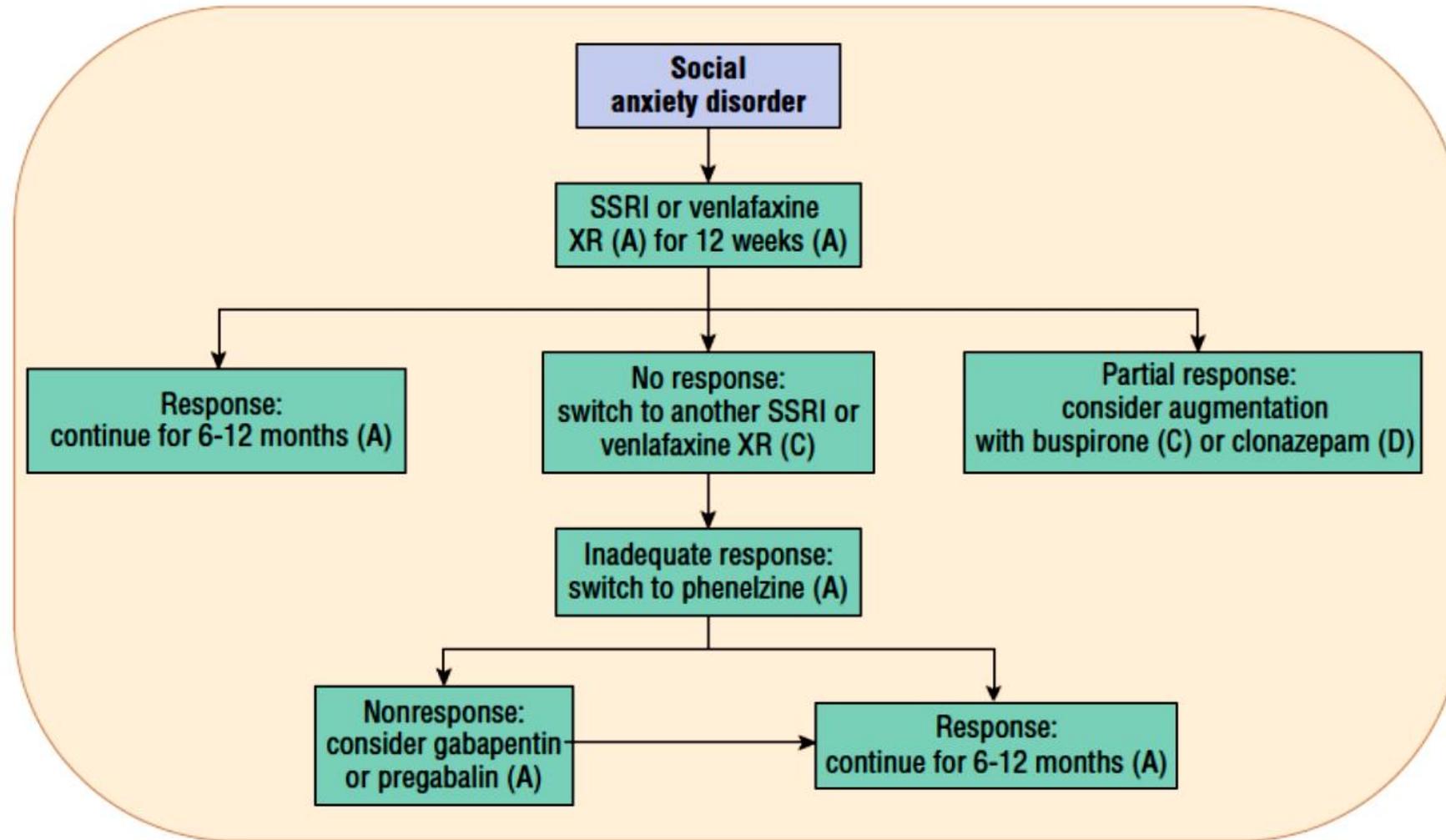


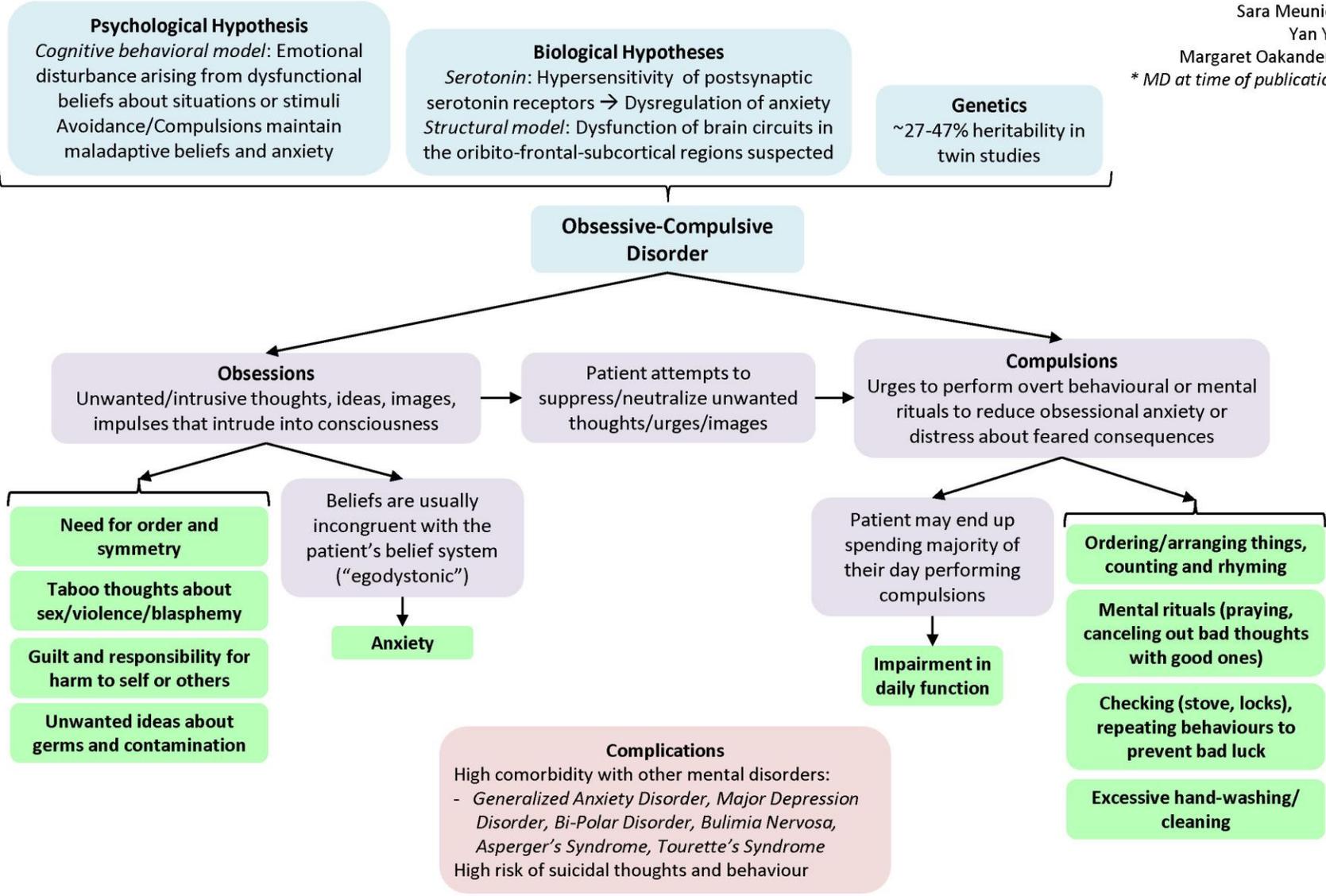
FIGURE 90-3 Algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. Strength of recommendations: A, directly based on category I evidence (ie, meta-analysis of randomized controlled trials [RCT] or at least one RCT); C, directly based on category III evidence (ie, nonexperimental descriptive studies); D, directly based on category IV evidence (ie, expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities). SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. (Adapted from References 2, 3, 21, and 55.)

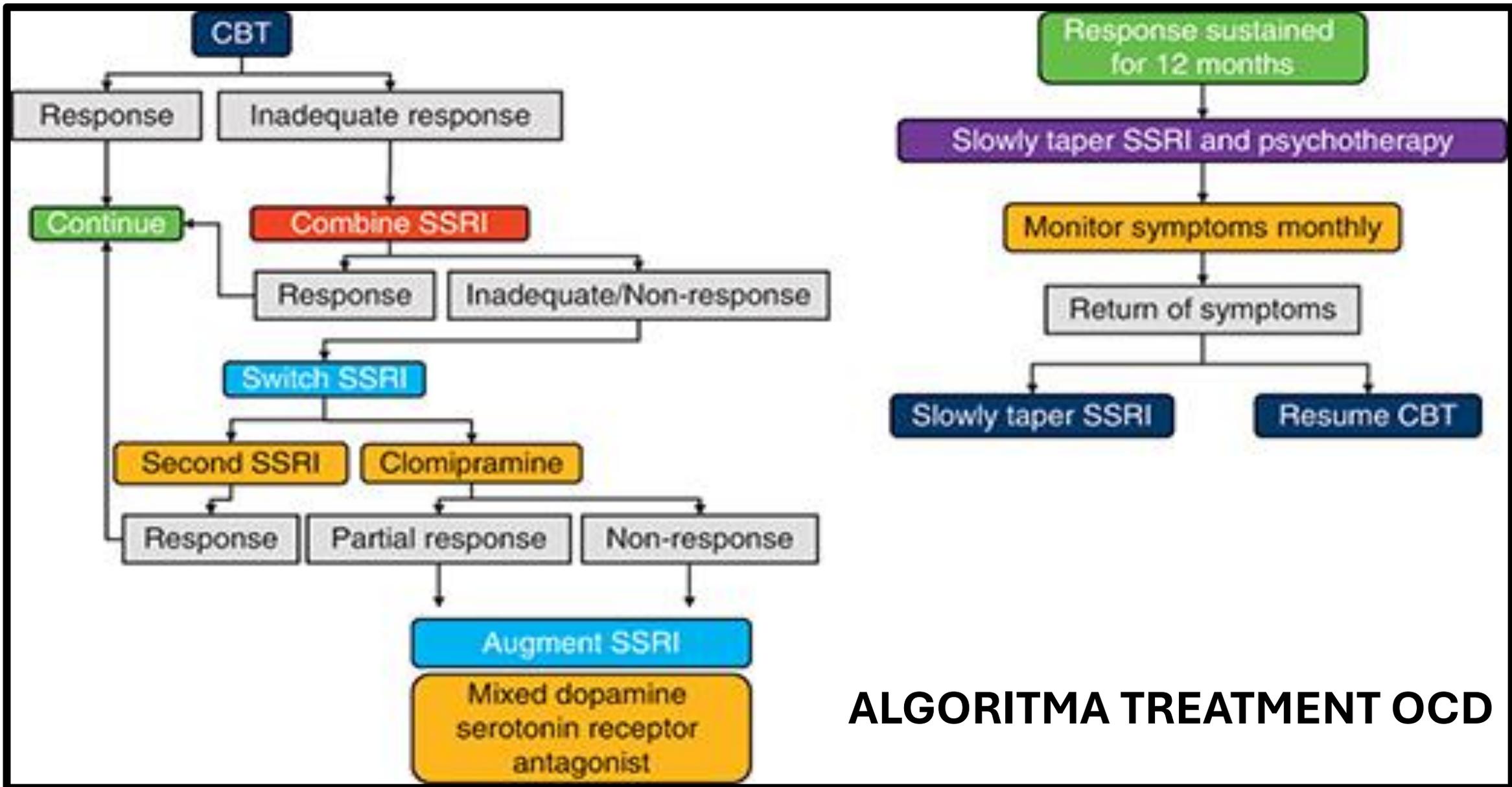
4. OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

- gangguan neuropsikiatri yang ditandai oleh **obsesi** (pikiran atau dorongan intrusif yang tidak diinginkan) dan **kompulsi** (perilaku berulang untuk menurunkan kecemasan akibat obsesi).
- Ciri khas utamanya adalah:
 1. **Obsesi** → pikiran, gambaran, atau dorongan yang mengganggu dan tidak diinginkan.
 2. **Kompulsi** → tindakan berulang yang dilakukan untuk mengurangi kecemasan akibat obsesi.
 3. Pasien sering menyadari bahwa perilaku ini tidak rasional (*ego-dystonic*), tetapi merasa **tidak mampu menahan diri** untuk melakukannya.

