

Sindrom Neuroleptik Maligna akibat Penggunaan Obat Neuroleptik Tanpa Pengawasan : Sebuah Laporan Kasus

Fitriyani¹, Letifa Rahmadani²

¹Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Korespondensi: Letifa Rahmadani, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, Gedung Meneng, Bandar Lampung, HP 0815-6498-6166, e-mail rahmadaniletifa@gmail.com

Received : 17 March 2024

Accepted : 27 April 2024

Published : 14 May 2024

Abstrak: Sindrom Neuroleptik Maligna (SNM) merupakan salah satu kasus kegawatdaruratan neurologis yang mengancam jiwa. Kasus ini merupakan kasus langka yang disebabkan oleh penggunaan obat antagonis reseptor dopamin. Kasus ini terjadi pada 0.01-3.2% pasien yang mengkonsumsi obat-obatan neuroleptik. Pasien umumnya menunjukkan gejala seperti rigiditas, demam, perubahan status mental, dan ketidakstabilan kerja autonom. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah dan urin dilakukan untuk mengeliminasi kemungkinan penyebab lain dari keadaan pasien. Penanganan yang cepat dan tepat dapat mengurangi tingkat morbiditas akibat kejadian ini. Pasien Tn. R, 27 tahun mengalami penurunan kesadaran, rigiditas, demam dan muntah setelah sebelumnya mengkonsumsi obat-obatan skizofrenia dalam jumlah banyak 10 jam sebelum pasien datang ke rumah sakit. Pasien didiagnosis dengan sindrom neuroleptik maligna dan pemberian obat-obatan antipsikotik dihentikan. Pasien dipasang NGT diberikan oksigen, difenhidramin injeksi, vitamin B6, vitamin B12, asam folat, omeprazole, ranitidin, ceftriaxone, asam tranexamat dan vitamin K.

Kata kunci: rigiditas, obat neuroleptik, sindrom neuroleptik maligna

Abstract : Neuroleptic Malignant Syndrome (SNM) is a life-threatening neurological emergency. This is a rare case caused by the use of dopamine receptor antagonist drugs. This case occurs in 0.01-3.2% of patients taking neuroleptic drugs. Patients generally show symptoms such as rigidity, fever, changes in mental status, and autonomic instability. Examinations such as blood and urine tests are carried out to eliminate other possible causes of the patient's condition. Fast and appropriate treatment can reduce the level of morbidity due to this incident. Patient Mr. R, 27 years old, experienced decreased consciousness, rigidity, fever and vomiting after previously consuming large amounts of schizophrenia medication 10 hours before the patient came to the hospital. Patients were diagnosed with neuroleptic malignant syndrome and the antipsychotic medications were discontinued. Patients then uses NGT and were given oxygen, diphenhydramine injection, vitamin B6, vitamin B12, folic acid, omeprazole, ranitidine, ceftriaxone, tranexamic acid and vitamin K.

Key words: neuroleptic drugs, neuroleptic malignant syndrome, rigidity

DOI : <https://doi.org/10.23960/jka.v11i1.70-75>

Pendahuluan

Masalah kesehatan mental yang terus bertambah seiring waktu meningkatkan penggunaan obat-obatan psikotropika secara umum. Sebagian besar kasus masalah kesehatan mental di Indonesia telah meningkat sebanyak 3-4% pada tahun 2019 dibandingkan pada tahun 2010¹. Peningkatan ini juga diikuti dengan peningkatan penggunaan obat psikotropika dari dosis 28.56 per 1000 orang per hari pada tahun 2008 menjadi 34.77 per 1000 orang per hari pada tahun 2019².

