

ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN RISPERIDONE KOMBINASI DAN HALOPERIDOL KOMBINASI PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI RSJ. DR. V. L. RATUMBUYSANG PROVINSI SULAWESI UTARA

Nety Daud Karaeng¹, Andi Ilham Makhmud¹, Kristian Liaury²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Kata Kunci :

Analisis Efektivitas Biaya, Skizofrenia, Risperidon Kombinasi, Haloperidol Kombinasi

ABSTRAK

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat dan kronis yang signifikan dihubungkan dengan masalah kesehatan jangka panjang, sosial dan beban keuangan. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis efektivitas biaya penggunaan risperidone kombinasi dan haloperidol kombinasi pada pasien skizofrenia di RSJ. Prof. DR. V. L. Ratumbusang Provinsi Sulawesi Utara pada bulan April-Juli 2018. Data dikumpulkan secara retrospektif dan prospektif. Efektifitas pengobatan diukur menggunakan instrumen *Positive and Negative Scale Score* (PANSS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata biaya total kelompok risperidone kombinasi maupun haloperidol kombinasi secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=1,35$). *Outcome* klinis kelompok risperidone kombinasi berdasarkan persen penurunan PANSS signifikan lebih baik dibandingkan kelompok haloperidol kombinasi dengan nilai $p = 0,002$. Berdasarkan perolehan Rasio Efektifitas Biaya (REB) risperidone kombinasi menjadi pilihan yang dominan dibandingkan kelompok haloperidol kombinasi.

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan penyakit mental yang kronis dengan presentasi yang bervariasi seperti halusinasi pendengaran (auditorik) dan delusi (keyakinan palsu yang tetap) hingga kerusakan fungsi psikososial (1,2,3). Sebagai penyakit kronis hal ini terkait dengan beban sosial dan keuangan, tidak hanya untuk pasien tetapi juga untuk keluarga dan masyarakat yang lebih luas (2). Di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilaksanakan pada tahun 2013 menyatakan bahwa prevalensi terjadinya skizofrenia di Indonesia sekitar 1,7 per 1000 penduduk. Khusus di Sulawesi Utara prevalensinya sekitar 0,8 per 1000 penduduk (4).

Antipsikotik adalah pilihan terapeutik yang paling berguna bagi penyakit skizofrenia (5), dimana risperidone adalah pilihan yang paling sering digunakan sebagai obat generasi terbaru (6). Hasil studi meta analisis dari uji klinik yang membandingkan antipsikotik atipikal (risperidone) dengan antipsikotik tipikal (haloperidol) menemukan tidak ada perbedaan efikasi antara keduanya (7), namun sebaliknya studi meta analisis lainnya menyatakan bahwa antipsikotik atipikal mempunyai efikasi dan toleransi yang lebih menguntungkan dibandingkan antipsikotik tipikal (8,9). Namun baik risperidone maupun haloperidol memiliki potensiasi menyebabkan efek samping, utamanya adalah gejala ekstrapiramidal (EPS) (10,11). Sehingga dalam prakteknya banyak dari pasien skizofrenia tidak memperoleh efektifitas pengobatan yang memuaskan dengan terapi antipsikotik saja oleh karenanya perlu dikombinasikan dengan terapi tambahan (10,12) dalam hal ini yang paling umum digunakan adalah trihexyphenidil (10).

Tingginya biaya pelayanan kesehatan di Indonesia saat ini menyebabkan perlunya penggunaan dana secara rasional khususnya untuk penyakit kronis seperti skizofrenia (13). Hal ini kemudian dikaitkan dengan farmakoekonomi yang lebih spesifik merupakan sebuah penelitian tentang proses identifikasi, mengukur dan membandingkan biaya, resiko dan keuntungan dari suatu program pelayanan dan terapi (8,9).