Obsessive-Compulsive Disorder: *Pathogenesis and Clinical Findings*

Author:
Jenna Thomas
Reviewers:
Sara Meunier
Yan Yu
Margaret Oakander*
* MD at time of publication





ALGORITMA TREATMENT OCD

TABLE 91-3 Summary of Key Points in Treatment Guidelines for OCD

Recommendation	Comments
First-Line Treatments	
CBT alone	13-20 sessions
SSRI alone	8-12 weeks, at least 4-6 weeks at maximum tolerated dose
CBT + SSRI	If monotherapy with CBT or SSRI alone does not provide adequate response, combination therapy with CBT + SSRI should be tried before augmentation with another pharmacologic agent
Second-Line Treatments	
Switch to another SSRI or clomipramine	
Augmentation with antipsychotic	Aripiprazole and risperidone are preferred second-generation antipsychotics for OCD treatment
Switch to venlafaxine	
Third-Line Treatments	
Switch to another antipsychotic augmenting agent	
Switch to duloxetine or mirtazapine	
Augmentation of SSRI with clomipramine	Citalopram, escitalopram, and sertraline have less risk to cause clinically significant medication interactions with clomipramine
Maintenance and Discontinuation Phase	
After 1-2 years, gradual taper over several months	
Periodic CBT booster sessions for 3-6 months	

CBT, cognitive behavioral therapy; OCD, obsessive-compulsive disorder; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

Data from References 4 and 63.

TABLE 91-4 Adult Dosing of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of OCD

Medication	Brand Name	Initial Dose	Usual Range	Comments
Citalopram ^a	Celexa	20 mg daily	20-40 mg daily	Maximum dose is 40 mg in adults daily to prevent QTc prolongation; maximum dose of 20 mg daily in older patients, CYP2C19 poor metabolizers, or use with concurrent moderate-to-strong CYP2C19 inhibitors (eg, cimetidine, omeprazole)
Clomipramine	Anafranil	25 mg daily	100-250 mg daily	Doses up to 300 mg daily may be needed in some patients. Steady-state trough plasma levels (clomipramine and desmethylclomipramine) should be <500 ng/mL (mcg/L; ~1.7 μmol/L) to minimize risk of conduction delays and seizures
Escitalopram ^a	Lexapro	10 mg daily	10-20 mg daily	Doses up to 40 mg may be needed in some patients
Fluoxetine	Prozac	20 mg daily	40-60 mg daily	Doses of 80 mg or higher may be needed in some patients
Fluvoxamine	Luvox Luvox CR	50 mg daily 100 mg bedtime	100-300 mg daily 100-300 mg daily	
Paroxetine	Paxil, Paxil CR, Pexeva	20 mg daily	40-60 mg daily	Higher doses may be needed in some patients
Sertraline	Zoloft	50 mg daily	50-200 mg daily	Higher doses may be needed in some patients

OCD, obsessive-compulsive disorder.

^aNot FDA-approved for treatment of obsessive-compulsive disorder. Optimal dosing guidelines are not well established.

Data from References 12, 38, 40, 41, 71, and 75.

TABLE 91-5 Monitoring of Patients Being Treated for OCD

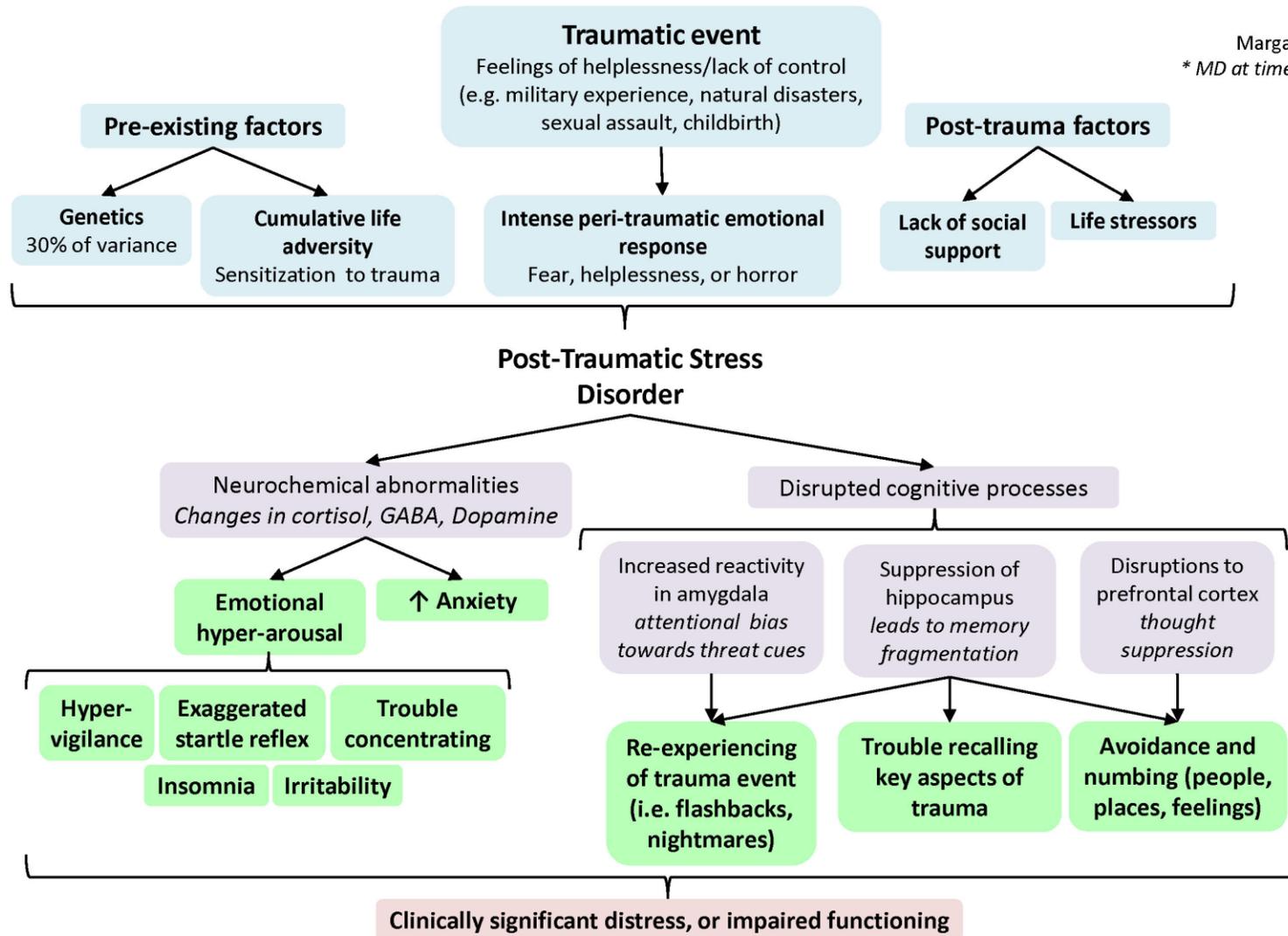
Medication	Adverse Medication Effects	Monitoring Consideration
Clomipramine	Dry mouth, constipation, nausea, dyspepsia, anorexia, somnolence, tremors, dizziness, nervousness	Assess at every visit, however, tolerance to these adverse events should occur in 2 weeks after treatment is started or a dosage increase is made. New onset adverse events may occur due to medication interactions
	Seizures	Assess if new onset seizures have occurred at each visit
	Orthostatic hypotension, tachycardia, ECG changes	Obtain baseline ECG and vital signs in pediatric patients, patients >40 years, those with cardiovascular disease, or those with other risk factors for QTc prolongation (eg, electrolyte abnormalities, concomitant QTc prolonging medications)
	Suicidality	Obtain at every visit. Highest risk is in patients ≤ 24 years
	Agranulocytosis, leukopenia	Obtain CBC with differential if patient complains of sore throat, fever
	Weight gain	Obtain vitals (including height and weight) and assess at each visit
SSRIs	Nausea, vomiting, diarrhea, sexual dysfunction, headache, insomnia	Should be assessed at every visit, but generally these adverse events are mild and short-lived. They may reoccur due to a new medication interaction
	Anxiety and agitation	Assess at each visit. May occur in some patients early in treatment
	Discontinuation syndrome	Slowly taper medication to reduce the occurrence of this adverse event. Patient education is key in recognizing its occurrence
	Suicidality	Assess at every visit. Highest risk is in patients ≤ 24 years
	QTc prolongation	Obtain baseline ECG and electrolytes. Of most concern with citalopram doses over 40 mg daily in adults and 20 mg daily in older patients or in those with risk factors >60 years old, female sex, cardiovascular disease, hypokalemia, hypomagnesemia, or concurrent use of medications or substances that prolong QTc

5. POST TRAUMATIC STRESS DISORDER

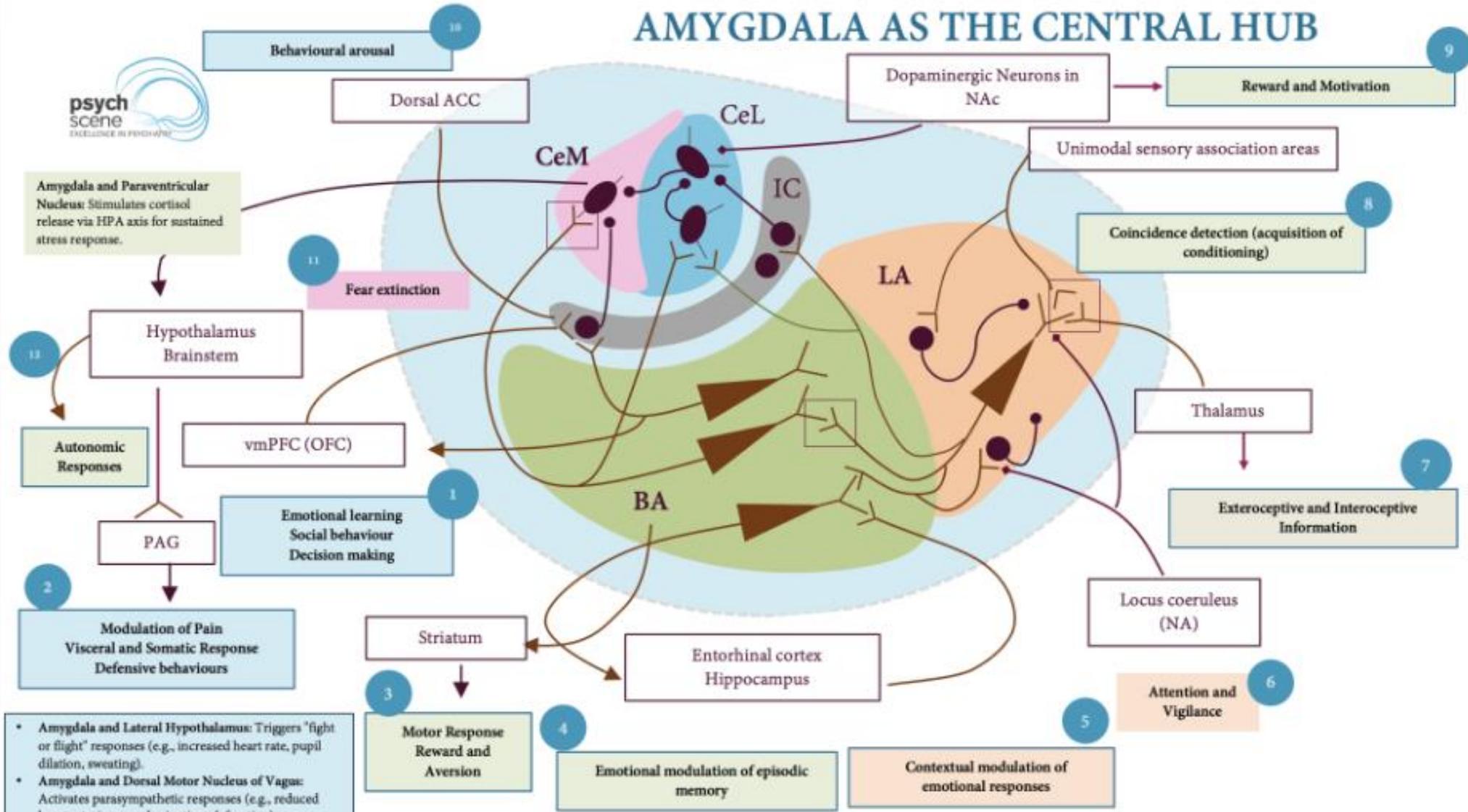
- merupakan gangguan kecemasan yang muncul setelah individu mengalami atau menyaksikan **peristiwa traumatis** yang melibatkan ancaman terhadap nyawa, cedera serius, atau kekerasan seksual.
- Gangguan ini ditandai oleh **reaksi emosional dan fisiologis yang bertahan lama**, bahkan setelah peristiwa tersebut berlalu.