Sindrom neuroleptik maligna merupakan sindrom yang mengancam jiwa yang dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan antagonis reseptor dopamin³. Kejadian ini terjadi pada 0.01-3.2% pasien yang mengkonsumsi obat-obatan neuroleptik³. Faktor risiko utama untuk SNM adalah terapi neuroleptik itu sendiri. Faktor-faktor seperti waktu pemberian obat, jenis neuroleptik yang digunakan (obat-obatan dengan kekuatan tinggi paling berisiko), peningkatan dosis obat dalam waktu singkat, kombinasi 2 atau lebih obat neuroleptik, titrasi obat secara cepat, riwayat SNM sebelumnya dapat meningkatkan risiko terjadinya SNM^{4,5}. Terdapat beberapa obat-obatan yang berhubungan dengan sindrom neuroleptik maligna namun umumnya disebabkan oleh obat-obatan antipsikotik³.

Tabel 1. Obat-obatan yang Berkaitan dengan Kejadian Sindrom Neuroleptik Maligna³

Obat-obatan	Kategori
Haloperidol	<i>Typical Neuroleptics</i>
Chlorpromazine	<i>Typical Neuroleptics</i>
Fluphenazine	<i>Typical Neuroleptics</i>
Loxapine	<i>Typical Neuroleptics</i>
Bromperidol	<i>Typical Neuroleptics</i>
Promazine	<i>Typical Neuroleptics</i>
Clopenthixol	<i>Typical Neuroleptics</i>
Olanzapine	<i>Atypical Neuroleptics</i>

Obat-obatan	Kategori
Clozapine	<i>Atypical Neuroleptics</i>
Risperidone	<i>Atypical Neuroleptics</i>
Quetiapine	<i>Atypical Neuroleptics</i>
Droperidol	<i>Antiemetics</i>
Domperidone	<i>Antiemetics</i>
Metoclopramide	<i>Antiemetics</i>
Tetrabenazine	<i>Others</i>
Reserpine	<i>Others</i>
Amoxapine	<i>Others</i>
Diatrizoate	<i>Others</i>
Lithium	<i>Others</i>
Levodopa	<i>Dopaminergic Agents (withdrawal)</i>
Amantadine	<i>Dopaminergic Agents (withdrawal)</i>
Tolcapone	<i>Dopaminergic Agents (withdrawal)</i>
Dopamine agonists	<i>Dopaminergic Agents (withdrawal)</i>

SNM didiagnosis menggunakan beberapa temuan klinis sesuai dengan kriteria diagnosis menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*. Kriteria diagnosis terdiri dari:

- 1) Paparan antagonis dopaminergik dalam 72 jam terakhir
- 2) Gejala sugestif (tanpa kriteria khusus)
 - Hipertermia >38°C setidaknya dua kali
 - Kekakuan otot atau kekakuan "lead-pipe" pada presentasi yang menyeluruh
 - Perubahan status mental: delirium atau kesadaran yang berubah mulai dari stupor hingga koma
 - Kadar CK meningkat, setidaknya 4 kali lebih tinggi dari nilai normal
 - Disfungsi otonom (labilitas dan hipermetabolisme):
 - Takikardia, setidaknya 25% di atas nilai dasar
 - Diaphoresis
 - Peningkatan tekanan darah sistolik atau diastolik setidaknya 25% dari nilai dasar atau fluktuasi tekanan darah

setidaknya 20 mmHg untuk diastolik atau 25 mmHg untuk sistolik dalam 24 jam terakhir

- Peningkatan laju pernapasan setidaknya 50% di atas nilai dasar
 - Inkontinensia urin
- 3) Hasil pemeriksaan negatif untuk penyebab infeksi, toksik, metabolik, dan neurologis⁶.

Onset dari gejala bervariasi dari hitungan jam hingga hari pada minggu pertama dan secara keseluruhan ditemukan hingga 30 hari⁶.

SNM memiliki derajat keparahan yang dilihat dari gejala yang muncul pada pasien. Derajat keparahan SNM dinilai dari rigiditas tubuh, katatonik atau kebingungan, temperatur, dan laju jantung^{7,8}.

