

Hubungan Karakteristik Pasien Skizofrenia dengan Efek Samping Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

The Relationship Between the Characteristics of Schizophrenia Patients with Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Okta Puspita ^{1*}

Zullies Ikawati ²

Bambang Hastha Yoga ³

Ishak ⁴

Bindaria Mutmaina ⁵

¹Program Pascasarjana Farmasi
Klinik, Fakultas Farmasi,
Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia

²Department Psikiatri, Fakultas
Kedokteran Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia

³Departmen Farmakologi dan
Farmasi Klinik, Fakultas
Farmasi, Universitas Gadjah
Mada, Yogyakarta, Indonesia

⁴RSJ Prof. Dr. Soerojo
Magelang, Jawa Tengah,
Indonesia

⁵RSJ Dr. Radjiman
Wediodiningrat Lawang, Jawa
Timur, Indonesia

*email: okt4puspita@gmail.com

Abstrak

Terapi antipsikotik yang menjadi salah satu penyebab terjadinya neuroleptic malignant syndrome (NMS) merupakan terapi utama pasien skizofrenia dan digunakan dalam terapi jangka panjang. Peningkatan kasus skizofrenia yang berhubungan dengan peningkatan penggunaan antipsikotik dan karakteristik yang berbeda pada tiap individu berisiko meningkatkan efek samping NMS hingga mortalitas. Penelitian ini bertujuan melihat hubungan antara karakteristik pasien skizofrenia dengan efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS). Penelitian dilakukan di RSJ Prof. dr. Soerojo Magelang dan RSJ Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang dengan rancangan observasional analitik case control secara retrospektif melalui data rekam medis pasien rawat inap periode Januari 2018 - Agustus 2023. Populasi penelitian terdiri dari 31 subyek untuk kelompok kasus (pasien skizofrenia yang mengalami NMS) dan 62 subyek untuk kelompok kontrol (pasien skizofrenia tidak mengalami NMS). Hasil analisis bivariat secara chi square dan fisher test tidak menunjukkan nilai yang signifikan antara hubungan karakteristik pasien (umur, jenis kelamin, obat lain, penyakit penyerta, jumlah antipsikotik dan dosis antipsikotik) skizofrenia dengan efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS). Penelitian ini menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara karakteristik pasien skizofrenia dengan efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS).

Kata Kunci:

Skizofrenia
Antipsikotik
Mortalitas
Neuroleptic malignant
syndrome (NMS)

Keywords:

Schizophrenia
Antipsychotics
Mortality
Neuroleptic malignant syndrome
(NMS)

Abstract

Antipsychotic therapy, which is one of the NMS caused, is the main therapy for schizophrenia patients in long-term. The increase in schizophrenia associated with increased antipsychotic use and the different characteristics of each individual risk increasing NMS side effects and even mortality. This study aims to see the relationship between the characteristics of schizophrenia patients and the side effects of neuroleptic malignant syndrome (NMS). The study was conducted at RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang and RSJ Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang with a retrospective case control observational design through medical record data of inpatients for the period January 2018 - August 2023. The study population consisted of 31 subjects for the case group (schizophrenia patients who experienced NMS) and 62 subjects for the control group (schizophrenia patients who did not experience NMS). The results of bivariate analysis by chi square and fisher test showed no significant value between the relationship between patient characteristics (age, gender, other drugs, comorbidities, number of antipsychotics and antipsychotic doses) schizophrenia with side effects Neuroleptic malignant syndrome (NMS). This study concluded that there was no relationship between the characteristics of schizophrenia patients and the side effects of Neuroleptic malignant syndrome (NMS).



PENDAHULUAN

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) merupakan sindroma kegawatdaruratan neurologi dari efek samping obat penghambat dopamin seperti antipsikotik yang berpotensi mengancam jiwa dengan tingkat kejadian dari 0,02% - 3,2% dan tingkat kematian mencapai 10% - 55% (Tural & Önder, 2010). Mekanisme patopsikologi yang mendasari NMS sangat kompleks dan masih diperdebatkan di antara para ahli, tetapi sebagian besar setuju bahwa NMS ditandai adanya penurunan aktivitas dopaminergik sentral secara tiba-tiba akibat blokade reseptor dopamin D2 dalam jalur nigrostriatal, hipotalamus, dan mesolimbik/kortikal (Berman, 2011). Onset NMS dapat terjadi dalam waktu beberapa jam atau beberapa hari setelah pemberian terapi, namun sebagian besar gejala muncul dalam kurun waktu 2 minggu hingga 30 hari setelah terapi dimulai (Strawn et al., 2007). Gejala NMS yang timbul ditandai dengan adanya hipertermia, kekakuan, disfungsi otonom, perubahan kesadaran dan peningkatan CPK (Su et al., 2014). Terapi antipsikotik yang menjadi salah satu penyebab terjadinya NMS merupakan terapi utama pada pasien skizofrenia yang bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin atau dopamin-serotonin untuk menghambat aktivitas neurotransmitter sehingga mengurangi gejala psikotik. Berdasarkan Risesdas tahun 2018, rata-rata prevalensi gangguan jiwa skizofrenia/psikosis di Indonesia mengalami peningkatan dari 1,7 permil rumah tangga pada tahun 2013 menjadi 7,1 permil dengan 84.9% mendapatkan pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Terapi antipsikotik selain monoterapi, dapat diberikan secara kombinasi sebagai strategi umum untuk pengelolaan perilaku yang terganggu, respon buruk terhadap monoterapi antipsikotik, atau eksaserbasi gejala positif akut. Pasien skizofrenia di seluruh dunia diperkirakan mendapatkan 19,6% terapi antipsikotik kombinasi (Paton et al., 2008). Berdasarkan tingkat afinitas terhadap dopamin D2, antipsikotik tipikal