Post-Traumatic Stress Disorder: *Pathogenesis and clinical findings*

Author:
 Briana Cassetta
 Reviewers:
 Sara Meunier
 Yan Yu
 Margaret Oakander*
 * MD at time of publication



AMYGDALA AS THE CENTRAL HUB



Šimić, G., Tkalčić, M., Vučić, V., Mulać, D., Španić, E., Šagal, M., ... & R. Hoč, P. (2021). Understanding emotions: origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*, 11(6), 823.
 Benarroch, E. L. (2015). The amygdala: functional organization and involvement in neurologic disorders. *Neurology*, 84(3), 313-324.

P
T
S
D

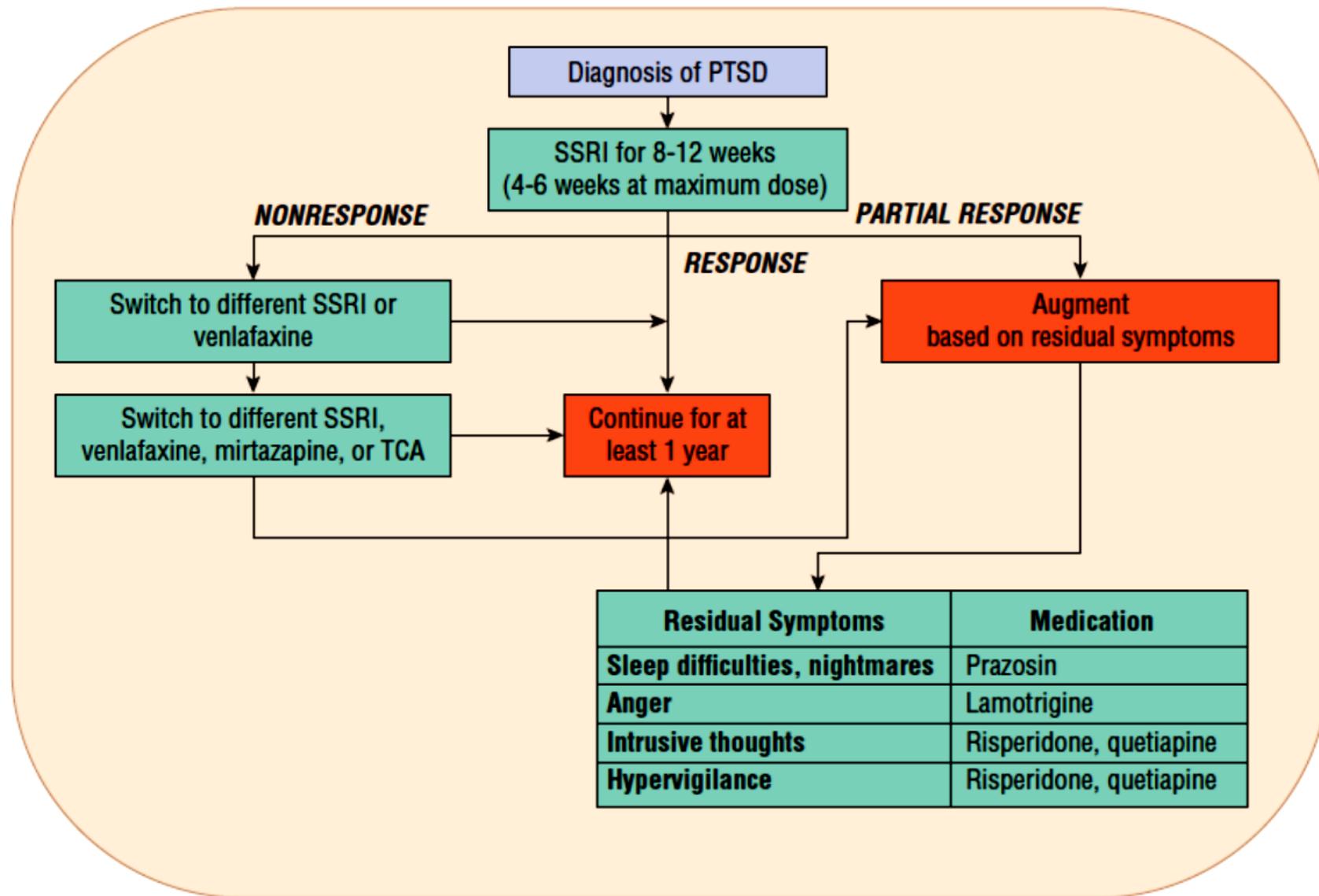


FIGURE 91-1 Algorithm for the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder (PTSD). (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.) (Data from References 38 and 39.)

TABLE 91-2**Summary of Key Points in Treatment Guidelines for PTSD**

Recommendations	Comments
First-Line Treatments	
SSRIs: Fluoxetine, paroxetine, sertraline SNRIs: Venlafaxine	At 4 weeks if there is partial response, continue for another 4 weeks. At 8 weeks, if no improvement, increase dose to maximum tolerated or switch to another first-line treatment
Second-Line Treatments	
TCAs: Amitriptyline, imipramine	The risk of adverse effects and potential for fatalities in a TCA overdose are higher than with SSRIs or SNRIs
Mirtazapine	
Augmentation with prazosin for sleep/ nightmares	Not recommended in the VA guidelines <i>for use in veteran population</i>

Third-Line treatments

Augmentation with
antiseizure medications
or second-generation
antipsychotics

The VA guidelines recommend against using risperidone as an augmenting agent secondary to metabolic adverse effects. There is insufficient evidence to support routine use of other second-generation antipsychotics or antiseizure medications

MAOIs: Phenyelzine

Potential adverse effects and dietary restrictions limit use

Nefazodone

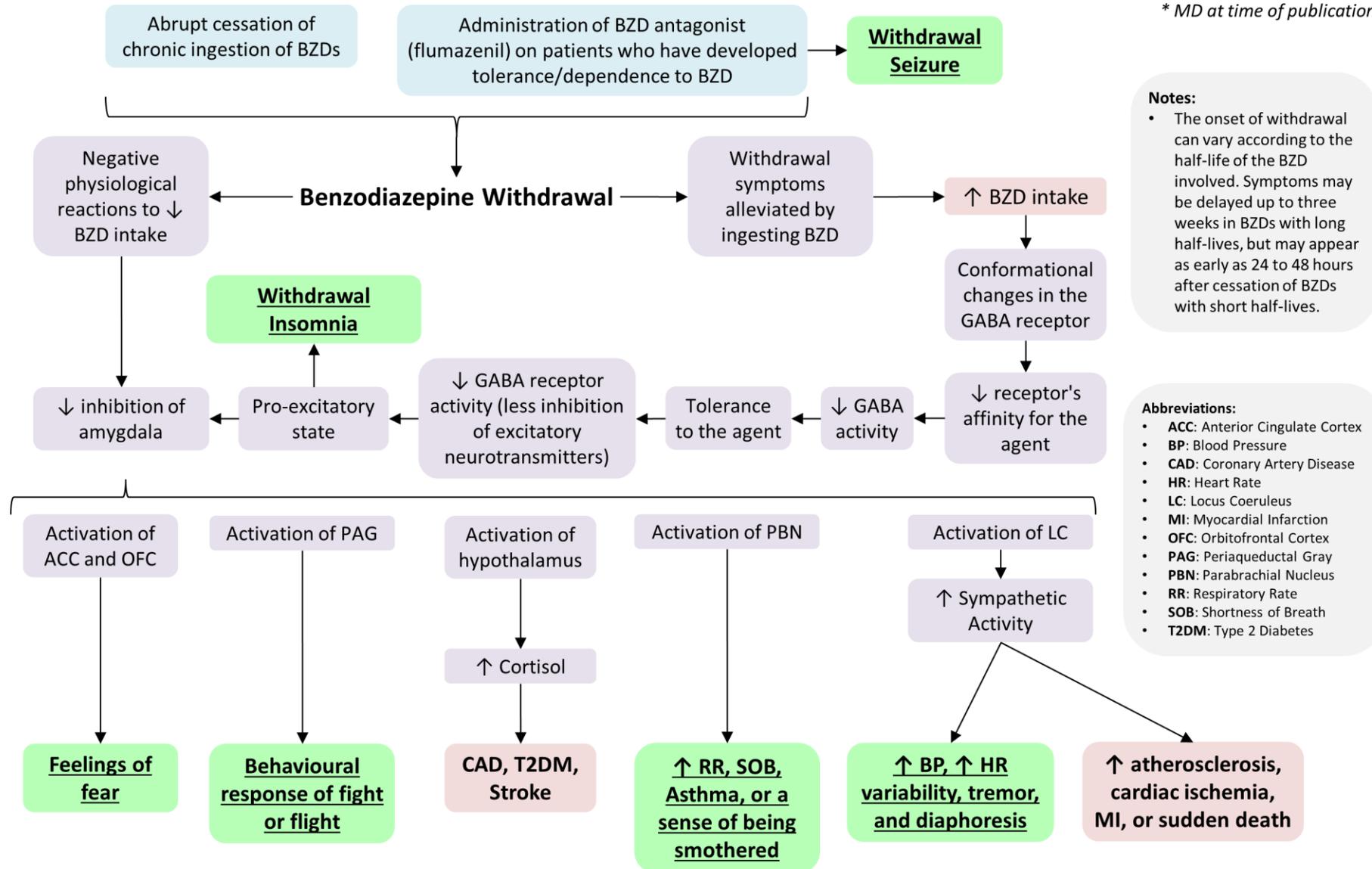
Risk for hepatotoxicity limits use

PTSD, posttraumatic stress disorder; SNRIs, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressant; VA, Veterans Affairs.

Data from References 4, 5 and 39.

Benzodiazepine (BZD) withdrawal: *clinical findings and complications*

Authors:
Usama Malik
Reviewers:
Sina Marzoughi
Aaron Mackie*
* MD at time of publication



Notes:

- The onset of withdrawal can vary according to the half-life of the BZD involved. Symptoms may be delayed up to three weeks in BZDs with long half-lives, but may appear as early as 24 to 48 hours after cessation of BZDs with short half-lives.