- 1) Ringan: rigiditas ringan, katatonik ringan atau kebingungan, temperatur < 38 C, laju jantung < 100x per menit;
- 2) Sedang: rigiditas sedang, katatonik yang memburuk atau kebingungan, temperatur 38-40 C, laju jantung 100-120x per menit;
- 3) Berat: rigiditas berat, katatonik berat atau kebingungan, temperatur >40 C, laju jantung >120x per menit^{7,8}.

Derajat keparahan SNM dapat menentukan tatalaksana yang diperlukan untuk pasien^{7,8}.

Tatalaksana SNM yang paling utama adalah mengenali klinis lebih dini dan segera menghentikan penggunaan obat neuroleptik⁷. Tatalaksana SNM terdiri dari tatalaksana non-farmakologi dan farmakologi. Pasien dengan sindrom neuroleptik maligna perlu dilakukan pengkondisian dan pengawasan. Pasien diposisikan dalam kondisi setengah duduk dengan posisi dan kepala dinaikkan 45 derajat. Laju jantung, ritme jantung, tekanan darah, saturasi oksigen, temperatur dan urin pasien diawasi secara berkala. Resusitasi cairan dilakukan dengan pemasangan *IV line* dan diberikan NaCl 0,9% atau *Ringer lactate* sebanyak 3-6 L/24 jam. Kateter dipasang untuk melakukan pengawasan banyaknya

urin dengan target 2-3 mL/kg/jam. *NGT* dipasang jika pasien dalam keadaan gangguan menelan, hipersalivasi, dan gangguan kesadaran. Pasien dikompres dan temperatur ruangan diatur dengan suhu 23 C. Terapi oksigen diberikan sesuai dengan kebutuhan pasien⁹.

Terapi farmakologi dapat diberikan sesuai dengan derajat keparahan SNM.

- 1) Derajat ringan: pemberian benzodiazepine (lorazepam atau midazolam) 1-2 mg intravena setiap 4-6 jam dengan dosis maksimal 8 mg/hari.
- 2) Derajat sedang: pemberian benzodiazepine (lorazepam atau midazolam) 1-2 mg intravena setiap 4-6 jam dengan dosis maksimal 8 mg/hari ditambah pemberian bromocriptine 2,5-5 mg setiap 8 jam atau amantadine 100 mg setiap 8 jam melalui oral atau *NGT*.
- 3) Derajat berat: pemberian dantrolene 1 mg/kg setiap 4-6 jam selama 48 jam (maksimal 10 mg/kg/hari) ditambah bromocriptine 2,5-5 mg setiap 8 jam atau amantadine 100 mg setiap 8 jam melalui oral atau *NGT*.

Terapi *electroconvulsive* dapat diberikan sebagai terapi lini kedua pada SNM derajat sedang dan berat^{7,8,9}.

Kasus

Manifestasi Klinis

Seorang pria berusia 25 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Abdul Moeloek (RSAM) dengan keluhan utama penurunan kesadaran, kaku seluruh tubuh, demam dan muntah sejak 10 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengalami keluhan setelah mengkonsumsi obat-obatan untuk penyakit skizofrenia (Haloperidol, Klorpromazin, dan Trihexilfenidil). Pasien memiliki riwayat skizofrenia sejak 8 tahun lalu dan dirasa telah membaik sejak 1 tahun lalu. Pasien kemudian berhenti mengkonsumsi obat karena merasa gejala telah berkurang. Sejak 1 bulan lalu, pasien kembali menunjukkan perubahan perilaku dimana pasien sulit tidur, mudah marah,

berbicara dan tertawa sendiri dan pasien membanting barang-barang. Pasien kemudian mengurung diri dan meminum obat-obatan skizofrenia dalam jumlah banyak. Pasien mengkonsumsi 110 tablet Haloperidol 5 mg, 70 tablet Klorpromazin 100 mg dan 100 tablet trihexilfenidil 2 mg.

Keluarga pasien mengaku tidak tampak adanya kelemahan anggota gerak pasien. Pasien tidak memiliki riwayat kejang maupun penurunan kesadaran. Tidak ada anggota keluarga dengan keluhan serupa. Pasien memiliki kebiasaan merokok 1 bungkus per hari selama 10 tahun.