terutama *high potency* cenderung lebih tinggi menyebabkan NMS dibandingkan antipsikotik atipikal. Beberapa penelitian menunjukkan selain penggunaan antipsikotik, karakteristik pasien berupa jenis kelamin, usia, dosis antipsikotik, jumlah peresepan antipsikotik, penyakit penyerta, penggunaan obat lain juga berkaitan dengan efek samping NMS (Guinart et al., 2021). Penelitian case series menunjukkan laki-laki lebih tinggi dua kali lipat dibandingkan perempuan, serta pasien usia 20-50 tahun cenderung mengalami NMS (Gurrera, 2017). Peningkatan kasus skizofrenia yang berhubungan juga dengan peningkatan penggunaan antipsikotik dan karakteristik yang berbeda pada tiap individu serta cepatnya onset NMS berisiko meningkatkan efek samping NMS hingga mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan karakteristik pasien dengan efek samping *neuroleptic malignant syndrome* (NMS) sehingga dapat membantu mencegah efek samping, mengidentifikasi lebih dini dan memberikan penanganan lebih cepat untuk optimalisasi pengobatan serta peningkatan kualitas hidup pasien.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan *case-control study*. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan pengambilan data berdasarkan rekam medis pasien rawat inap dengan skizofrenia periode Januari 2018 - Agustus 2023 di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang dan RSJ Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang No. TK.02.04/D.XXXVI.12/43/2023 dan Komite Etik RSJ Dr. Radjiman No. TK.02.04/D.XXXVIII.3.6/11524/2023.

Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan perbandingan 1:2, kelompok kasus sebanyak 31 dan yaitu kelompok kontrol sebanyak 62 pasien. Kriteria inklusi pada kelompok kontrol yaitu pasien

skizofrenia atau riwayat psikosis pada bangsal rawat inap periode Januari 2018 - Agustus 2023 yang mendapatkan terapi antipsikotik, tidak mengalami NMS. Inklusi pada kelompok kasus berupa pasien skizofrenia atau riwayat psikosis yang mengalami *neuroleptic malignant syndrome* (G21.0) sesuai rekam medis pada rawat inap periode Januari 2018 - Agustus 2023 yang mendapatkan terapi antipsikotik. Untuk data rekam medis tidak lengkap, pasien hamil dan pasien pulang atas permintaan sendiri akan tereksklusi. Analisis data penelitian ini dilakukan secara univariat, bivariat dan multivariat untuk melihat hubungan tiap variabel terhadap efek samping NMS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil telaah rekam medis pada tempat penelitian periode Januari 2018 – Agustus 2023 menunjukan kejadian NMS cukup rendah pertahunnya berkisar antara 0,013% - 0,055%. Hal ini serupa dengan penelitian yang menyebutkan bahwa kejadian NMS terjadi sangat rendah dan hanya berkisar 0,04% (Guinart et al., 2021). Rendahnya tingkat kejadian NMS ini dikarenakan telah berkembangnya terapi antipsikotik pada pasien, dimana golongan antipsikotik terbaru memiliki risiko lebih kecil dibandingkan antipsikotik terdahulu dan meningkatnya kesadaran tentang NMS yang disebabkan oleh antipsikotik (Oruch et al., 2017).

Hubungan Karakteristik Pasien Skizofrenia Dengan Efek Samping NMS

Penentuan subyek penelitian dengan mentelaah rekam medis kelompok kasus terlebih dahulu sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Data kelompok kasus yang diperoleh kemudian dilakukan matching berupa jenis kelamin dan usia untuk memperoleh subyek kelompok kontrol. Untuk itu diperoleh total subyek penelitian sebanyak 93 subyek yang terdiri dari 31 subyek kelompok kasus dan 62 subyek kelompok kontrol. Semua jenis skizofrenia masuk kedalam kriteria inklusi subyek penelitian dan diperoleh diagnosa hebephrenic schizophrenia (F20.1) paling banyak ditemui berkisar 53