Abbreviations:

- ACC: Anterior Cingulate Cortex
- BP: Blood Pressure
- CAD: Coronary Artery Disease
- HR: Heart Rate
- LC: Locus Coeruleus
- MI: Myocardial Infarction
- OFC: Orbitofrontal Cortex
- PAG: Periaqueductal Gray
- PBN: Parabrachial Nucleus
- RR: Respiratory Rate
- SOB: Shortness of Breath
- T2DM: Type 2 Diabetes

Benzodiazepines: Mechanism of action

Sedative-hypnotic, anxiolytic & anti-convulsive agents composed of a fused benzene and diazepine ring that is administered orally or intravenously to produce desired effect (ie., lorazepam, midazolam, diazepam)

Authors:

Tracey Rice
Usama Malik
Amy Fowler
Victoria Silva

Reviewers:

Sara Cho
Keira Britto
Luiza Radu
Brienne McLane*
Aaron Mackie*

* MD at time of publication

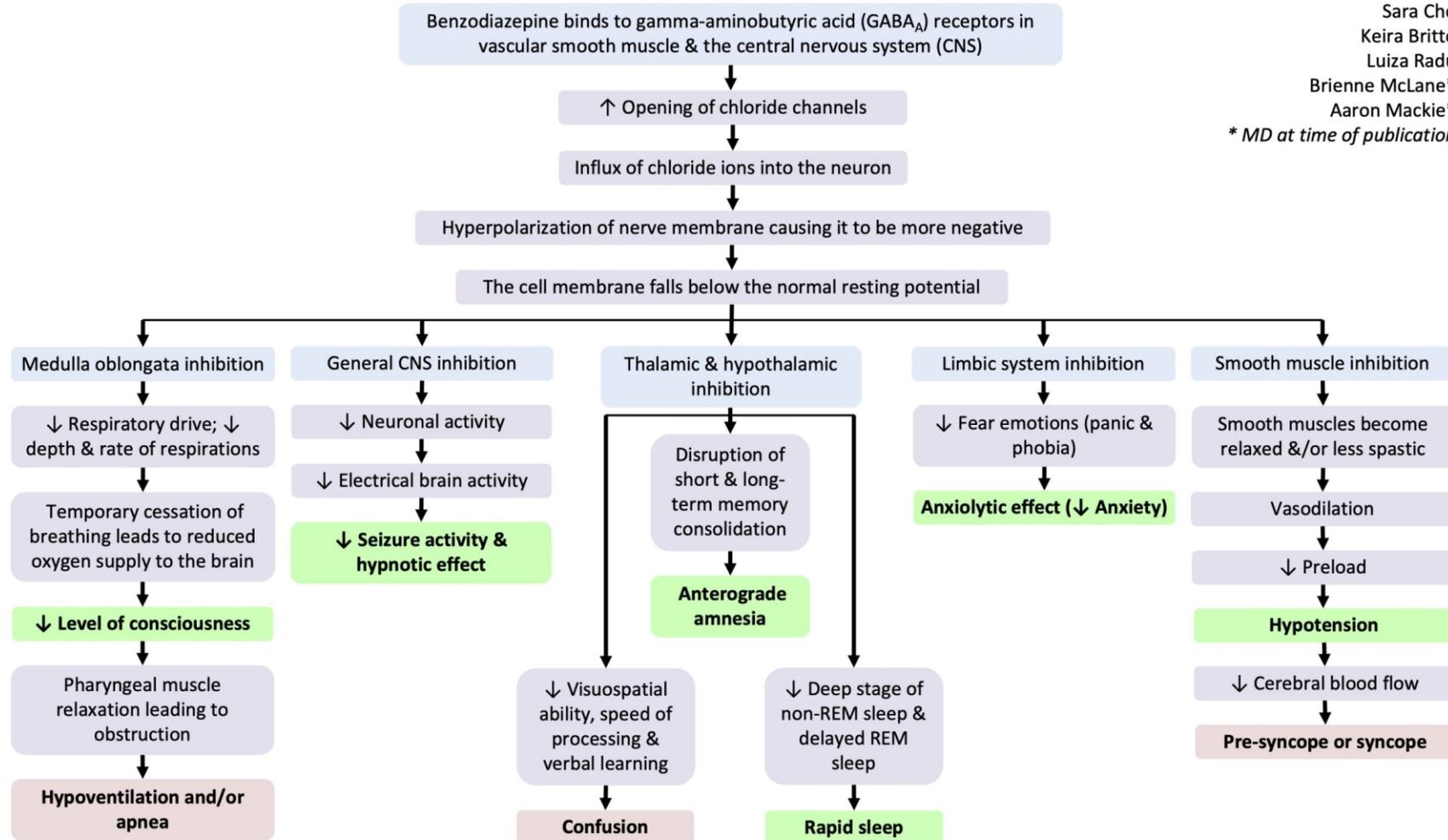


TABLE 90-6 Monitoring of Adverse Reactions Associated with Medications Used for Anxiety Disorders

Medication Class/ Medication	Adverse Medication Reaction	Monitoring Parameter	Comments
SSRIs			
	Jitteriness syndrome	Patient interview	
	Suicidality	Patient interview	Monitor weekly in first few weeks in patients with comorbid depression and patients under age 25
	Nausea, diarrhea	Patient interview	Typically transient
	Headache	Patient interview	Typically transient
	Weight gain	Body weight, BMI, waist circumference	Paroxetine may be more likely to cause weight gain
	Sexual dysfunction	Patient interview	Significant reason for nonadherence
	Hyponatremia	Basic metabolic panel	Monitor at baseline and periodically thereafter. More frequent monitoring required in high-risk groups, especially older adults (>65 years)
	Thrombocytopenia	Complete blood count	Reported with citalopram
	Teratogenicity	Pregnancy test at baseline	Avoid paroxetine in pregnancy
	QT prolongation	ECG	Before starting citalopram, consider ECG and measurement of QT interval in patients with cardiac disease
	Discontinuation syndrome	Patient interview	Avoid abrupt discontinuation in all but fluoxetine
SNRIs			
	Jitteriness syndrome	Patient interview	
	Suicidality	Patient interview	Monitor weekly in first few weeks in patients with comorbid depression and patients under age 25
	Nausea, diarrhea	Patient interview	Typically transient
	Headache	Patient interview	Typically transient
	Elevated blood pressure	Blood pressure	Monitor blood pressure on initiation and regularly during treatment
	Sexual dysfunction	Patient interview	Significant reason for nonadherence
	Discontinuation syndrome	Patient interview	Avoid abrupt discontinuation

TCA

Jitteriness syndrome	Patient interview	
Suicidality	Patient interview	Monitor weekly in first few weeks in patients with comorbid depression and patients under age 25
Anticholinergic effects	Patient interview	Contraindicated with narrow-angle glaucoma, prostatic hypertrophy, and urinary retention
Weight gain	Body weight, BMI, waist circumference	
Sexual dysfunction	Patient interview	Significant reason for nonadherence
Sedation	Patient interview	Administer dosage at bedtime when feasible
Arrhythmia	ECG	At baseline and periodically in children and patients > 40 years of age
Orthostatic hypotension	Blood pressure with position changes	
Cholinergic rebound	Patient interview	Avoid abrupt discontinuation; taper doses

Benzodiazepines

Drowsiness, fatigue	Patient interview	Avoid operating large machinery; tolerance to sedation develops after repeated dosing
Anterograde amnesia and memory impairment	Patient interview	Risk of anterograde amnesia is worsened with concomitant intake of alcohol
Use disorder	Patient interview; prescription monitoring program	Monitor for early refills or escalation of dosage
Withdrawal symptoms	Physical examination; patient interview	Taper doses on discontinuation
Respiratory depression	Respiratory rate	Avoid administering with other CNS depressants (ie, opioids, alcohol)
Psychomotor impairment	Physical examination	Increased risk of falls
Paradoxical disinhibition	Physical examination; family report	Increase in anxiety, irritability, or agitation may be seen in older adults or children

Other Medications

Buspirone	Nausea, abdominal pain	Patient interview	Typically transient
	Drowsiness, dizziness	Patient interview	Typically transient

TABLE 90-6 Monitoring of Adverse Reactions Associated with Medications Used for Anxiety Disorders (Continued)

Medication Class/ Medication	Adverse Medication Reaction	Monitoring Parameter	Comments
Phenelzine	Jitteriness syndrome	Patient interview	
	Suicidality	Patient interview	Monitor weekly in first few weeks in patients with comorbid depression and patients under age 25
	Hypertensive crisis	Blood pressure	Tyramine-free diet and avoidance of medications interactions required
	Orthostatic hypotension	Blood pressure with position changes	
Pregabalin	Dizziness, somnolence	Patient interview	
	Peripheral edema	Physical examination	
	Thrombocytopenia	Complete blood count	
	Weight gain	Body weight	
Quetiapine	Sedation	Patient interview	
	Metabolic syndrome	Body weight, BMI, waist circumference, fasting lipids and glucose	Fasting labs at baseline and then periodically
	Akathisia	Patient interview	
	Tardive dyskinesia	Abnormal Involuntary Movement Scale	
	Orthostatic hypotension	Blood pressure with position changes	

BMI, body mass index; ECG, electrocardiogram; SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

ALZHEIMER DISEASE



Oleh: apt. Nova Ermawati, M.Farm

Resume Video "Alzheimer's and Dementia | 60 Minutes Full Episodes" <https://youtu.be/1oLQz1vMmvk?si=n7vX6kzRi5pCf9qR>

- Episode penuh *60 Minutes* ini berfokus pada dampak pribadi, medis, dan finansial yang menghancurkan dari berbagai bentuk demensia, termasuk **Penyakit Alzheimer** dan **Demensia Frontotemporal (FTD)**, serta mengeksplorasi penelitian mutakhir untuk pengobatan dan pencegahannya.
- Episode ini mencakup empat kisah utama:
 1. Dampak Alzheimer pada Pernikahan
 2. The Cruelty of Frontotemporal Dementia (FTD)
 3. Pencarian Obat di Kolombia
 4. Ultrasound Terfokus (FUS) untuk Alzheimer dan Kecanduan

1. Dampak Alzheimer pada Pernikahan

Segmen ini mengikuti **Mike dan Carol Daly** selama lebih dari satu dekade saat penyakit Alzheimer yang diderita Carol memburuk, merinci tekanan luar biasa pada pernikahan mereka yang telah berlangsung 53 tahun.

- **Progres Penyakit:** Carol awalnya mengalami penurunan memori ringan, kemudian kehilangan pekerjaannya dan kemampuan untuk melakukan tugas rutin seperti memasak *meatloaf* terkenalnya.
- **Beban Pengasuh:** Mike, mantan polisi NYPD, memenuhi sumpahnya "dalam suka maupun duka" dengan menjadi pengasuh penuh waktu Carol, membantunya merias wajah dan berpakaian. Seiring berjalannya waktu, Carol kehilangan kemampuan untuk mengenali suaminya.
- **Biaya Emosional dan Fisik:** Kesehatan Mike sendiri memburuk akibat stres, yang menyebabkan serangan kecemasan dan bahkan pikiran untuk bunuh diri.
- **Menemukan Momen Koneksi:** Kekuatan musik untuk membangkitkan ingatan yang pudar ditunjukkan saat memutar lagu-lagu lama kesukaan Carol, yang memicu reaksi emosional pada Mike.
- **Keputusan Akhir:** Meskipun bersumpah untuk tidak pernah melakukannya, Mike akhirnya menempatkan Carol di panti jompo demi keselamatannya.

2. Kekejaman Demensia Frontotemporal (FTD)

FTD diperkenalkan sebagai bentuk demensia nomor satu pada orang Amerika di bawah usia 60 tahun, yang menyerang **lobus frontal dan temporal** yang mengontrol kepribadian dan ucapan, berbeda dengan Alzheimer yang menargetkan memori.

- **FTD Varian Bicara (Tracy Lind):** Pendeta Tracy Lind, seorang pengkhotbah terkemuka, didiagnosis FTD dan mulai kehilangan kemampuan untuk menemukan kata-kata yang tepat, menyebut pengalaman itu sangat menyakitkan bagi seseorang yang identitasnya berakar pada berbicara.
- **FTD Varian Perilaku (Mark Johnson):** FTD Mark Johnson menghancurkan **penilaian dan empati**-nya. Istrinya, Amy, mengenang bahwa Mark menjadi tidak peduli terhadap keselamatan keempat anak kecil mereka dan menunjukkan perilaku kompulsif yang berbahaya, seperti mencuri makanan setelah dikunci. Amy akhirnya harus memindahkannya ke fasilitas, di mana perawatannya menghabiskan hampir \$7.000 per bulan dari kantongnya sendiri.

3. Pencarian Obat di Kolombia

Laporan tersebut merinci peluang ilmiah unik di **Antiochia, Kolombia**, rumah bagi konsentrasi keluarga terbesar di dunia yang membawa mutasi genetik langka pada **kromosom 14** yang menjamin mereka akan menderita Alzheimer onset dini pada usia pertengahan 40-an.

- **Laboratorium Ilmiah:** Sifat penyakit yang dapat diprediksi pada populasi ini memungkinkan peneliti untuk mempelajari Alzheimer sebelum gejala apa pun dimulai. Pemindaian PET menunjukkan bahwa plak amiloid menumpuk di otak pembawa gen lebih dari satu dekade sebelum kehilangan memori diamati.
- **Uji Coba Pencegahan:** Uji coba klinis jutaan dolar yang didukung oleh NIH sedang dilakukan, menguji obat imunoterapi pada 300 anggota keluarga yang sehat (200 dengan mutasi) untuk melihat apakah menghilangkan **plak amiloid** *sebelum* gejala dimulai dapat mencegah penyakit.