Pemeriksaan Fisik

Hasil pemeriksaan fisik pasien ditemukan GCS E1V2M5, pasien tampak gelisah dengan tanda vital TD: 97/52 mmHg, HR: 91x/menit, RR: 20x/menit, T: 37.2 C, SpO₂: 91% dengan nasal kanul dan pemberian O₂ 5 L/menit. Pemeriksaan fisik dan neurologis pasien normal namun sebagian besar pemeriksaan neurologis seperti pemeriksaan kranial, motorik, dan sensorik sulit dinilai karena pasien sedang dalam keadaan penurunan kesadaran. Pasien tampak kaku ringan namun masih dapat bergerak.

Pemeriksaan fisik pasien dalam selang 10 jam dari pemeriksaan pertama menunjukkan perubahan pada tanda vital dengan TD: 124/63 mmHg, HR: 129x/menit, RR: 20x/menit, T: 38,4 C, SpO₂: 95% dengan nasal kanul dan pemberian O₂ 5 L/menit. Pasien dipasang NGT dan cairan yang keluar berwarna merah-kecoklatan. Pasien tampak berkeringat banyak dan mengeluarkan liur. Pasien sulit diajak berbicara dan jawaban pasien melantur.

Pemeriksaan Laboratorium

Pada pemeriksaan darah terdapat penurunan hemoglobin dengan nilai 12.2 g/dL dan terdapat penurunan kalsium dengan nilai 8 mg/dL.

Pemeriksaan Radiologi

Pasien dilakukan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras dan tidak ditemukan adanya abnormalitas. Tidak tampak adanya perdarahan baik lesi iskemik maupun *space occupying lesion*.

Tatalaksana

Pada tatalaksana awal, obat-obatan neuroleptik yang dikonsumsi pasien segera dihentikan. Pasien dilakukan pemasangan IV line, kateter dan NGT. Pasien dilakukan perawatan bersama dengan dokter spesialis saraf, penyakit dalam dan kejiwaan.

Pasien mendapatkan terapi dengan pemberian cairan *Ringer Lactate* 3x500 cc, inj. Ranitidin 2x50 mg, Vitamin B12, Asam Folat, inj. Omeprazole 2x40 mg, Sucralfat 4x10 ml, Asam traneksamat 3x500 mg, Vitamin K, Ceftriaxone 2x1 gr dan inj. Difenhidramin 3x15 mg.

Pembahasan

Sindrom Neuroleptik Maligna pada pasien dapat ditegakkan melalui beberapa kriteria selain menggunakan DSM 5.

- 1) DSM 4: dua kriteria A dan setidaknya dua kriteria B dan C dan D
 - a. Kriteria A: kekakuan otot dan hipertermia yang terkait dengan penggunaan obat antipsikotik;
 - b. Kriteria B: diaforesis, tekanan darah tinggi atau labil, takikardia, inkontinensia, disfagia, mutisme, tremor, tingkat kesadaran yang labil mulai dari kebingungan hingga koma, leukositosis, dan peningkatan kadar CPK
 - c. Kriteria C: gejala pada kriteria A dan B tidak disebabkan oleh zat lain atau karena kondisi neurologis atau medis lainnya
 - d. Kriteria D: gejala pada kriteria A dan B tidak lebih baik

dijelaskan oleh gangguan mental.

- 2) *Nierenberg diagnostic criteria*: kriteria esensial + 3-4 mayor + 3 minor
- Kriteria esensial: paparan antagonis dopamin atau penghentian agonis dopamin baru-baru ini
 - Kriteria mayor: demam $>38^{\circ}\text{C}$ tanpa penyebab lain, kekakuan otot, peningkatan kadar CPK serum (>3 kali nilai normal tanpa penyebab lain), ketidakstabilan otonom (dua atau lebih gejala berkeringat, takikardia, dan peningkatan atau penurunan tekanan darah), dan perubahan kesadaran
 - Kriteria minor: disfungsi otonom lainnya (inkontinensia urin, aritmia, atau salah satu dari berkeringat, takikardia, dan peningkatan atau penurunan tekanan darah), tanda-tanda ekstrapiramidal lainnya, masalah pernafasan, dan leukositosis⁹.