(57,0%) pasien. Hebephrenic schizophrenia secara signifikan dikaitkan dengan rawat inap jangka panjang, dosis antipsikotik dan kombinasi yang lebih tinggi dibandingkan jenis skizofrenia lain (Barrera et al., 2019). Hal ini serupa pada hasil penelitian bahwa pada pasien hebephrenic schizophrenia cenderung mendapatkan terapi intensif secara rawat inap dibandingkan dengan jenis skizofrenia yang lain.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien skizofrenia dengan efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS). Meskipun diketahui bahwa penyebab utama pada NMS yaitu karena penggunaan antipsikotik, namun faktor lain seperti karakteristik pasien juga berisiko meningkatkan kejadian NMS. Karakteristik pasien yang dianalisis pada penelitian ini yaitu berupa jenis kelamin, usia, penggunaan obat lain, penyakit penyerta, jumlah antipsikotik dan dosis antipsikotik (Tabel 1).

Tabel 1. Hubungan karakteristik pasien skizofrenia dengan efek samping NMS

Variabel	Kasus n = 31	Kontrol n = 62	Total n=93	Nilai p
Jenis kelamin				
Laki-laki	22 (71,0%)	44 (71,0%)	66 (71,0%)	1,000 ^a
Perempuan	9 (29,0%)	18 (29,0%)	27 (29,0%)	
Usia mean ± SD				
Anak Remaja (<19 tahun)	2 (6,5%)	4 (6,5%)	6 (6,5%)	1,000 ^a
Dewasa (19-60 tahun)	28 (90,3%)	56 (90,3%)	84 (90,3%)	
Lansia (>60 tahun)	2 (3,2%)	4 (3,2%)	6 (3,2%)	
Penggunaan Obat Lain				
Antidepresan	3 (9,7%)	2 (3,2%)	5 (5,4%)	0,329 ^b
Antikonvulsan	3 (9,7%)	4 (6,5%)	7 (7,5%)	
Penyakit Penyerta				
Ada Penyakit Penyerta	11 (35,5%)	21 (33,9%)	32 (34,4%)	0,877 ^a
Tidak Ada Penyakit Penyerta	20 (64,5%)	41 (66,1%)	61 (65,6%)	
Jumlah Antipsikotik				
Monoterapi Antipsikotik Tipikal	3 (9,7%)	2 (3,2%)	5 (5,4%)	0,332 ^a
Monoterapi Antipsikotik Atipikal	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Kombinasi Antipsikotik Tipikal	4 (12,9%)	6 (9,7%)	10 (10,8)	

Kombinasi Antipsikotik Atipikal	1 (3,2%)	1 (1,6%)	2 (2,2%)
Kombinasi Antipsikotik Tipikal dan Atipikal	22 (71,0%)	53 (85,5%)	75 (80,6%)
Dosis Antipsikotik (% dosis maksimal BNF)			
Dosis <50%	7 (22,6%)	14 (22,6%)	21 (22,6%)
Dosis 50 - 100%	17 (54,8%)	40 (64,5%)	57 (61,3%)
Dosis > 100%	7 (22,6%)	8 (12,9%)	15 (16,1%)

Keterangan: ^aanalisis *chi square*, ^banalisis *fisher test*

Hasil analisis bivariat dari karakteristik pasien skizofrenia tidak menunjukkan nilai yang signifikan ($p=0,05$) antara kedua kelompok subyek terhadap efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS). Oleh karena itu pada penelitian ini tidak dilanjutkan pada tahap analisis multivariat.

Jenis kelamin dan usia pada penelitian dilakukan matching antara kelompok kontrol dan kasus sehingga masing-masing menunjukkan hasil analisis yang tidak signifikan $p=1,000$ dan $p=1,000$. Data menunjukkan laki-laki (71,0%) lebih banyak mengalami NMS dibandingkan perempuan. Hal ini serupa dengan 75% laporan kasus yang menyatakan bahwa laki-laki lebih mendominasi dengan tingkat kejadian NMS lebih dari 50% dalam tiap laporan kasus NMS (Gurrera, 2017). Laki-laki dikaitkan dengan tingginya tingkat distribusi paparan agen antipsikotik dan tingginya dosis antipsikotik yang diperlukan jika dibandingkan perempuan (Gogos et al., 2015; Nielsen et al., 2012; Wadoo et al., 2021). Semua usia diikutsertakan sebagai subyek penelitian dengan kategori anak remaja (< 19 tahun), dewasa (19 – 60 tahun) dan lansia (>60 tahun). Hasil analisis terhadap usia tidak menunjukkan nilai yang signifikan namun proporsi data subyek paling banyak terdistribusi pada rentang usia 19-60 tahun (90,3%) dengan mean $\pm$ SD $34,6 \pm 12,6$. Hal ini serupa dengan penelitian yang menyatakan bahwa neuroleptic malignant syndrome dapat terjadi pada semua usia namun memuncak pada usia 20-25 tahun dan lebih banyak terjadi pada laki-laki usia antara 20-50 tahun (Gurrera, 2017; Nielsen et al., 2012).