Minimnya penelitian efektifitas biaya antipsikotik sebagai salah satu dasar penatalaksanaan skizofrenia di Provinsi Sulawesi Utara menimbulkan banyaknya alternatif pemilihan obat untuk mengatasi penyakit tersebut. Dengan menggunakan metode analisis efektivitas biaya (AEB), penelitian ini bertujuan untuk menganalisis antipsikotik mana yang lebih *cost effective* antara risperidone kombinasi dan haloperidol kombinasi pada pasien skizofrenia di RSJ. Prof. Dr. V. L. Ratumbusang.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional non eksperimental dengan desain penelitian *Cohort*. Pengambilan data secara retrospektif terhadap data sekunder berupa catatan rekam medis serta data administrasi pasien dan secara prospektif terhadap data primer melalui wawancara langsung terhadap pasien. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April – Juli 2018 dan lokasi penelitian pada ruang rawat inap di RSJ. Prof. Dr. V. L. Ratumbusang Provinsi Sulawesi Utara. Isi dari penelitian dan

Masuk 03-11-2018

Revisi 03-12-2018

Diterima 27-12-2018

Korespondensi

Andi Ilham Makhmud

ilham.student@gmail.com

Copyright

© 2018 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas

Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal

31-12-2018

Dapat Diakses Daring

Pada:

<http://journal.unhas.ac.id>

[/index.php/mff](http://index.php/mff)



pertimbangan etis yang terkait dengan pasien dijelaskan kepada pasien dengan mengisi lembar *informed consent*.

Populasi dan Sampel

Populasi adalah pasien skizofrenia yang dirawat inap di RSJ. Prof. Dr. V. L. Ratumbusang. Sampel penelitian adalah pasien skizofrenia di RSJ. Prof. Dr. V. L. Ratumbusang periode bulan January 2018 sampai July 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel menggunakan teknik *non-probability sampling* dengan cara *purposive sampling*, besaran sampel ditentukan menggunakan metode *role of thum* (14). Secara keseluruhan diperoleh 50 pasien skizofrenia menjadi sampel dalam penelitian ini. Terdiri dari 22 pasien pada kelompok risperidone kombinasi dan 28 pasien pada kelompok haloperidol kombinasi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang di diagnosis skizofrenia berdasarkan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V* (DSM V) yang telah mendapatkan terapi risperidone kombinasi dan haloperidol kombinasi minimal selama 2 bulan atau 8 minggu dengan dosis antipsikotik yang diberikan adalah dosis terapeutik, dimana risperidone pada dosis 4 -6 mg perhari dan haloperidol kombinasi pada dosis 5 - 15 mg perhari serta pasien dengan usia 15 - 18 tahun. Kriteria eksklusi meliputi data pasien yang rekam medisnya tidak lengkap, menolak mengisi *informed consent* dan dinyatakan *deflout* atau *drop out*. Pada penelitian ini kombinasi obat yang digunakan adalah antikolinergik yaitu trihexyphenidil pada dosis terapeutik yaitu 5-15 mg perhari dalam 3-4 dosis terbagi. Terdapat penggunaan obat lainnya yaitu pada kelompok risperidone kombinasi 17 (40,5%) pasien menerima antidepresan, 3 (7,1%) pasien menerima antikonvulsan, 19 (45,2%) pasien menerima vitamin sedangkan pada kelompok haloperidol kombinasi 15 (23,5%) pasien menerima antidepresan, 2 (3,1%) pasien menerima *mood stabilizer*, dan 33 (50%) pasien menerima vitamin. Penggunaan dua jenis antipsikotik yaitu 3 (7,1%) pasien pada kelompok risperidone kombinasi dan 15 (23,4%) pasien pada kelompok haloperidol kombinasi menerima chlorpromazine 100 mg dikaitkan dengan efek sedatif (15).

Prosedur Penelitian

Pengumpulan data melalui rekam medik pasien meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, gejala psikotik, durasi obat antipsikotik, durasi lama rawat inap dan terapi tambahan (jenis, dosis, interval dan cara pemberian). Efektivitas pengobatan diperoleh dari wawancara klinis yang terstruktur menggunakan instrumen *Positive and Negative Scale Score* (PANSS) yang digunakan untuk menilai gejala pada skizofrenia dimana PANSS terdiri dari 7 butir gejala positif, 7 butir gejala negatif dan 16 butir gejala psikopatologi dimana skor maksimum adalah 7 per butir (1 sampai 7), dengan skor tertinggi mengindikasikan gejala yang lebih parah (16,17). Nilai total dari PANSS diperoleh dengan menjumlahkan setiap butir skala PANSS. Semua wawancara mengenai penerapan dan peringkat PANSS dilakukan bersama *intterater*. Identifikasi biaya meliputi biaya obat skizofrenia selama rawat inap, biaya penunjang, biaya visite dan tindakan tenaga profesional kesehatan, biaya rawat inap dan biaya administrasi.