Sindrom Neuroleptik Maligna tidak memiliki pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis. Hasil laboratorium hanya digunakan untuk menguatkan diagnosis atau mengurangi kemungkinan penyebab-penyebab lain. Namun terdapat beberapa hasil laboratorium yang sering kali ditemukan pada pasien SNM seperti: peningkatan LDH, peningkatan CK, peningkatan ALP, mioglobinemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipokalsemia, hipo/hipernatremia, hiperurisemia, leukositosis, trombositosis, proteinuria, mioglobinuria dan penurunan pH dalam urin⁴.

Efek samping ekstrapiramidal (EPS), dikenal sebagai gangguan

gerakan yang diinduksi oleh obat, adalah salah satu efek samping yang paling umum dialami oleh pasien yang mengonsumsi agen pemblokir reseptor dopamin (antipsikotik). Obat antikolinergik seperti difenhidramin dan triheksifenidil telah digunakan untuk mengobati EPS dengan cara memblokir aksi asetilkolin di ganglia basal, yang dapat mengurangi distonia, kekakuan, dan tremor. Namun, obat antikolinergik dapat menyebabkan efek samping seperti mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, dan gangguan kognitif, terutama pada pasien lanjut usia¹⁰.

Simpulan

Pasien Tn. R, 25 tahun, didiagnosis dengan sindrom neuroleptik maligna berdasarkan anamnesis, penemuan pada pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis ditegakkan sesuai kriteria yang telah diteliti sebelumnya dan pasien telah diberikan tatalaksana yang sesuai *evidence based medicine*.

Pengawasan dan *follow up* pada pasien yang mengonsumsi obat-obatan neuroleptik merupakan salah satu kunci dari pencegahan kejadian SNM dan menentukan prognosis pasien dengan SNM. Sehingga peran keluarga dan tenaga kesehatan merupakan hal yang penting terutama dalam kasus ini.

Kasus ini merupakan kasus kegawatdaruratan yang jarang ditemukan sehingga mendiagnosis kasus ini merupakan sebuah tantangan. Prognosis pasien ditentukan dari penegakan diagnosis dan penanganan secepat mungkin.

Daftar Pustaka

- Dattani S, Rodés-Guirao L, Ritchie H, Roser M. Mental Health. 2023. Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from:

- '<https://ourworldindata.org/mental-health>' [Online Resource]
2. Brauer R, et al. Psychotropic Medicine Consumption in 65 Countries and Regions, 2008—19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(12)
 3. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic Malignant Syndrome. 2023. Published online at StatPearls. Retrieved from: '<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482282/>' [Online Resource]
 4. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic Malignant Syndrome: An Easily Overlooked Neurologic Emergency. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13
 5. Kembuan MAHN. Sindroma Neuroleptik Maligna; Patofisiologi, Diagnosis dan Terapi. *Jurnal Biomedik*. 2016;8(2)
 6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition*. 2013. American Psychiatric Publishing
 7. Wadoo O, Ouane S, Firdosi M. Neuroleptic Malignant Syndrome: a Guide for Psychiatrists. *BJPsych Advances*. 2021;27
 8. Rensburg RV, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacology Bulletin*. 2019;49(1)
 9. Touzani S, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome Cases in a Moroccan Intensive Care Unit: a Retrospective Analysis and Literature Review. *J Neurocritical Care*. 2021;14(2)
 10. Farahmadilah R, Amris F. Recent Management of Extrapyramidal Syndrome in Antipsychotic Use. *Jurnal USK*. 2023;23(2)