Penggunaan obat lain bersamaan dengan antipsikotik pada kelompok kasus mencapai 30 (97%) subyek, meskipun cukup banyak namun hanya antidepresan dan antikonvulsan yang memiliki risiko meningkatkan terjadinya NMS. Penggunaan antikonvulsan ($p=0,329$) dan antidepresan ($p=0,682$) sangat rendah pada penelitian ini dan tidak menunjukkan nilai yang signifikan, namun tetap harus dilakukan monitoring jika diberikan bersamaan dengan antipsikotik. Hal ini dikarenakan antidepresan berupa SSRI dapat meningkatkan ataupun memburuk efek samping NMS karena efek antagonisnya terhadap dopamin sedangkan antikonvulsan (valproate) dapat melakukan penghambatan dopamin dan meningkatkan dosis dari antipsikotik (Stevens, 2008; Verma et al., 2014). Berdasarkan penelitian, terdapat 11 (35,5%) subyek dari total 31 subyek kelompok kasus yang memiliki penyakit penyerta. Hasil penelitian penyakit penyerta pada penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan secara signifikan ($p=0,877$). Berbagai faktor risiko terkait dengan penyakit penyerta ini diantaranya pola hidup dan efek samping dari penggunaan antipsikotik (Nishanth et al., 2017). Penyakit penyerta paling banyak pada penelitian ini yaitu penyakit infeksi-parasit, gangguan kardiovaskular dan gangguan pencernaan. Tingginya kejadian penyakit infeksi dan parasitik ini didukung dengan karakteristik pasien gangguan jiwa yang memiliki mobilitas tinggi, kurangnya tingkat higienitas, dan mudah berinteraksi satu sama lain sehingga infeksi mudah terjadi (Pankiewicz-Dulacz et al., 2018). Gangguan kardiovaskular pada penelitian paling banyak berupa hipertensi, hal ini didukung dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu penyakit penyerta yang sering terjadi dengan tingkat kejadian hingga 21% pasien (Nishanth et al., 2017). Gangguan pencernaan yang dialami pasien pada penelitian ini diantaranya konstipasi, diare, pulpitis dan gangguan non infeksi gastroenteritis. Gangguan pencernaan pada pasien skizofrenia dikaitkan dengan efek antikolinergik dari antipsikotik, kebiasaan makan

yang buruk, asupan cairan yang terbatas dan aktivitas fisik yang rendah (Severance et al., 2015).

Karakteristik pasien skizofrenia yang dilihat berdasarkan jumlah persesepan antipsikotik paling banyak berupa kombinasi antipsikotik tipikal dan atipikal (80,6%). Hasil ini serupa dengan penelitian yang menunjukkan 47% pasien mendapatkan terapi kombinasi antipsikotik tipikal dan atipikal (Kim et al., 2014). Namun hasil penelitian jumlah persepan menunjukkan nilai yang tidak signifikan ($p=0,332$) terhadap NMS.

Pada penelitian kelompok kasus yang mengalami NMS sebagian besar mendapatkan dosis antara 50-100% dari dosis maksimal. Namun NMS juga terjadi pada kelompok kasus yang mendapatkan dosis <50% dosis maksimal dan >100% dosis maksimal, hal ini dikaitkan dengan kadar plasma obat yang dapat dipengaruhi oleh adanya variasi farmakokinetik pada setiap individu. Pada penelitian lain menyatakan pemberian dosis tinggi atau dosis maksimal harian antipsikotik menyebabkan efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS) (Su et al., 2014). Namun hasil penelitian ini menunjukkan nilai yang tidak signifikan ($p=0,469$). Nilai yang tidak signifikan terkait dosis antipsikotik tidak serta merta menghilangkan dosis dari faktor risiko NMS. Hal ini dikarenakan tingginya dosis antipsikotik berbanding dengan tingkat risiko efek samping yang mungkin terjadi, sehingga pemantauan terkait dosis tetap dilakukan sehingga tidak memperburuk kondisi pasien.

Pola Peresepan Antipsikotik Terhadap Kejadian Efek Samping NMS

Jenis antipsikotik yang terdapat pada penelitian ini berupa antipsikotik tipikal (*haloperidol*, *chlorpromazine*, *trifluoperazine*, *fluphenazine decanoate*) dan antipsikotik tipikal (*clozapine*, *risperidone*, *quetiapine*, *olanzapine*, *aripiprazole*). Pada penelitian ini jenis antipsikotik yang diperoleh pasien cukup beragam, menjadikan pola peresepan tidak hanya terbatas pada pemberian monoterapi namun sebagian besar diberikan secara kombinasi. Bervariasinya pola peresepan ini dikarenakan

pada pasien skizofrenia pemberian antipsikotik didasarkan oleh target gejala yang dialami pasien sehingga peresepannya bersifat individu. Pada kelompok kasus, terdapat 28 pola peresepan yang menyebabkan terjadinya NMS (Tabel II).