4. Ultrasound Terfokus (FUS) untuk Alzheimer dan Kecanduan

Dr. Ali Rezai, seorang pionir ilmu saraf, mendemonstrasikan penggunaan **Ultrasound Terfokus (FUS)**, prosedur non-invasif, baik untuk Alzheimer maupun kecanduan narkoba.

- **FUS untuk Alzheimer:** FUS digunakan untuk sementara waktu membuka **sawar darah-otak**, memungkinkan obat yang mengurangi amiloid memasuki otak lebih cepat. Dalam uji coba kecil, area yang dirawat dengan FUS menunjukkan **pengurangan 50% lebih banyak** plak beta amiloid dibandingkan area yang hanya dirawat dengan infus.
- **FUS untuk Kecanduan:** Tim Dr. Rezai mengadaptasi pekerjaan mereka dengan implan otak untuk Parkinson untuk menargetkan **nukleus akumbens** (pusat hadiah) guna menekan hasrat pada pasien kecanduan parah. Prosedur FUS, yang memakan waktu sekitar satu jam, digambarkan sebagai "mengatur ulang atau *me-reboot*" otak, yang memungkinkan pasien untuk kemudian terlibat secara efektif dalam terapi.

INTRODUCTION ALZHEIMER VS DEMENTIA

- **Dementia:** penurunan fungsi kognitif (berpikir, mengingat, menalar) & kemampuan perilaku yang mengganggu aktivitas harian.
- **MCI (Mild Cognitive Impairment):** dapat mendahului demensia, tapi tidak selalu berkembang menjadi demensia.
- **Alzheimer Disease (AD):**
 - Penyebab paling umum demensia.
 - Bersifat progresif, memengaruhi kognisi, perilaku, & fungsi.
 - Mekanisme patofisiologi belum sepenuhnya diketahui.
 - Tidak ada terapi kuratif; obat hanya mengurangi gejala sementara.
 - Penyakit bersifat fatal.
- **Dampak:** pasien semakin membutuhkan bantuan penuh → ketergantungan total pada caregiver di tahap akhir.

EPIDEMIOLOGI

- **Paling umum:** penyebab demensia (60–80% kasus).
- **Prevalensi:** ±6,2 juta orang usia ≥65 tahun di AS (2021); diproyeksikan **dua kali lipat pada 2050**.
- **Usia onset:**
 - **Early-onset (EOAD):** <65 tahun.
 - **Late-onset (LOAD):** ≥65 tahun (paling sering).
- **Faktor risiko utama:** usia lanjut (bukan bagian normal dari penuaan).
- **Prognosis:**
 - Rata-rata bertahan hidup **4–8 tahun** setelah diagnosis (bisa sampai 20 tahun).
 - Penyebab kematian sering **komplikasi** (misalnya pneumonia akibat disfagia & imobilitas), bukan AD langsung.
- **Beban penyakit:** pasien menghabiskan waktu terlalu lama pada stadium berat, sering di panti/nursing home.



Informasi Epidemiologi Alzheimer dalam Video

Prevalensi Umum Alzheimer

Video ini memberikan data mengenai seberapa umum Alzheimer, terutama di Amerika Serikat:

- Alzheimer adalah **penyebab kematian keenam tertinggi** di Amerika Serikat.
- Saat ini, **lebih dari 5 juta** orang Amerika menderita Alzheimer.
- Mengingat populasi *baby boomer* yang menua, jumlah kasus diproyeksikan **hampir tiga kali lipat** pada pertengahan abad (sekitar tahun 2050).

Risiko Berdasarkan Usia

Risiko terkena Alzheimer meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia:

- **1%** orang berusia **60 tahun ke atas** akan menderita demensia seperti Alzheimer.
- Angka ini melonjak menjadi mendekati **40%** pada usia **85 tahun**.



Informasi Epidemiologi Alzheimer dalam Video

Fokus pada Alzheimer Onset Dini (Genetik)

Sebagian besar data epidemiologi paling unik dalam video ini berkaitan dengan bentuk genetik yang langka:

- **Kasus Onset Dini di Kolombia (Antiochia):** Video mengidentifikasi **konsentrasi terbesar di dunia** dari orang-orang yang membawa mutasi genetik langka yang menyebabkan Alzheimer onset dini.
 - Mutasi genetik spesifik ini ditemukan pada **kromosom 14**.
 - Individu yang memiliki mutasi ini **100% pasti** akan menderita penyakit ini.
 - Penyakit ini menyerang pada **pertengahan usia 40-an** dan menyebabkan kematian sekitar satu dekade kemudian.

Terminologi Klinis

- **AD (Alzheimer's Disease)** → Penyakit neurodegeneratif progresif dengan gejala utama penurunan kognitif, memori, dan fungsi sehari-hari.
- **MCI (Mild Cognitive Impairment)** → Gangguan kognitif ringan; tahap awal, belum mengganggu aktivitas sehari-hari.
- **Dementia** → Sindrom klinis berupa penurunan fungsi intelektual yang cukup parah sehingga mengganggu fungsi sosial atau pekerjaan.
- **BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)** → Gejala perilaku & psikologis pada demensia, misalnya agitasi, agresi, halusinasi, depresi, cemas, dan gangguan tidur.
- **Prodromal phase** → Fase awal penyakit, gejala mulai tampak namun belum jelas.
- **Late-stage AD** → Tahap lanjut, ditandai dengan gangguan fungsi berat, inkoheren bicara, inkontinensia, imobilitas.

ETIOLOGI
PATOFISIOLOGI
ALZHEIMER

ETIOLOGI

- **EOAD-early onset AD (<65 th, jarang, <1%)**:
 - Mutasi dominan autosomal (kromosom 1, 14, 21).
 - Terkait **Amyloid Precursor Protein (APP)** → abnormalitas pemrosesan → pembentukan β -amyloid ($A\beta$) patologis.
 - **PSEN1 & PSEN2** → \uparrow aktivitas γ -secretase → $A\beta$ lebih besar & berbahaya.
 - APP gen (kromosom 21) → mutasi → overproduksi $A\beta$, khususnya $A\beta_{42}$.
- **LOAD-late onset AD (≥ 65 th, paling sering)**:
 - Faktor utama: **Apolipoprotein E (APOE) genotipe** (*2, *3, *4).
 - **APOE*4** → risiko lebih tinggi:
 - 1 alel APOE*4 → risiko \uparrow 2–3x.
 - 2 alel APOE*4 → risiko \uparrow 12x, onset lebih muda.
 - Prevalensi:
 - **Homozygote APOE*4**: $\pm 2\%$.
 - **Heterozygote APOE*4**: $\pm 25\%$.
 - APOE*4 bukan diagnostik/penentu pasti → hanya faktor risiko.

ETIOLOGI

Environmental & Other Risk Factors for AD

- **Faktor risiko utama:**
 - **Usia** (insidensi ↑ seiring bertambah usia).
 - **Cadangan otak rendah** → ukuran otak kecil, pendidikan rendah, aktivitas mental & fisik rendah.
 - **Cedera kepala, Down syndrome, depresi, MCI.**
- **Faktor vaskular:** hiperkolesterolemia, hipertensi, aterosklerosis, penyakit jantung koroner, merokok, homosistein tinggi, obesitas, sindrom metabolik, diabetes.
- Belum pasti: apakah faktor vaskular menyebabkan AD langsung, atau hanya memperburuk gejala lewat penyakit serebrovaskular.

Age, Sex & AD

- AD berkembang perlahan, kemungkinan sejak usia dewasa muda.
- Lebih banyak terjadi pada **wanita dibanding pria.**
- Salah satu penjelasan: **wanita hidup lebih lama** → lebih berisiko terkena AD.
- Teori lain: **survival bias** → pria yang bertahan hidup sampai usia lanjut biasanya punya profil kardiovaskular lebih baik dibanding wanita seusianya.



Terminologi Patofisiologi

- **Amyloid beta ($A\beta$)** → Fragmen protein dari pemecahan APP (amyloid precursor protein), bisa membentuk plak pada otak.
- **Amyloid plaque** → Endapan $A\beta$ ekstraseluler yang menjadi salah satu ciri khas Alzheimer.
- **Neurofibrillary tangles (NFTs)** → Anyaman abnormal protein tau hiperfosforilasi di dalam neuron.
- **Amyloid Cascade Hypothesis** → Teori yang menyebut akumulasi $A\beta$ (terutama $A\beta_{42}$) sebagai penyebab utama AD.
- **Tau hypothesis** → Teori yang menekankan peran disfungsi protein tau dalam degenerasi neuron.
- **Neurodegeneration** → Kehilangan struktur dan fungsi neuron secara progresif.



Patofisiologi Alzheimer Menurut Video

1. Plak Beta Amiloid (Amyloid Plaque)

Video ini sangat menyoroti peran dari penumpukan protein beta amiloid:

- **Definisi:** Plak amiloid digambarkan sebagai gumpalan atau protein lengket yang menumpuk di otak.
- **Peran:** Penumpukan plak ini diyakini memainkan peran utama dalam Alzheimer dengan **mengganggu komunikasi** antar sel otak, serupa dengan plak di arteri yang mempengaruhi fungsi.
- **Waktu Penumpukan:** Informasi kunci yang didapatkan dari pasien genetik Kolombia adalah bahwa plak amiloid mulai terbentuk di otak **lebih dari satu dekade** sebelum pasien menunjukkan gejala kehilangan memori apa pun. Plak amiloid didahului oleh *tangles* neurofibrillary.
- **Penargetan Obat:** Karena penumpukan amiloid terjadi sangat awal, banyak perusahaan farmasi telah menghabiskan dana besar untuk mengembangkan obat untuk **menghilangkan plak amiloid** dari otak

2. Neurofibrillary Tangles (Kusut Neurofibrillary)

Meskipun fokus utama adalah pada plak amiloid, video juga menyebutkan ciri patologis kedua:

- **Definisi:** Ini adalah struktur yang terlihat seperti benda hitam berbentuk segitiga yang ditemukan setelah autopsi.
- **Hubungan dengan Plak:** Hubungan pasti antara plak dan *tangles* belum sepenuhnya dipahami, tetapi *tangles* terbentuk di otak **setelah** plak amiloid

3. Sawar Darah-Otak (Blood-Brain Barrier)

Meskipun bukan mekanisme penyakit itu sendiri, video membahas sebuah tantangan patofisiologis utama dalam pengobatan:

- **Tantangan Pengobatan:** Otak memiliki filter sel ketat yang disebut **sawar darah-otak** yang berfungsi mencegah racun masuk.
- **Hambatan Obat:** Sayangnya, sawar ini juga mencegah **hampir semua obat** untuk menghilangkan plak mencapai target di otak secara efektif. Hal inilah yang mendorong penelitian FUS (Focused Ultrasound) untuk membuka sawar secara sementara.

PATOFISIOLOGI - Dipiro

- **patofisiologi AD adalah multifaktorial:** amyloid, tau, inflamasi, neurotransmitter, faktor vaskular, genetik, hingga metabolik

KEY LESSON

- **Lesi khas AD:**
 - **Amyloid plaques**
 - **Neurofibrillary tangles (NFTs)**
 - Lokasi: **korteks & lobus temporal medial**
- Perubahan lain:
 - Degenerasi neuron & sinaps
 - Atrofi kortikal
- Catatan: plak & NFT juga bisa muncul pada penyakit lain atau penuaan normal → tapi **lebih banyak & lebih dini** pada pasien AD.

PROPOSED MECHANISMS

- **Protein misfolding** → agregasi A β & pembentukan plak/tangles.
- **Kegagalan sinaps** → penurunan neurotropin & neurotransmitter.
- **Disfungsi mitokondria** →
 - Stres oksidatif
 - Gangguan sinyal insulin otak
 - Cedera vaskular & proses inflamasi
 - Kehilangan regulasi kalsium
 - Gangguan metabolisme kolesterol

1. Amyloid Cascade Hypothesis

MEKANISME DASAR

- **APP (Amyloid Precursor Protein)** dipotong oleh **β - & γ -secretase** → menghasilkan fragmen **A β (36–43 asam amino)**.
- Normalnya A β **dibersihkan** melalui:
 - Enzim (misalnya neprilysin-1)
 - Fagositosis oleh sel glia
 - Transport ke vaskulatur
- Bila clearance gagal → **A β menumpuk & beragregasi**:
 - **Oligomer/protofibril (larut, toksik)**
 - **Fibril/plak ekstraseluler (kurang larut, besar)**
- **A β 42** lebih mudah membentuk agregat & plak → paling berperan pada AD.

