



Laporan Kasus: Kajian Efek Samping Obat Antipsikotik pada Kejadian Gejala Ekstrapiramidal pada Pasien Skizofrenia

Shalahuddin Al Madury^{a,1,*}, Siwi Padmasari^{a,2}, Ishak^{b,3}

^a Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta, Jl. Siliwangi, Ringroad Barat, Sleman, 55293, Indonesia

^b Soerojo Hospital, Jl. Ahmad Yani No.169, Kramat Utara, Kota Magelang, 56115, Indonesia

¹ shalahuddinalmadury@unjaya.ac.id*; ² siwipadmasari29@gmail.com; ³ ishak.apt@gmail.com

* corresponding author

ABSTRACT

ARTICLE INFO

Background: Initial treatment of acute psychosis in schizophrenia patients is recommended to start second-generation antipsychotics rather than first-generation antipsychotics which have greater side effects on movement disorders, such as akathisia, and dystonia. Extrapyramidal symptoms (EPS) are one of the most common side effects of drugs experienced by patients due to dopamine receptor blocking agents in the form of uncontrolled movements that risk disrupting patient activities.

Objective: The purpose of this case report is to determine the pattern of antipsychotic drug use, and the results of a clinical pharmacist study related to the side effects of drugs causing EPS in schizophrenia patients in the inpatient of Soerojo Hospital.

Method: This study is in the form of a case report taken from an inpatient of Soerojo Hospital in Magelang City. Case data were collected through various methods during the pharmacist's visit, all patient-related data were recorded and a comprehensive assessment was carried out to see the suitability of therapy, DRP in patients by comparing it with existing literature.

Result: Patient NH (18 years old) was diagnosed with Schizophrenia for the first time. The patient received Diazepam and haloperidol injection therapy while in the ER and was programmed with haloperidol 5 mg every 12 hours, and clozapine 100 mg 2x a day, on the third day the patient could not swallow the medicine because he showed symptoms of EPS such as stiffness, mouth could not close, walking like a robot, and hypersalivation. Pharmacists through pharmaceutical care found DRP related to potential ESO from the use of haloperidol injection which increased the incidence of EPS, especially in patients who first received antipsychotics. 2 days later, signs of EPS continued to NMS marked by severe hypersalivation, rigidity, and muscle stiffness disorders, and supported by high CK examination results of 2030 U / l. The patient received Trihexyphenidyl therapy 3x2 mg, and bromocriptine 2.5 mg / 8 hours. Slowly the symptoms of NMS experienced clinical improvement after days.

Conclusion: Early discontinuation of antipsychotic agents that cause EPS can prevent the severity of EPS in patients. Bromocriptine can be an option for NMS patients.

Article history

Received: 21 Oktober 2024

Revised: 1 November 2024

Accepted: 15 November 2024

Keywords

Antipsikotik

Efek Samping Obat

Ekstrapiramidal

Skizofrenia

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. Introduction

Skizofrenia merupakan salah satu dari 15 penyebab utama kecacatan di seluruh dunia [1]. Skizofrenia dikaitkan dengan kecacatan yang cukup besar dan dapat memengaruhi kinerja pendidikan dan pekerjaan, menurut Global Burden of Disease (GBD) tahun 2019 beban penyakit skizofrenia di dunia terus meningkat. Prevalensi pada tahun 2019, 23,6 juta orang menderita skizofrenia, meningkat 65,85% dari tahun 1990. Skizofrenia memengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang (0,32%) di seluruh dunia. Angka ini adalah 1 dari 222 orang (0,45%) di antara orang dewasa[2]. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 di Indonesia terdapat skizofrenia mencapai sekitar 400.000 orang atau sebanyak 1,7 per 1.000 penduduk [3].