Tabel II. Daftar pola peresepan antipsikotik pada kelompok kasus

No	Pola Peresepan Kelompok Kasus	Jumlah (n=31)
1	<i>Risperidone</i> → <i>Haloperidol</i>	3
2	<i>Haloperidol</i>	2
3	<i>Aripiprazole</i> → <i>Olanzapine</i> + <i>Risperidone</i>	1
4	<i>Chlorpromazine</i> + <i>Risperidone</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i>	1
5	<i>Fluphenazine decanoate</i> + <i>Chlorpromazine</i>	1
6	<i>Fluphenazine decanoate</i> + <i>Risperidone</i>	1
7	<i>Fluphenazine deconoate</i>	1
8	<i>Haloperidol</i> → <i>Risperidone</i> + <i>Haloperidol</i>	1
9	<i>Haloperidol</i> + <i>Aripiprazole</i> + <i>Olanzapine</i>	1
10	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i>	1
11	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Risperidone</i> → <i>Risperidone</i> + <i>Chlorpromazine</i>	1
12	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Risperidone</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Risperidone</i> + <i>Fluphenazine deconoate</i>	1
13	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Trifluoperazine</i>	1
14	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Clozapine</i>	1
15	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> + <i>Risperidone</i>	1
16	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i>	1
17	<i>Haloperidol</i> + <i>Chlorpromazine</i> → <i>Risperidone</i> → <i>Risperidone</i> + <i>Olanzapine</i> + <i>Clozapine</i>	1
18	<i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> → <i>Clozapine</i>	1
19	<i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> + <i>Trifluoperazine</i>	1
20	<i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> + <i>Risperidone</i>	1
21	<i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> + <i>Risperidone</i> → <i>Clozapine</i> + <i>Risperidone</i>	1
22	<i>Haloperidol</i> + <i>Clozapine</i> → <i>Clozapine</i> + <i>Olanzapine</i>	1
23	<i>Haloperidol</i> + <i>Risperidone</i>	1
24	<i>Haloperidol</i> → <i>Quetiapine</i> + <i>Clozapine</i> + <i>Olanzapine</i>	1
25	<i>Risperidone</i>	1
26	<i>Risperidone</i> + <i>Clozapine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Olanzapine</i>	1
27	<i>Risperidone</i> + <i>Clozapine</i> → <i>Haloperidol</i> + <i>Risperidone</i> → <i>Risperidone</i> + <i>Aripiprazole</i>	1
28	<i>Risperidone</i> → <i>Risperidone</i> + <i>Haloperidol</i> → <i>Haloperidol</i>	1

Keterangan: + kombinasi, → pergantian terapi

Berdasarkan pola persepahan kelompok kasus, antipsikotik paling banyak menyebabkan NMS yaitu antipsikotik tipikal berupa *haloperidol* (Tabel III).

Tabel III. Daftar jenis dan jumlah antipsikotik pada kelompok kasus

Antipsikotik	Kelompok Kasus (n=31)
<i>Haloperidol</i>	26 (83,9%)
<i>Risperidone</i>	18 (58,1%)
<i>Clozapine</i>	12 (38,7%)
<i>Chlorpromazine</i>	10 (32,3%)
<i>Olanzapine</i>	6 (19,4%)
<i>Fluphenazine decanoate</i>	4 (12,9%)
<i>Aripiprazole</i>	3 (9,7%)
<i>Trifluoperazine</i>	2 (6,5%)
<i>Quetiapine</i>	1 (3,2%)

Secara umum pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik tipikal berupa monoterapi maupun kombinasi dengan sesama golongan atau kombinasi dengan golongan lain (atipikal) menyebabkan efek samping NMS. Kombinasi terapi antipsikotik pada kelompok kasus lebih tinggi menyebabkan NMS, hal ini sesuai dengan teori okupasi antipsikotik. Efektifitas optimal terjadi saat okupasi ~65%-75 % pada reseptor dopamin D2, namun semakin tingginya okupasi karena adanya kombinasi terapi akan cenderung meningkatkan efek samping dibandingkan efektifitasnya (Amato et al., 2020; Lally & MacCabe, 2015).