Analisis Data

Analisis Minimalisasi Biaya (AMIB)

Analisis minimalisasi biaya dilakukan dengan cara menghitung biaya total dari setiap komponen biaya, berdasarkan prespektif biaya pada rumah sakit lokasi penelitian ini dilaksanakan. AMIB dihitung menggunakan formula (18):

$$\text{Biaya total} = \text{Fixed Cost} + \text{Variable Cost}$$

Fixed cost adalah biaya yang jumlahnya tidak berubah dengan perubahan kuantitas layanan (18) dan berlaku sama bagi seluruh pasien terdiri dari biaya rawat inap dan biaya administrasi. Sedangkan *variable cost* adalah biaya yang berubah seiring perubahan hasil yang diperoleh (18) sehingga berbeda-beda bagi setiap pasien terdiri dari biaya terapi, biaya penunjang dan biaya tindakan. Setiap komponen biaya dihitung berdasarkan rerata biaya masing-masing seluruh pasien kemudian dibagi dengan jumlah pasien berdasarkan kelompok terapi. Hasil perhitungan selanjutnya dianalisis melalui minimalisasi biaya dan diperoleh kesimpulan pengobatan skizofrenia yang paling murah terhadap seluruh biaya perawatan.

Analisis Efektivitas Biaya

Analisis efektivitas biaya diperoleh melalui perhitungan Rasio Efektivitas Biaya (REB) dan Rasio Inkremental Efektivitas Biaya (RIEB). Efektifitas pengobatan diukur berdasarkan hasil persentase selisih penurunan nilai PANSS awal dan akhir. Komponen biaya yang diukur adalah biaya obat, biaya rawat inap, biaya penunjang, biaya jasa medik, biaya tindakan dan biaya administrasi. Selanjutnya dilakukan pengukuran REB dihitung berdasarkan formula (18):

$$\text{REB} = \frac{\text{Biaya}}{\text{Efektifitas}}$$

Tahapan berikutnya yaitu penentuan posisi alternatif pengobatan skizofrenia berdasarkan diagram efektivitas biaya (Gambar 1). Biaya yang dilihat adalah biaya pengobatan, bukan rerata efektivitas biaya. Apabila posisi pengobatan terletak pada kolom A dan kolom I maka perlu dilakukan perhitungan RIEB dengan formula (18):

$$\text{RIEB} = \frac{\text{Biaya Obat A} - \text{Biaya Obat B}}{\text{Efektifitas Obat A} - \text{Efektifitas Obat B}}$$

Analisis Statistik

Analisis univariant digunakan untuk menggambarkan data demografi pasien dan disajikan secara deskriptif, analisis bivariant dilakukan pada AMIB dan AEB, dimana masing-masing analisis diukur menggunakan *Independent Sample T-Test* bila data terdistribusi secara normal, dan uji *Mann-Whitney* bila data tidak terdistribusi secara normal. Jika nilai $p < 0,05$, maka perbedaan dianggap signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian terdiri dari 20 pasien laki-laki (40%) dan 30 pasien perempuan (60%), dengan rerata usia pasien skizofrenia yang mendapatkan risperidone kombinasi adalah 43,77 tahun dan haloperidol kombinasi adalah 39,86 tahun. Skizofrenia paling sering terjadi pada akhir masa remaja atau setelah usia 40 tahun, karena rentang usia tersebut merupakan usia produktif dengan banyak faktor pencetus stres yang menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi hormon neurotransmitter glutamat pada sistem limbik sehingga terjadi ketidakseimbangan neurotransmitter di otak yang selanjutnya memicu kejadian skizofrenia (10). 53,6 % pasien skizofrenia pada kelompok haloperidol kombinasi yang masuk kriteria dalam penelitian ini berpendidikan SMA sedangkan 50% kelompok risperidone kombinasi juga berpendidikan SMA dengan status pekerjaan adalah tidak bekerja mendominasi baik pada kelompok risperidone kombinasi (81,8%) dan kelompok haloperidol kombinasi (96,4%). Banyaknya pasien yang tidak bekerja dikarenakan

pasien dengan skizofrenia yang telah mendapatkan terapi antipsikotik sebagian besar akan mengalami penurunan kognitif, sehingga akan sulit melakukan pekerjaan (19). Hasil uji statistik untuk kriteria subyek penelitian dari kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (p -value < 0,05).