IMPLIKASI KLINIS

- Hipotesis: **ketidakseimbangan produksi vs clearance A β** → akumulasi & agregasi → plak → Alzheimer.
- Versi terbaru: **oligomer & protofibril larut** (bukan plak besar) yang lebih berperan dalam neurotoksisitas.
- A β dapat mengendap di:
 - Ruang perivaskular
 - Otot polos vaskular & membran basal → **kerusakan serebrovaskular**
- Kontroversi:
 - Apakah A β penyebab utama atau hanya penanda patologi lain?
 - Terapi yang mengurangi A β belum konsisten menghentikan progresi AD.

2. Neurofibrillary Tangles (NFTs)

- Ditemukan di **hippocampus & korteks serebral** pasien AD
- Tersusun dari **tau protein yang hiperfosforilasi abnormal**
- Tau normal → dukung mikrotubulus (transport intraseluler)
- Tau abnormal → mikrotubulus kolaps → disfungsi sel → kematian sel
- **Kepadatan NFT berkorelasi dengan tingkat demensia**

3. MEDIATOR INFLAMASI

- Aktivasi mikroglia & astrosit oleh **A β protofibril**
- Upaya membersihkan amyloid → memicu **respons inflamasi**
- Menghasilkan **sitokin, NO, ROS, komplemen** → cedera neuron
- Polimorfisme gen proinflamasi berhubungan dengan risiko AD

4. HIPOTESIS KOLINERGIK

- **Kehilangan aktivitas kolinergik** berhubungan dengan keparahan AD
- Penurunan jumlah neuron kolinergik & reseptor nikotinik di hipokampus & korteks
- Reseptor nikotinik → atur pelepasan **ACh, glutamat, serotonin, norepinefrin**
- Basis terapi simptomatik: **meningkatkan fungsi kolinergik** (misalnya inhibitor AChE)

5. ABNORMALITAS NEUROTRANSMITER LAIN

- **Serotonin & norepinefrin:** neuron raphe & locus coeruleus hilang
- **Dopamin:** ↑ aktivitas MAO-B (enzim pemecah dopamin)
- **Glutamat:** disregulasi → *excitotoxicity* → cedera neuron
- Target terapi: **blokade reseptor NMDA** (contoh: memantine)

6. APOLIPOPROTEIN E

- APOE → transport kolesterol & berperan dalam clearance A β
- **APOE*4**: risiko tinggi EOAD & LOAD, meningkatkan deposisi A β
- **APOE*2**: protektif
- **APOE*3**: efek netral/protektif

7. Vascular Disease & Metabolic Factors

- Faktor risiko kardiovaskular → meningkatkan risiko AD:
 - Hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes
- Penyakit vaskular otak memperparah gangguan kognitif
- Mekanisme: percepat deposisi A β & hambat clearance
- **Gangguan insulin & glukosa** → terkait kerusakan mikrovaskular & neurotoksisitas

8. MEKANISME LAIN

- **Stres oksidatif & akumulasi radikal bebas**
- **Disfungsi mitokondria** → gangguan metabolisme energi
- **Hilangnya estrogen**: diduga memengaruhi fungsi kognitif, tapi hasil terapi hormonal masih mengecewakan
- Tidak ada satu mekanisme tunggal, AD = multifaktorial

Clinical Presentation: Onset & Progression

Gejala dan Tanda (Signs and Symptoms) Alzheimer

Gejala Awal dan Sedang (Mild to Moderate)

- **Kehilangan Memori (Memory Loss):** Ini adalah gejala utama yang paling sering dicatat. Carol Daly mulai dengan memori yang "berbintik-bintik" (spotty).
- **Disorientasi dan Kebingungan:** Carol tidak dapat mengingat usianya atau nama aktor favoritnya.
- **Kehilangan Kemampuan Melakukan Tugas Rutin:** Carol kehilangan kemampuan memasak, karena tidak tahu apa yang harus dilakukan pertama atau lupa bahan-bahan.
- **Kesulitan Berkomunikasi:** Carol mulai kesulitan menemukan kata-kata, yang ia tutupi dengan tawa.
- **Perubahan Perilaku:** Carol membutuhkan pengawasan konstan dan mengalami kehilangan kemandirian

Gejala Lanjut (Severe)

- **Hilangnya Pengenalan Identitas:** Carol mencapai titik di mana ia tidak dapat mengingat nama suaminya.
- **Kehilangan Kemampuan Fisik (Physical Decline):** Alzheimer mulai merusak kemampuan fisik, seperti kehilangan kontrol pada kaki dan tangan.
- **Ketergantungan Total:** Carol tidak lagi mampu melakukan apa pun untuk dirinya sendiri, termasuk makan atau ke kamar mandi.
- **Kehilangan Komunikasi Total:** Carol menghabiskan sebagian besar waktunya dengan duduk dalam diam, tidak lagi mampu memahami pertanyaan



Prognosis (Perjalanan dan Hasil) Alzheimer

Onset Lambat (Late-Onset, Umum)

- **Perjalanan Progresif:** Penyakit ini dimulai dengan masalah memori dan pemikiran ringan, dan spiral menjadi demensia penuh.
- **Hasil Akhir:** Kematian disebabkan oleh hilangnya memori, keterampilan spasial, dan kemampuan berpikir yang membuat seseorang menjadi dirinya sendiri

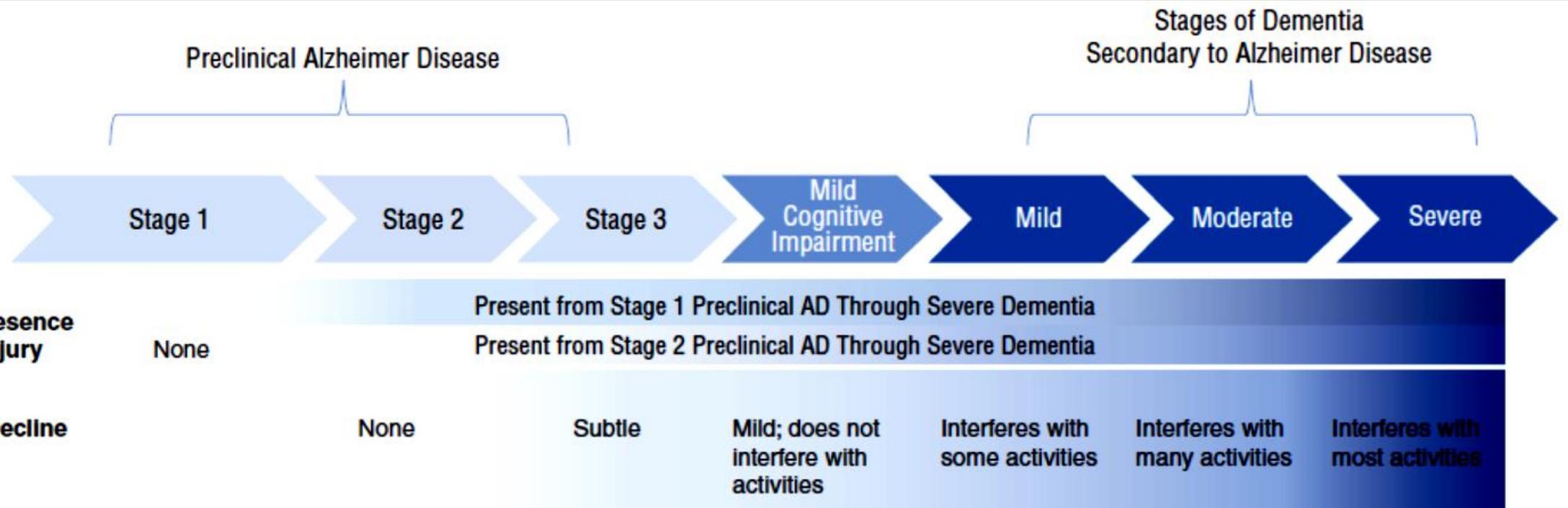
Onset Dini (Early-Onset, Genetik di Kolombia)

- **Onset Usia:** Penyakit ini menyerang ketika orang berada pada **usia pertengahan 40-an**.
- **Durasi Penyakit:** Pasien biasanya meninggal sekitar **satu dekade** setelah gejala dimulai.
- **Contoh Fatalitas:** Salah satu pasien onset dini, Fernando, meninggal pada usia **47 tahun** karena pneumonia, mengilustrasikan hasil akhirnya.



Perkembangan Penyakit Alzheimer Carol Daly (Timeline)

Perkiraan Tahun / Interval Waktu	Usia Carol	Tanda & Gejala	Dampak pada Kehidupan/Mike
2008 (Wawancara Pertama)	65	Diagnosis Alzheimer. Memori "berbintik-bintik" selama beberapa tahun. Mulai kehilangan kemampuan melakukan tugas rumah tangga, seperti memasak (meatloaf). Harus berhenti membaca dan menonton film.	Mike awalnya bercanda tentang ingatannya. Merasa "hancur" setelah diagnosis (ibu Mike juga menderita Alzheimer).
~2011 (3 Tahun Kemudian)	67	Kehilangan memori semakin parah, tidak tahu usianya sendiri. Kehilangan ingatan tentang aktor favoritnya, Clark Gable.	Mike harus mulai merias wajah dan mendandani Carol. Mike mulai mengalami kenaikan berat badan dan minum pil untuk mengurangi kecemasan/membantu tidur. Peran terbalik: Mike sekarang melakukan semua pekerjaan rumah.
~2012 (4 Tahun Kemudian)	~68	Kesulitan menemukan kata-kata, merespons dengan tawa. Membutuhkan pengawasan terus-menerus. Kehilangan kemandirian.	Mike menyatakan tidak akan menyerah, tetapi mengungkapkan harapan agar Carol pergi lebih dulu karena ia tidak akan menempatkannya di panti jompo.
~2014 (6 Tahun Kemudian)	~70	Tidak dapat mengingat nama belakangnya sendiri. Tidak mengenali Mike (suaminya) yang duduk di sampingnya. Kehilangan kemampuan fisik (kontrol kaki/tangan).	Mike merasa "punggungnya sakit" karena menanggung semua beban.
~2016 (8 Tahun Kemudian)	~72	Tidak dapat mengenali pewawancara. Tidak dapat mengidentifikasi benda sederhana (misalnya, jam tangan). Mencapai titik di mana ia tidak bisa melakukan apa pun untuk dirinya sendiri.	Mike menyewa perawat rumah, dengan biaya hampir \$40.000 setahun. Mike mengalami stres emosional yang parah, didiagnosis serangan kecemasan/stres.
~2017 (9 Tahun Kemudian)	~73	Menghabiskan sebagian besar hari duduk diam , tidak dapat memahami pertanyaan. Komunikasi hampir nol. Keajaiban Musik: Memberi reaksi emosional saat dipasang headphone dan mendengarkan lagu lama.	Mike merasa kesepian.
Januari 2022 (14 Tahun Setelah Diagnosis)	74	Terlalu parah untuk bereaksi terhadap musik. Kondisi fisik sangat memburuk, Mike menggambarkannya sebagai "sayuran" (vegetable).	Mike terlalu berat, tekanan darahnya terlalu tinggi, dan mengalami pikiran untuk bunuh diri . Ia menyewa lebih banyak perawat (24 jam) yang mengurus tabungannya.
10 Hari Kemudian (Setelah Wawancara 2022)	74	Dipindahkan ke panti jompo demi keselamatannya, 53 tahun setelah hari pernikahan mereka.	Mike mengungkapkan bahwa ia mencintai "Carol yang dulu," tetapi "Carol yang sekarang bukan Carol lagi."



Note: Size of arrows does not correlate with time spent in each stage, as disease duration and progression varies from person to person.

FIGURE 73-1 The continuum of Alzheimer disease: Progression of pathophysiology and clinical symptoms of AD. (Data from References 162 and 163.)