Antipsikotik tipikal pada penelitian ini menjadi faktor penting dalam munculnya kejadian efek samping NMS, hal ini dikaitkan dengan afinitasnya terhadap penekanan dopamin D2. Hal ini serupa dengan penelitian yang menunjukkan bahwa antipsikotik tipikal merupakan penyebab utama pada NMS (Kimura et al., 2015; Oneib & Zaimi, 2021). Hasil pada penelitian menunjukkan antipsikotik tipikal potensi tinggi berupa *haloperidol* dan *fluphenazine decanoat* yang diberikan secara monoterapi maupun kombinasi dengan antipsikotik lain memiliki risiko cukup tinggi dalam menyebabkan NMS, diikuti pada kasus yang mendapatkan penambahan antipsikotik potensi rendah (*chlorpromazine*). Persepan *haloperidol*

pada penelitian ini menjadi salah satu yang paling banyak menyebabkan NMS. Hal ini serupa dengan penelitian yang menunjukkan *haloperidol* penyebab utama NMS (OR 23,41) karena adanya afinitas tinggi terhadap dopamin D2 dalam menyebabkan hipodopaminergik (Nielsen et al., 2012; Sarkar & Gupta, 2017). Pada penelitian ini *fluphenazine decanoat* yang merupakan antipsikotik tipikal *long-acting* dengan afinitas tinggi terhadap dopamin dapat menyebabkan NMS secara monoterapi maupun kombinasi. Meskipun penelitian yang membandingkan antara penggunaan *long-acting* dengan oral, menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan terkait kejadian NMS pada persepan tersebut namun beberapa case report masih melaporkan adanya kejadian NMS akibat penggunaan *fluphenazine decanoat* (Guinart et al., 2021). Pemberian terapi *chlorpromazine* pada kelompok kasus bersamaan dengan antipsikotik tipikal potensi tinggi maupun atipikal. Kombinasi *chlorpromazine* dengan antipsikotik tipikal ini menyebabkan penekanan dopamin D2 semakin tinggi dan memperburuk efek sedasi. Hal ini didukung oleh penelitian yang menggunakan data Japanese Adverse Drug Event Report antara April 2004 dan September 2021 menunjukkan OR (95 % interval kepercayaan) NMS pada *chlorpromazine* 6,2 (5,8–6,6) dan RR 38,7 % (588/1520) (Hirofuji et al., 2023). Antipsikotik lain yang menyebabkan NMS pada penelitian ini yaitu *trifluoperazine*, meskipun sangat rendah dan diberikan secara kombinasi dengan antipsikotik namun afinitas tinggi terhadap dopamin tidak dapat diabaikan karena meningkatkan risiko NMS (Berman, 2011).

Antipsikotik atipikal yang diketahui memiliki risiko rendah dalam menyebabkan NMS, pada penelitian ini menunjukan hasil yang serupa. Penggunaan antipsikotik atipikal tanpa adanya paparan antipsikotik tipikal memiliki jumlah kasus lebih rendah (2 kasus) jika dibandingkan dengan yang terpapar antipsikotik tipikal (23 kasus). Hal ini dikarenakan efek penghambatan dopamin oleh antipsikotik yang terlebih dahulu telah diberikan tidak sepenuhnya hilang, jika dilakukan

penambahan, penghentian atau bahkan pergantian terapi. Efek sensitivitas terhadap penghambatan dopamin ini tetap berpengaruh pada respon klinis maupun risiko efek samping terhadap pasien. Oleh karena itu meskipun dilakukan perbaikan terapi dengan melanjutkan pemberian antipsikotik yang memiliki risiko rendah, beberapa subyek tetap mengalami NMS. Antipsikotik atipikal paling banyak pada persepsan kelompok kasus ini yaitu *risperidone* (58,1%). Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa antipsikotik atipikal dapat menyebabkan NMS dan paling banyak pada penggunaan *risperidone* (Sarkar & Gupta, 2017). *Risperidone* yang cenderung memiliki aktivitas pada 5HT_{2A} dibandingkan dopamin D₂ tetap dapat menyebabkan keadaan hipodopaminergik meskipun diberikan secara monoterapi. Pada kelompok kasus, penggunaan *risperidone* bersamaan dengan antipsikotik tipikal menambah penekanan pada dopamin sehingga mengakibatkan NMS. Selain *risperidone*, pada penelitian ini *clozapine* juga cenderung meningkatkan terjadinya NMS. Hal ini didukung dengan pernyataan yang menunjukkan bahwa jenis antipsikotik atipikal yang pertama dilaporkan menyebabkan NMS yaitu *clozapine* (Tse et al., 2015). Meskipun dalam kasus ini penekanan dopamin lebih tinggi akibat terapi bersamaan dengan antipsikotik tipikal, namun keadaan hipodopaminergik tetap dapat memburuk karena peran *clozapine* pada dopamin D₂ dan 5HT_{2A}. Antipsikotik atipikal lain seperti olanzapin, quetiapin dan *aripiprazole* pada penelitian ini hanya berkisar 9,7% - 19,7%. Pelaporan efek samping NMS pada ketiga antipsikotik ini juga cukup jarang, meskipun begitu tidak sepenuhnya menghilangkan kecurigaan terkait risiko NMS karena masih ada laporan kasus yang melaporkan kejadian ini (Belvederi Murri et al., 2015).