Rerata lama rawat inap kelompok risperidone kombinasi dan kelompok haloperidol kombinasi berturut-turut adalah 41,5 hari dan 48,607 hari, sehingga terdapat selisih lama rawat inap yaitu 7,107 hari. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil perbandingan lama rawat inap untuk kedua kelompok ($p=0,099$). Lama rawat inap akan berpengaruh terhadap biaya yang dikeluarkan pasien terhadap pengobatan yang diterimanya. Adanya perbedaan lama rawat inap ini dikaitkan dengan efektivitas pengobatan dimana risperidone terbukti lebih baik dalam memperbaiki gejala positif, gejala negatif dan kognitif pada pasien skizofrenia dibandingkan haloperidol. Selain itu efek samping yang ditimbulkan oleh haloperidol berupa gejala EPS menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien sehingga pasien akan dirawat lebih lama di rumah sakit (20).

Studi analisis biaya minimal terbatas untuk mengidentifikasi biaya terendah serta membandingkan dua pilihan intervensi atau lebih dalam hal ini pengobatan dengan *outcome* yang sama (18). Hasil perhitungan AMIB dapat dilihat pada **Tabel 1**, menunjukkan bahwa rerata total biaya terapi skizofrenia pada kelompok risperidone kombinasi sebesar Rp. 2.459.202,- lebih rendah dibandingkan dengan kelompok haloperidol kombinasi (Rp. 2.794.938). Akan tetapi perbedaan ini secara statistik tidak berbeda secara signifikan ($p=0,135$). Rerata biaya obat pada kelompok risperidone kombinasi dan kelompok haloperidol kombinasi berturut-turut sebesar Rp. 30.445,- dan Rp. 19.935, dengan hasil uji statistik berbeda signifikan ($p= 0.012$). Perbedaan yang signifikan ini dikarenakan harga satuan antipsikotik risperidone (Rp. 273,-) yang lebih mahal empat kali lipat dibandingkan harga satuan antipsikotik haloperidol sehingga memberikan kontribusi yang cukup besar bagi perbedaan tersebut.

Tabel 1. Hasil perhitungan analisis minimalisasi biaya

Jenis Biaya	Biaya Terapi (Rp)		Nilai p
	Risperidone kombinasi n(22)	Haloperidol Kombinasi n(28)	
Biaya obat	Rp.30.445 (±13.795,44)	Rp.19.935 (±6.337,42)	0,012*
Biaya rawat inap	Rp.1.867.500 (±701.652,38)	Rp.2.159.220 (±688.103,31)	0,225
Biaya visite dan konsultasi	Rp.311.591 (±93.724,34)	Rp.312.857 (±76.997,22)	0,715
Biaya penunjang	Rp.190.076 (±214.024,34)	Rp.240.997 (±197.650,15)	0,187
Biaya tindakan dan administrasi	Rp.59.591 (±23.229,52)	Rp.61.929 (±12.535,66)	0,584
ABIM	Rp.2.459.202 (±751.950,91)	Rp.2.794.938 (±792.088,27)	0,135

Pada penelitian ini biaya penunjang meliputi biaya obat lain yang digunakan dan biaya pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menunjang terapi pada pasien skizofrenia. Hasil penelitian diperoleh biaya penunjang pada kelompok risperidone kombinasi sebesar Rp. 190.076,- dan kelompok haloperidol kombinasi sebesar Rp. 240.997,- dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok ($p=0,187$). Namun perbedaan harga pada kedua kelompok terapi disebabkan adanya perbedaan jenis terapi tambahan dan perbedaan parameter pada pemeriksaan laboratorium.