Tahap	Karakteristik Utama	Amyloid & Neuronal Injury	Gejala Kognitif	Dampak pada Aktivitas
Preclinical AD – Stage 1	Belum ada gejala	Amyloid mulai muncul, tanpa cedera neuron	Tidak ada	Normal
Stage 2	Perubahan biologis awal	Amyloid + cedera neuron mulai nyata	Tidak ada	Normal
Stage 3	Gejala halus	Amyloid + cedera neuron	Subtle decline	Belum ganggu aktivitas
Mild Cognitive Impairment (MCI)	Gangguan memori/perencanaan	Terus berlanjut	Mild decline	Belum ganggu aktivitas signifikan
Mild Dementia	Awal demensia	Terus berlanjut	Interferes with some activities	Ganggu sebagian aktivitas
Moderate Dementia	Fungsi makin menurun	Terus berlanjut	Interferes with many activities	Ganggu banyak aktivitas
Severe Dementia	Stadium akhir	Terus berlanjut	Interferes with most activities	Butuh bantuan penuh

DIAGNOSIS ALZHEIMER



Terminologi Diagnosis & Evaluasi

- **MMSE (Mini-Mental State Examination)** → Tes kognitif sederhana untuk skrining demensia.
- **MoCA (Montreal Cognitive Assessment)** → Tes kognitif lain, lebih sensitif pada MCI.
- **Biomarker** → Penanda biologis, misalnya $A\beta$, tau, atau hasil PET scan.
- **CSF (Cerebrospinal Fluid)** → Cairan serebrospinal, dapat diperiksa kadar $A\beta$ dan tau untuk diagnosis.
- **Neuroimaging** → Teknik pencitraan otak (MRI, PET) untuk melihat atrofi atau deposit amiloid.

Tantangan Diagnosis Alzheimer

- **Underdiagnosed:** hingga 75% kasus di layanan primer tidak terdiagnosis.
- Penyebab: rendahnya awareness pasien/keluarga, keterbatasan waktu & pelatihan dokter.
- Diagnosis dini penting → akses perencanaan & dukungan.
- Screening kognitif: belum direkomendasikan untuk semua, tapi dilakukan bila ada gejala / Medicare Annual Wellness Visit.

Alat & Kriteria Diagnosis

- **Tes kognitif:**
 - Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - Alternatif: Mini-Cog, SLUMS
- **Konfirmasi definitif:** otopsi/biopsi otak.
- **Kriteria klinis:**
 - DSM-5 → “major neurocognitive disorder”
 - NINCDS-ADRDA, AAN, NIA-AA (2011): AD sebagai **spectrum** → preklinis, MCI, demensia.

TABLE 73-2 Stages of Alzheimer Disease

Mild (MMSE score 26–21)	Patient has difficulty remembering recent events. Ability to manage finances, prepare food, and carry out other household activities declines. May get lost while driving. Begins to withdraw from difficult tasks and to give up hobbies. May deny memory problems.
Moderate (MMSE score 20–10)	Patient requires assistance with activities of daily living. Frequently disoriented with regard to time (date, year, and season). Recall of recent events is severely impaired. May forget some details of past life events and names of family and friends. Functioning may fluctuate from day to day. Patient generally denies problems. May become suspicious or tearful. Loses ability to drive safely. Agitation, paranoia, and delusions are common.
Severe (MMSE score 9–0)	Patient loses ability to speak, walk, and feed self. Incontinent of urine and feces. Requires care 24 hours a day, 7 days a week.

MMSE, Mini-Mental State Examination.

Data from References 5 and 28.

Tahap	Skor MMSE	Ciri Utama	Kondisi Pasien
Mild (Ringan)	26–21	<ul style="list-style-type: none"> - Sulit mengingat kejadian baru- Sulit mengatur keuangan, memasak, pekerjaan rumah- Bisa tersesat saat menyetir- Menarik diri dari aktivitas/hobi- Sering menyangkal masalah memori 	Masih mandiri, tetapi aktivitas kompleks mulai terganggu
Moderate (Sedang)	20–10	<ul style="list-style-type: none"> - Butuh bantuan dalam aktivitas sehari-hari- Disorientasi waktu (tidak tahu tanggal, tahun, musim)- Ingatan jangka pendek parah, lupa nama keluarga/teman- Fungsi bisa naik turun (fluktuatif)- Masih menyangkal masalah- Gejala psikiatrik: curiga, menangis, agitasi, paranoia, delusi- Tidak bisa menyetir dengan aman 	Tidak mandiri, gejala psikiatri makin menonjol
Severe (Berat)	9–0	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak bisa bicara, berjalan, makan sendiri- Inkontinensia urine & feses- Perlu perawatan 24 jam 	Sepenuhnya tergantung caregiver

Pemeriksaan Penunjang

- **Laboratorium:** darah rutin, elektrolit, fungsi hati/tiroid, vitamin B12 → menyingkirkan penyebab lain.
- **Imaging:** CT/MRI → mendeteksi atrofi, lesi vaskular, tumor.
- **Opsional/riset:**
 - PET scan (glukosa, amyloid, tau).
 - Biomarker CSF ($A\beta$, tau).
 - Genetik (APOE, PSEN, APP) → bukan rutin, hanya indikasi khusus.



Informasi Diagnosis Alzheimer dan Demensia dari video

1. Diagnosis Klinis Awal

Pada tahap awal, diagnosis biasanya didasarkan pada pengamatan gejala klinis:

- **Gejala yang Diamati:** Diagnosis Alzheimer untuk Carol Daly dilakukan setelah suaminya melihat Carol sering lupa dan dokter memberi tahu bahwa dia benar-benar mengidapnya.
- **Pengujian Kognitif:** Ahli saraf menggunakan tes kognitif sederhana, seperti meminta pasien untuk menggambar jarum jam pada jam atau menyalin gambar kompleks, untuk menilai hilangnya memori dan kemampuan spasial.

2. Diagnosis Demensia Frontotemporal (FTD)

Diagnosis untuk FTD, yang sering disalahartikan sebagai penyakit mental, cenderung lebih sulit dan memakan waktu:

- **Kesalahan Diagnosis Awal:** Banyak kasus FTD awalnya salah didiagnosis sebagai penyakit mental.
- **Waktu Diagnosis:** Rata-rata dibutuhkan waktu **3 tahun** dan beberapa kali pemindaian otak yang mahal untuk mendapatkan diagnosis FTD yang benar.
- **Indikator Usia:** Ada kemungkinan yang sangat kuat bahwa demensia yang menyerang orang pada **usia yang lebih muda** adalah FTD



Informasi Diagnosis Alzheimer dan Demensia dari video

3. Pencitraan (Imaging)

Teknologi pencitraan berperan penting dalam memvisualisasikan tanda-tanda patologis Alzheimer:

- **PET Scan Amiloid:** Ini adalah alat diagnostik mutakhir yang digunakan dalam penelitian. Pemindaian PET pada anggota keluarga Kolombia yang membawa gen menunjukkan **penumpukan plak amiloid** (ditunjukkan dengan warna merah dan kuning) di otak **bertahun-tahun sebelum** gejala apa pun muncul.
- **Perbedaan Alzheimer vs. FTD:** Pencitraan otak menunjukkan **geografi yang sangat berbeda** antara kedua penyakit tersebut: Alzheimer (merah) merusak area memori, sedangkan FTD (biru) menunjukkan hilangnya jaringan di lobus frontal dan temporal (memengaruhi kepribadian dan ucapan).

4. Pengujian Genetik

Untuk kasus Alzheimer onset dini yang langka, pengujian genetik adalah metode diagnosis yang definitif:

- **Mutasi Genetik:** Di Kolombia, tes genetik dapat mengidentifikasi mutasi spesifik pada **kromosom 14** yang **menjamin** seseorang akan mengembangkan penyakit Alzheimer onset dini. Namun, dalam konteks penelitian di sana, hasilnya tidak diungkapkan kepada anggota keluarga karena belum ada obatnya.



Terminologi Farmakoterapi

- **Cholinesterase inhibitors (ChEIs)** → Obat (donepezil, rivastigmine, galantamine) yang meningkatkan asetilkolin di sinaps.
- **Memantine** → Antagonis reseptor NMDA, digunakan pada AD sedang-berat.
- **Disease-modifying therapy (DMT)** → Terapi yang ditujukan untuk memperlambat atau menghentikan progresi penyakit, bukan sekadar simptomatik.
- **Aducanumab** → Antibodi monoklonal terhadap A β , contoh terapi baru.
- **Tapering** → Pengurangan dosis obat secara bertahap.
- **Deprescribing** → Penghentian obat yang tidak lagi bermanfaat atau berisiko lebih besar dari manfaatnya.
- **Withdrawal** → Gejala yang muncul akibat penghentian mendadak suatu obat.



Terminologi Care & Manajemen

- **Caregiver burden** → Beban fisik, emosional, dan finansial yang dialami keluarga/pengasuh pasien AD.
- **Supportive therapy** → Terapi pendukung (musik, reminiscence, aromaterapi, terapi okupasi).
- **Respite care** → Perawatan sementara untuk memberi waktu istirahat bagi caregiver.
- **Institutionalization** → Penempatan pasien di fasilitas perawatan jangka panjang.

Treatment: Pharmacologic Therapy

TERAPI FARMAKOLOGIS

- **Tujuan terapi:** mengurangi gejala kognitif, mempertahankan fungsi, bukan menyembuhkan
- **Obat lini utama:**
 - *Cholinesterase inhibitors* → untuk tahap ringan-sedang
 - *Memantine* → tambahan pada tahap sedang-berat
- **Pendekatan:** terapi dimulai sejak dini & berkesinambungan → manfaat kognitif & aktivitas harian
- **Keterbatasan:** tidak memperlambat progresi penyakit, hanya simtomatik
- **Perhatian khusus:**
 - Review obat pasien (hindari benzodiazepin, antikolinergik, antipsikotik)
 - Sesuaikan dosis pada pasien lansia, gangguan ginjal/hati, berat badan rendah

TERAPI NON FARMAKOLOGIS

- **Pendekatan utama** dalam manajemen Alzheimer
- **Modifikasi gaya hidup:** olahraga teratur (≥ 150 menit/minggu), diet sehat, kontrol faktor risiko vaskular
- **Manajemen gejala perilaku (BPSD):**
 - Identifikasi pemicu (lingkungan bising, nyeri, infeksi, kelelahan)
 - Gunakan intervensi non-obat lebih dulu
- **Strategi non-farmakologis:** terapi musik, cahaya, reminiscence, aroma, relaksasi, multisensori
- **Dukungan caregiver:**
 - Edukasi tentang perjalanan penyakit
 - Manajemen stres & support group
 - Perencanaan hukum dan finansial sejak dini
- **Efek positif:** meningkatkan kualitas hidup, menunda perawatan institusional

Pharmacologic Therapy – Cognitive Symptoms

- **Cholinesterase Inhibitors (ChEI)**

- Donepezil, rivastigmine, galantamine
- Indikasi: mild–moderate AD (donepezil & transdermal rivastigmine juga untuk severe AD)
- Manfaat: perbaikan gejala kognitif & fungsi, **tidak** mencegah progresi penyakit
- Efek samping: GI symptoms (mual, muntah, diare), bradikardia
- Hindari penggunaan pada pasien dengan HR < 50 bpm

- **Memantine (NMDA antagonist)**

- Indikasi: moderate–severe AD
- Monoterapi atau kombinasi dengan ChEI
- Efek samping: sakit kepala, konstipasi, pusing, agitasi ringan
- Kombinasi dengan ChEI → hasil lebih baik pada kognisi & fungsi

TABLE 73-3 Dosing of Medications Used for Cognitive Symptoms

Medication	Brand Name	Initial Dose	Usual Range	Specific populations	Other
Cholinesterase Inhibitors					
Donepezil	Aricept, Aricept ODT, Adlarity transdermal	5 mg daily in the evening (oral) ^a 5 mg/day (transdermal patch) applied weekly	5-10 mg daily in mild-to-moderate AD 10-23 mg daily in moderate-to-severe AD	No dosage adjustments recommended	Available as: tablet, ODT, oral solution, transdermal patch Can be taken with or without food Incidence of GI adverse effects (including weight loss) are higher with 23 mg daily dose Therapy interruptions require retitration of dose Store transdermal patch in fridge
Rivastigmine	Exelon, Exelon Patch	1.5 mg twice daily (capsule, oral solution) 4.6 mg/day (transdermal patch)	3-6 mg twice daily (capsule, oral solution) 9.5-13.3 mg/day (transdermal patch)	Capsule, oral solution: Renal impairment, hepatic impairment, or low body weight (<50 kg [<110 lb]): may be able to only tolerate lower doses Transdermal patch: Mild-to-moderate hepatic impairment or low body weight: consider maximum daily dose of 4.6 mg every 24 hours	Available as: capsule, oral solution, transdermal patch Therapy interruptions require retitration of dose Take with meals Also indicated for mild-to-moderate dementia associated with Parkinson disease Use of multiple transdermal patches at the same time is associated with hospitalization and death
Galantamine	Razadyne, Razadyne ER	4 mg twice daily (tablet, oral solution) 8 mg daily in the morning (extended-release capsule)	8-12 mg twice a day (tablet, oral solution) 16-24 mg daily (extended-release capsule)	Moderate renal or hepatic impairment: maximum daily dose of 16 mg Severe renal or hepatic impairment: not recommended	Available as: tablet, oral solution, extended-release capsule Recommended to take with meals