Berdasarkan pola perespan pada kelompok kasus, onset dari efek samping neuroleptic malignant syndrome (NMS) pada penelitian ini menunjukkan median 9 hari dan modus 30 hari. Rincian onset kejadian kurang dari 1 hari (24 jam) setelah inisiasi sebanyak 7 pasien, ≥ 30

hari sebanyak 9 pasien dan paling banyak terjadi pada onset 2-14 hari sebanyak 17 pasien (Tabel IV). Penelitian lain yang serupa menyatakan bahwa NMS dapat terjadi kapan saja setelah terapi antipsikotik bahkan setelah beberapa bulan dengan 90% kasus NMS dilaporkan terjadi dalam 10 hari setelah pemberian antipsikotik (rata-rata dalam 4-14 hari) (Shaikh et al., 2011).

Tabel IV. Daftar pola persepsan antipsikotik pada kelompok kasus

Onset neuroleptic malignant syndrome (NMS)		Kelompok kasus (n=31)
≤ 1 hari	1 hari	7
	2 hari	1
	3 hari	1
	4 hari	4
	5 hari	2
2 - 14 hari	9 hari	1
	10 hari	2
	12 hari	1
	14 hari	2
	18 hari	1
15 - 29 hari	30 hari	9
≥ 30 hari		9
Median		9
Modus		30

Implementasi Penelitian Dalam Praktek Klinis

Pemilihan antipsikotik dalam terapi skizofrenia perlu mempertimbangkan karakteristik dari pasien dengan tujuan mendapatkan respon klinis yang diinginkan maupun untuk menghindari risiko efek samping terutama kejadian NMS. Meskipun hasil penelitian terkait karakteristik pasien tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap efek samping NMS namun pemantauan tetap perlu dilakukan. Hal ini dikarenakan karakteristik pasien tetap menjadi faktor risiko, terutama pasien yang mendapatkan antipsikotik yang memiliki risiko tinggi menyebabkan NMS. Telaah persepsan pada kelompok kasus di penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar kasus NMS terjadi setelah pemberian terapi antipsikotik tipikal terutama *haloperidol*. Oleh karena itu perlu dilakukan monitoring dan jika memungkinkan untuk meminimalisir

penggunaan antipsikotik tersebut. Meskipun memiliki risiko yang kecil terhadap kejadian NMS, pemberian antipsikotik atipikal tetap perlu dimonitoring jika sebelumnya pasien sudah pernah mendapatkan antipsikotik tipikal.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bersifat retrospektif dengan menggunakan rekam medis untuk mendapatkan data, untuk itu pengumpulan informasi terkait riwayat penyakit, riwayat penggunaan obat, dan gejala awal yang muncul cukup terbatas serta tidak adanya tingkat keparahan dari gejala NMS. Rendahnya kejadian NMS akibat sudah berkembangnya penatalaksanaan terapi antipsikotik juga menjadi suatu keterbatasan dalam mendapatkan data, selain itu bervariasi pola persepsian antipsikotik berisiko menyebabkan bias terkait kejadian NMS.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara karakteristik pasien (umur, jenis kelamin, obat lain, penyakit penyerta, jumlah antipsikotik dan dosis antipsikotik) skizofrenia dengan efek samping Neuroleptic malignant syndrome (NMS).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur serta segenap staf di RSJ Prof. dr. Soerojo Magelang dan RSJ Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang.

REFERENSI

Amato, D., Canneva, F., Cumming, P., Maschauer, S., Groos, D., Dahlmanns, J. K., Grömer, T. W., Chiofalo, L., Dahlmanns, M., Zheng, F., Kornhuber, J., Prante, O., Alzheimer, C., Von Hörsten, S., & Müller, C. P. 2020. A dopaminergic mechanism of antipsychotic drug efficacy, failure, and failure reversal: The role of the dopamine transporter. *Molecular*

Psychiatry, 25(9), 2101–2118.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0114-5>

Barrera, A., Curwell-Parry, O., & Raphael, M.-C. 2019. Hebephrenia is dead, long live hebephrenia, or why Hecker and Chaslin were on to something. *BJPsych Advances*, 25(6), 373–376.
<https://doi.org/10.1192/bja.2019.24>

Belvederi Murri, M., Guaglianone, A., Bugliani, M., Calcagno, P., Respino, M., Serafini, G., Innamorati, M., Pompili, M., & Amore, M. 2015. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R&D*, 15(1), 45–62.
<https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>

Berman, B. D. 2011. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists. *The Neurohospitalist*, 1(1), 41–47.
<https://doi.org/10.1177/1941875210386491>

Gogos, A., Sbisa, A. M., Sun, J., Gibbons, A., Udawela, M., & Dean, B. 2015. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2015/615356>

Guinart, D., Taipale, H., Rubio, J. M., Tanskanen, A., Correll, C. U., Tiihonen, J., & Kane, J. M. 2021. Risk Factors, Incidence, and Outcomes of Neuroleptic Malignant Syndrome on Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in a Nationwide Schizophrenia Cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 47(6), 1621–1630.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbab062>