Biaya tindakan dan administrasi pada penelitian ini adalah komponen biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait tindakan medis yang diperoleh oleh pasien. Rerata biaya tindakan dan administrasi pada kelompok risperidone kombinasi sebesar Rp. 59.591,- sedangkan pada kelompok haloperidol kombinasi sebesar Rp. 61.929,- juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,584$). Sama halnya pada komponen biaya visite dan konsultasi terhadap kedua kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,715$). Untuk biaya rawat inap pada kelompok risperidone kombinasi lebih rendah (Rp. 1.867.500,-) dibandingkan kelompok haloperidol kombinasi (Rp. 2.159.220,-) dengan hasil uji statistik tidak berbeda nyata ($p=0,225$). Perbedaan yang tidak signifikan ini dipengaruhi oleh lama hari rawat inap pasien yang juga tidak berbeda signifikan pada kedua kelompok selain itu sampel dalam penelitian ini semua di rawat di ruangan kelas III dengan tarif per hari adalah Rp. 45.000.

Selanjutnya dilakukan analisis efektivitas pengobatan berdasarkan penilaian PANSS. Dari hasil perbandingan efektivitas pengobatan berdasarkan rerata persentase penurunan PANSS pada kelompok risperidone kombinasi adalah 25,09% ±10,038 sedangkan pada kelompok haloperidol kombinasi adalah 15,29% ±10,940. Hasil uji *Independent Sample T-Test* menunjukkan hasil yang berbeda signifikan pada kedua kelompok ($p=0,002$). Perbedaan yang signifikan dikarenakan baik risperidone dan haloperidol berefek pada perbaikan pada gejala positif yang bekerja secara antagonis pada reseptor dopamin D2 pada jalur dopaminergik di daerah mesolimbik yang sangat berperan terhadap perilaku emosional khususnya halusinasi auditorik dan delusi, sehingga blokade pada reseptor dopamin D2 mempunyai efek menurunkan hiperaktivitas sehingga gejala positif dari antipsikotik dapat menghilang (10,21). Namun risperidone sebagai antipsikotik generasi kedua, tidak hanya memiliki efek blokade pada reseptor dopamin D2, tetapi juga memiliki efek blokade pada reseptor serotonin 5HT2A di daerah kortikal, yang secara spesifik berperan terhadap blokade gejala negatif (*alogia, anhedonia* dan *avolition*) (10).

Analisis efektivitas biaya digunakan untuk membandingkan dua atau lebih jenis pengobatan yang memberikan efek berbeda sehingga dapat digunakan untuk memilih pengobatan dengan *outcomes* tertinggi dan dana yang terbatas jumlahnya (18). Parameter efektivitas biaya berdasarkan % *outcome* klinis, pada **Tabel 2** diperoleh nilai REB pada kelompok risperidone kombinasi sebesar Rp.98.015,- sedangkan pada kelompok haloperidol kombinasi sebesar Rp. 182.795,16,-. Perolehan harga REB yang lebih kecil pada kelompok risperidone kombinasi menunjukkan bahwa kelompok risperidone kombinasi lebih *cost effective* dimana dibutuhkan biaya sebesar Rp. 98.015,- untuk setiap % penurunan PANSS.

Tabel 2. Perhitungan REB kelompok risperidone kombinasi dan haloperidol kombinasi pasien skizofrenia di RSJ. Prof. DR. V. L. Ratumbuang

Obat	N	Total Biaya (B)	%penurunan PANSS (E)	REB (B/E)
Risperidone kombinasi	22	Rp 2.459.202,-	25,09	Rp. 98.015,-
Haloperidol Kombinasi	28	Rp 2.794.938,-	15,29	Rp. 182.795,16

Hasil penentuan posisi alternatif pengobatan skizofrenia kelompok risperidone kombinasi dan haloperidol kombinasi berdasarkan diagram efektivitas biaya diketahui bahwa posisi risperidone kombinasi terletak pada kolom G atau posisi dominan dengan rerata total biaya yang lebih rendah dan efektivitas yang lebih tinggi. Sedangkan kelompok haloperidol kombinasi berada pada kolom C atau posisi

didominasi, sehingga tidak perlu dilakukan RIEB (18). Sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana risperidone lebih efektif dan berada pada posisi dominan dengan biaya risperidone yaitu \$ 19709 sedangkan haloperidol \$ 32104 (22).