N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Antagonist

Memantine	Namenda, Namenda XR	5 mg daily (tablet, oral solution) 7 mg daily (extended- release capsule)	10 mg twice daily (tablet, oral solution) 28 mg daily (extended- release capsule)	Severe renal impairment: recommended maintenance dose of 5 mg twice daily (tablet, oral solution) or 14 mg daily (extended-release capsule) Severe hepatic impairment: administer with caution	Available as: tablet, oral solution, extended- release capsule Therapy interruptions require retitration of dose Can be taken with or without food Can open capsule and sprinkle contents on applesauce for ease of administration
-----------	---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Cholinesterase Inhibitor + NMDA Receptor Antagonist

Memantine + Donepezil	Namzaric	7 mg/10 mg daily (if patient is stabilized on donepezil and not currently on memantine) 28 mg/10 mg daily (if patient is stabilized on memantine and donepezil)	28 mg/10 mg daily	Severe renal impairment: 14 mg/10 mg daily	Available as: memantine extended-release and donepezil capsule Can be taken with or without food Can open capsule and sprinkle contents on applesauce for ease of administration
--------------------------	----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anti-amyloid Monoclonal Antibody

Aducanumab- avwa	Aduhelm	1 mg/kg intravenous solution	Titrated up to 10 mg/kg intravenous once every 4 weeks	No dosage adjustments recommended	Available as 170 mg/1.7 mL and 300 mg/3 mL single- dose vials Must be diluted in 100 mL of 0.9% NaCl and administered over ~ 1 hour
---------------------	---------	---------------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^aIn cases of insomnia or vivid dreams, may dose in the morning. ODT, orally disintegrating tablet. ER and XR, extended release; NaCl, sodium chloride; GI, gastrointestinal.

Data from References 55-63.

Emerging & Advanced Therapies

- **Kombinasi terapi** (ChEI + memantine) → efektif memperlambat penurunan fungsi
- **Anti-amyloid monoclonal antibodies** (aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab)
 - Target: MCI & mild AD
 - Mekanisme: membersihkan amyloid dari otak
 - Masalah: efek samping serius (edema serebri, mikrohemoragi), biaya tinggi, efektivitas klinis masih diperdebatkan
- **Kesimpulan:** Terapi farmakologis **simptomatik**, belum ada yang benar-benar **disease-modifying**

Management of Brain Vascular Health & Other Potential Treatments (1)

Brain Vascular Health & AD

- Hubungan erat AD dengan **penyakit kardiovaskular**: HF, AF, CAD
- Vascular disease → progresi demensia
- **Intervensi penting:**
 - Kontrol tekanan darah, glukosa, kolesterol
 - Pencegahan primer: berhenti merokok, atasi obesitas, hipertensi, diabetes
 - **Pola makan sehat:** Mediterranean, DASH, MIND diet
 - Aktivitas fisik → turunkan risiko penurunan kognitif

Management of Brain Vascular Health & Other Potential Treatments (2)

Other Approaches – Hormon, Anti-inflamasi, Lipid

- **Estrogen:** hasil tidak konsisten, trial prospektif menunjukkan **tidak efektif & potensi bahaya**
- **NSAID & antiinflamasi lain:** data retrospektif positif, tetapi trial prospektif gagal → **tidak direkomendasikan**
- **Statin:** tidak efektif mencegah/obati AD, hanya untuk indikasi kardiovaskular lain

Management of Brain Vascular Health & Other Potential Treatments (3)

Supplements & Medical Foods

- **Vitamin E:** sedikit manfaat fungsional, tapi risiko mortalitas ↑ pada dosis tinggi → **tidak direkomendasikan**
- **Vitamin B (folat, B12, B6):** turunkan homosistein, tapi **tidak perbaiki kognisi**
- **Ginkgo biloba (EGb 761):** efek sangat modest, tidak mencegah progresi → hati-hati interaksi dengan antiplatelet/antikoagulan
- **Medical foods:**
 - *Axona (caprylidene)* → manfaat terbatas, hanya pada non-APOE*4
 - *Souvenaid* → hasil inkonsisten
 - *CerefolinNAC* → data awal positif, butuh RCT lebih lanjut
- **Omega-3 (DHA, EPA):** aman, tapi **tidak ada manfaat kognitif signifikan**

TABLE 73-7 Monitoring Medication Therapy for Cognitive Symptoms

Medication	Adverse Medication Reaction	Monitoring Parameter	Comments
Cholinesterase Inhibitors	Dizziness, syncope, bradycardia, atrial arrhythmias, sinoatrial and atrioventricular block, myocardial infarction	Report of dizziness or falls, pulse, blood pressure, and postural blood pressure change	Dizziness is usually mild, transient, and not related to cardiovascular problems Routine pulse checks at baseline, monthly during dose titration, and every 6 months thereafter
	Nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, weight loss	Weight and GI complaints	Take with food to decrease GI upset Usually transient, dose-related GI adverse effects seen with medication initiation, dose titration, or medication switch Frail patients or those with low body weight may be more likely to experience GI adverse effects and significant weight loss, particularly when rivastigmine is prescribed or when titrating to donepezil 23 mg GI adverse effects less prominent with transdermal vs oral rivastigmine
	Peptic ulcer disease, GI bleeding	Signs or symptoms of active or occult GI bleeding	Of particular concern for patients at increased risk of developing ulcers, such as those with a history of ulcer disease or concurrently taking NSAIDs
	Insomnia, vivid/abnormal dreams, nightmares	Complaints of sleep disturbances, daytime drowsiness	Donepezil can be taken in the morning to decrease risk of sleep disturbances
Galantamine	Serious skin reactions (Stevens-Johnson syndrome and acute generalized exanthematous pustulosis)	Appearance of skin rash	Discontinue galantamine at first sign of skin rash, unless clearly not medication-related If signs/symptoms are suggestive of a serious reaction, consider alternative treatment and do not rechallenge

Rivastigmine	Allergic dermatitis	Application site reaction spread beyond patch size, evidence of a more intense local reaction (increasing erythema, edema, papules, vesicles), and persistence of symptoms for more than 48 hours after patch removal	Discontinue rivastigmine if evidence of disseminated allergic dermatitis appears Patients sensitized by exposure to the transdermal patch may not be able to take rivastigmine by mouth either; allergy testing and close medical supervision recommended
Memantine	Headache, confusion, dizziness, hallucinations	Report of dizziness or falls, hallucinations	Confusion may be observed during dose titration and is usually transient
	Constipation	GI complaints	Memantine may mitigate GI adverse effects associated with cholinesterase inhibitor therapy
Aducanumab	Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA)	MRI at baseline and prior to 7th and 12th infusions or if a patient experiences symptoms suggestive of ARIA to identify brain edema, microhemorrhage, superficial siderosis Symptoms of headache, confusion, dizziness, visual disturbances, and nausea	Vigilance for ARIA and focal neurologic changes are recommended during the first 8 doses, especially during dose titration
	Hypersensitivity reactions	Angioedema and urticaria (rare)	Discontinue infusion at first sign of hypersensitivity reaction

ARIA, amyloid-related imaging abnormalities; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Data from References 53, 55-57, 61, 62, and 82.

TABLE 73-4**Basic Principles of Care for the Person with Alzheimer Disease**

1. Consider vision, hearing, or other sensory impairments
2. Find optimal level of autonomy and adjust expectations for patient performance over time
3. Avoid confrontation. Remain calm, firm, and supportive if the patient becomes upset. Validate their feelings
4. Maintain a consistent, structured environment with stimulation level appropriate for the individual patient
5. Provide frequent reminders, explanations, and orientation cues; employ guiding, demonstration, and reinforcement
6. Reduce choices, keep requests and demands of the patient simple, and avoid complex tasks that lead to frustration
7. Bring sudden declines in function and the emergence of new symptoms to professional attention
8. Redirect to an enjoyable activity

Data from References 2, 49, 72, and 73.

TABLE 73-6**Pharmacologic Treatment Options for Cognitive Symptoms in Alzheimer Disease**

- In MCI due to AD, consider therapy with an anti-amyloid mAb (aducanumab), then titrate to recommended maintenance dose as tolerated
- In mild-to-moderate AD, consider therapy with a cholinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmine, or galantamine) or aducanumab then titrate to recommended maintenance dose as tolerated
- In moderate-to-severe AD, consider adding antiglutamatergic therapy (memantine), then titrate to recommended maintenance dose as tolerated; alternatively, consider memantine or cholinesterase inhibitor therapy alone
- Behavioral symptoms may require additional pharmacologic approaches

Data from Reference 74.

BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) pada pasien AD

- **Definisi:**
Gejala perilaku dan psikologis yang muncul pada pasien demensia, termasuk Alzheimer.
- **Kategori Utama:**
 - **Psikotik:** delusi, halusinasi
 - **Hiperaktif:** agitasi, agresi, perilaku mengganggu
 - **Apektif:** depresi, kecemasan
 - **Apati:** hilang minat & motivasi
- **Dampak:**
 - Menyebabkan stres bagi pasien & caregiver
 - Penyebab utama perawatan di institusi (nursing home placement)

GEJALA NEUROPSIKIATRIK BPSD PADA PX AD

- Hampir semua pasien AD mengalami BPSD → beban besar bagi pasien & caregiver
- Kategori BPSD:
 - **Psikotik** (delusi, halusinasi)
 - **Hiperaktif** (agitasi, agresi, perilaku mengganggu)
 - **Afektif** (depresi, kecemasan)
 - **Apati**
- BPSD → alasan utama penempatan di nursing home

Prinsip Penatalaksanaan BPSD

- **Awali dengan non-farmakologis** (evaluasi nyeri, konstipasi, infeksi, lingkungan)
- Farmakoterapi hanya bila:
 - BPSD menimbulkan distress berat
 - Mengganggu fungsi/perawatan
 - Membahayakan diri/lingkungan
- Prinsip obat: dosis rendah, titrasi lambat, durasi singkat, evaluasi berkala, upaya taper

Pilihan Obat BPSD

- **Cholinesterase inhibitors & memantine**
 - Bisa bantu apati, depresi, iritabilitas → manfaat terbatas
- **Antidepresan (SSRIs: sertraline, citalopram)**
 - Untuk depresi, kecemasan, agitasi ringan
 - Hindari TCA (efek antikolinergik)
- **Antipsychotics (SGAs: risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole)**
 - Hanya untuk gejala berat (psikosis, agresi, agitasi)
 - Risiko tinggi: EPS, stroke, ↑ mortalitas → gunakan terbatas, taper bila stabil
- **Alternatif:** benzodiazepine (tidak dianjurkan, risiko jatuh & delirium), antiepileptik (bukti terbatas), melatonin/suvorexant untuk gangguan tidur
- **Evaluasi terapi:**
 - Tujuan jelas, gejala target harus spesifik
 - Gunakan skala objektif: MMSE, ADL, NPI
 - Monitoring: efek samping 2–4 minggu, efektivitas 8–12 minggu, evaluasi 3–6 bulan
- **Deprescribing:** coba taper bila stabil; obat bisa dihentikan bila tidak efektif

Pesan akhir:

Alzheimer's Disease belum bisa disembuhkan, tetapi penanganan yang tepat—baik farmakologis maupun nonfarmakologis—dapat memperlambat progresi, menjaga kualitas hidup pasien, dan meringankan beban caregiver. Mahasiswa farmasi diharapkan mampu memahami aspek klinis, terapi, serta peran deprescribing dalam praktik nyata

Sekian dan Terimakasih