Gurrera, R. J. 2017. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 398–408.
<https://doi.org/10.1111/acps.12694>

Hirofujii, S., Miyasaka, K., Maezawa, M., Wakabayashi, W., Oura, K., Nakao, S., Ichihara, N., Nokura, Y., Yamashita, M., Matsui, K., Tanaka, H., Masuta, M., Ieiri, I., Iguchi, K., & Nakamura, M. 2023. Evaluation of neuroleptic malignant syndrome induced by antipsychotic drugs using spontaneous reporting system. *Heliyon*, 9(11), e21891.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21891>

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *InfoDATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Kim, H.-Y., Lee, H.-W., Jung, S.-H., Kang, M.-H., Bae, J.-N., Lee, J.-S., & Kim, C.-E. 2014. Prescription Patterns for Patients with Schizophrenia in Korea: A Focus on Antipsychotic

- Polypharmacy. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 12(2), 128–136. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.2.128>
- Kimura, G., Kadoyama, K., Brown, J. B., Nakamura, T., Miki, I., Nisiguchi, K., Sakaeda, T., & Okuno, Y. 2015. Antipsychotics-Associated Serious Adverse Events in Children: An Analysis of the FAERS Database. *International Journal of Medical Sciences*, 12(2), 135–140. <https://doi.org/10.7150/ijms.10453>
- Lally, J., & MacCabe, J. H. 2015. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *British Medical Bulletin*, 114(1), 169–179. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Nielsen, R. E., Jensen, S. O. W., & Nielsen, J. 2012. Neuroleptic Malignant Syndrome—An 11-Year Longitudinal Case-Control Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(8), 512–518. <https://doi.org/10.1177/070674371205700810>
- Nishanth, K. N., Chadda, R. K., Sood, M., Biswas, A., & Lakshmy, R. 2017. Physical comorbidity in schizophrenia & its correlates. *INDIAN J MED RES.*
- Oneib, B., & Zaimi, O. 2021. Neuroleptic malignant syndrome: Clinical expression, complication, course, and atypical clinical picture. *Middle East Current Psychiatry*, 28(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s43045-020-00081-6>
- Oruch, R., Pryme, I., Engelsen, B., & Lund, A. 2017. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 13*, 161–175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S118438>
- Pankiewicz-Dulacz, M., Stenager, E., Chen, M., & Stenager, E. 2018. Incidence Rates and Risk of Hospital Registered Infections among Schizophrenia Patients before and after Onset of Illness: A Population-Based Nationwide Register Study. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 485. <https://doi.org/10.3390/jcm7120485>
- Paton, C., Barnes, T. R. E., Cavanagh, M.-R., Taylor, D., & Lelliott, P. 2008. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: The challenges posed by p.r.n. prescribing. *British Journal of Psychiatry*, 192(6), 435–439. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.042895>
- Sarkar, S., & Gupta, N. 2017. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Nuances and pragmatics of the association. *BJPsych Bulletin*, 41(4), 211–216. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.116.053736>
- Severance, E. G., Prandovszky, E., Castiglione, J., & Yolken, R. H. 2015. Gastroenterology Issues in Schizophrenia: Why the Gut Matters. *Current Psychiatry Reports*, 17(5), 27. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0>
- Shaikh, N., Al-Sulaiti, G., Nasser, A., & Rahman, M. 2011. Neuroleptic malignant syndrome and closed head injury: A case report and review. *Asian Journal of Neurosurgery*, 6(02), 101–105. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.92173>
- Stevens, D. L. 2008. Association Between Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors, Second-Generation Antipsychotics, and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(9), 1290–1297. <https://doi.org/10.1345/aph.1L066>
- Strawn, J. R., Keck, P. E., & Caroff, S. N. 2007. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry*.
- Su, Y.-P., Chang, C.-K., Hayes, R. D., Harrison, S., Lee, W., Broadbent, M., Taylor, D., & Stewart, R. 2014. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(1), 52–60. <https://doi.org/10.1111/acps.12222>
- Tse, L., Barr, A., Scarapicchia, V., & Vila-Rodriguez, F. 2015. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology*, 13(3), 395–406. <https://doi.org/10.2174/1570159X13999150424113345>
- Tural, Ü., & Önder, E. 2010. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(1), 79–87. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02042.x>
- Verma, R., Junewar, V., & Rathaur, B. P. S. 2014. An atypical case of neuroleptic malignant syndrome precipitated by valproate. *Case Reports*, 2014(mar06 1), bcr2013202578–bcr2013202578. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202578>
- Wadoo, O., Ouanes, S., & Firdosi, M. 2021. Neuroleptic malignant syndrome: A guide for psychiatrists. *BJPsych Advances*, 27(6), 373–382. <https://doi.org/10.1192/bja.2020.71>