Efektifitas Biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektifitas lebih rendah	+/- (tukaran) A	- B	Haloperidol Kombinasi (Didominasi) C
Efektifitas sama	+ D	Diantara E	- F
Efektifitas lebih tinggi	Risperidone kombinasi (Dominan) G	- H	+/- (tukaran) I

Gambar 1. Diagram kelompok alternatif berdasarkan Efektifitas-Biaya.

KESIMPULAN

Risperidone kombinasi adalah lebih efektif dari segi biaya dan penurunan PANSS dibandingkan haloperidol kombinasi sehingga menjadikan risperidone kombinasi menjadi pilihan terapi yang dominan pada pengobatan skizofrenia di RSJ. Prof. Dr. Ratumbuang Provinsi Sulawesi Utara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crismon MN, Argo TR, and Buckley PF. *Scizophrenia*. in Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Well BG, and Posey LM, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. McGraw Hill, Washington DC. 1099-1122. 2008.
2. Garcia-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos CA, Alcalde Javier, Itziar O, Casado AM, Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses, *Health Economic Review*, 2012;2:8.
3. Ayano Gatinet, Schizophrenia: A Concise Overview of Ethiology, Epidemiology Diagnosis and Management: Review of literatures. *Journal of Schizophrenia Research* 2016;3:1026.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2013.
5. Miyamoto S, Ducan GE, Marx CE, and Lieberman JA, Treatments for Schizophrenia : a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry*. 2005;10:79-104.
6. MB. Jayaram, P. Hosalili. *Risperidone versus Haloperidol for Schizophrenia*. Cochane Library. 2005.
7. Geddes J, Freemantle N, Harisson P, Bebbington P, Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systemic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321:1371-1376.
8. Leucht S. Pitschel-Wals G. Abraham D. Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side - effect of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, Risperidone, and sentridole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*. 1999;35:51-68.
9. Davis JM, Chen N, Glick ID, A meta-analysis of the efficacy of second - generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-564.
10. Dipiro T Joseph, Talbert L Robert *et al*, *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach*. Sixth Edition. 2008.
11. Aberg JA, Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, and Lance LL, *Drug information handbook*. 17th edition. Lexi-Comp for the American Pharmacists Association. 2009.
12. Leucht Stevan, Heres Stephan, K. Warner and Davis M. Jhon, Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14:269-284.
13. Andayani TM, *Farmakoekonomi prinsip dan metodologi*. I. Bursa Ilmu. Yogyakarta. 2013.
14. Sugiyono, *Metode Penelitian Manajemen Pendekatan : Kuantitatif, Kualitatif, Kombinasi (Mixed Method), Penelitian Tindakan (Action Research)*. Penelitian Evaluasi. Bandung: Penerbit Alfabeta. 2013.
15. Green JF, *A Comparison f he edative and amnesic ffect of Chlorpromazine and Lorazepam*. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1996;128(1):67-73.
16. Leucht Stevan, Kane MJ, Kissling Werner, Hamman Johannes, Estchel Eva, Engel R. Rofli. What does the PANSS? *Schizophrenia Research*. 2005;70:231-238.
17. Pedoman Definisi PANSS. Bagian Pasikatri Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 1994.
18. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Bina Pelayanan Kefarmasian. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta. 2013.
19. Sadock BJ, Sadock VA. *Schizophrenia*. In: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry, behavioural sciences/clinical psychiatry. 9th edition (pp 471-504). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
20. Fujimaki Koichiro, Takahashi Terumichi, Morinobu Shigeru, *Association of Typical versus Atypival antipsychotics with symptoms and quality of life in schizophrenia*. 2012.
21. Stahl SM, Primary care companion. *J clin Psychiatry*. 2003;5:9-13.
22. Honnecutt AA *et al*, *Guide to Analyzing the Cost-Effectiveness of Community Public Health Prevention Approaches* (pp. 56-57), USA: Research Triangle Park, 2006.

Sitasi artikel ini: Karaeng ND, Makhmud AI, Liaury K. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Risperidone Kombinasi Dan Haloperidol Kombinasi Pada Pasien Skizofrenia Di Rsj. Dr. V. L. Ratumbuang Provinsi Sulawesi Utara. *MFF* 2018;22(3):69-72