Skizofrenia adalah gangguan psikotik yang ditandai dengan halusinasi, delusi, dan gangguan dalam pikiran, persepsi, dan perilaku. Secara tradisional, skizofrenia mungkin melibatkan gejala positif, seperti halusinasi, delusi, gangguan pemikiran formal, dan gejala negatif, seperti kurangnya bicara, anhedonia, dan kurangnya motivasi [4]. Secara tradisional, gejala telah dibagi menjadi dua kategori utama: gejala positif, yang meliputi halusinasi, delusi, dan gangguan pemikiran formal, dan gejala negatif seperti anhedonia, ketidakmampuan untuk merasakan minat atau kesenangan, dan menarik diri dari pergaulan, bicara yang sangat terbatas, dan kurangnya motivasi[5].

Terdapat hipotesis kelainan neurokimia menerangkan bahwa ketidakseimbangan dopamin, serotonin, glutamat, dan GABA menghasilkan manifestasi penyakit kejiwaan. Hal ini menjelaskan bahwa empat jalur dopaminergik utama terlibat dalam perkembangan skizofrenia. Hipotesis dopamin ini mengaitkan gejala positif penyakit dengan aktivasi berlebihan reseptor D2 melalui jalur mesolimbik, sementara kadar dopamin yang rendah di jalur nigrostriatal ditekankan menyebabkan gejala motorik melalui efeknya pada sistem ekstrapiramidal. Tingkat dopamin mesokortikal yang rendah yang dihasilkan dari jalur mesokortikal dianggap menimbulkan gejala negatif penyakit[6].

Penatalaksanaan skizofrenia untuk pengobatan awal psikosis akut, dianjurkan untuk memulai antipsikotik generasi kedua (SGA) oral seperti aripiprazole, olanzapine, risperidone, quetiapine, asenapine, lurasidone, sertindole, ziprasidone, brexpiprazole, molindone, iloperidone, dll. Kadang-kadang, jika diperlukan secara klinis, bersama benzodiazepin seperti diazepam, clonazepam, atau lorazepam untuk mengontrol gangguan perilaku dan kecemasan non-akut. Antipsikotik generasi pertama (FGA) seperti trifluoperazine, fluphenazine, haloperidol, pimozide, sulpiride, flupentixol, chlorpromazine, dll., tidak umum digunakan sebagai lini pertama tetapi dapat digunakan, hal ini karena efek samping gangguan pergerakan, seperti akatisia, distonia, diskinesia, akinesia, kekakuan otot, dan parkinsonisme lebih besar daripada SGA [7], [8].

Efek samping ekstrapiramidal symptom (EPS), yang umumnya disebut sebagai gangguan gerakan akibat obat, merupakan salah satu efek samping obat yang paling umum dialami pasien akibat agen penghambat reseptor dopamin. Adanya gangguan pada bagian tersebut dapat menyebabkan timbulnya gerakan tidak terkontrol yang berisiko mengganggu aktivitas. Obat-obatan antipsikotik merupakan salah satu penyebab munculnya gangguan pada ekstrapiramidal [9]. Kategori pengobatan yang paling banyak digunakan adalah pengobatan antipsikotik tipikal (56,79%), atipikal (3,7%) dan kombinasi tipikal dan atipikal (39,5%). Data hasil pengamatan di Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Aceh pada tahun 2020 persentase angka kejadian Ekstrapiramidal Syndrome (EPS) pada pasien skizofrenia adalah sebesar (28,3%). Angka kejadian EPS ini terjadi pada pemberian terapi antipsikotik haloperidol-klorpromazin yaitu sebesar (6%), terapi haloperidol-tifluoperazin sebesar 4,3 persen, terapi klorpromazin-trifluoperazin sebesar (2,8%), dan terapi haloperidol-clorpromazin-trifluoperazin sebesar (15,3%)[10].

Tujuan dari pelaporan kasus ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan obat obat antipsikotik, hasil kajian apoteker klinis terkait Efek samping obat terhadap kejadian EPS pada pasien skizofrenia di instalasi rawat inap Rumah Sakit Jiwa Soerojo. Melalui laporan kasus ini diharapkan dapat memberikan informasi secara rinci tentang kondisi pasien, diagnosis, pengobatan, dan hasil yang diperoleh sehingga dapat dijadikan acuan pemberian terapi pada pasien skizofrenia yang mengalami gejala sindrom ekstrapiramidal.

2. Metode

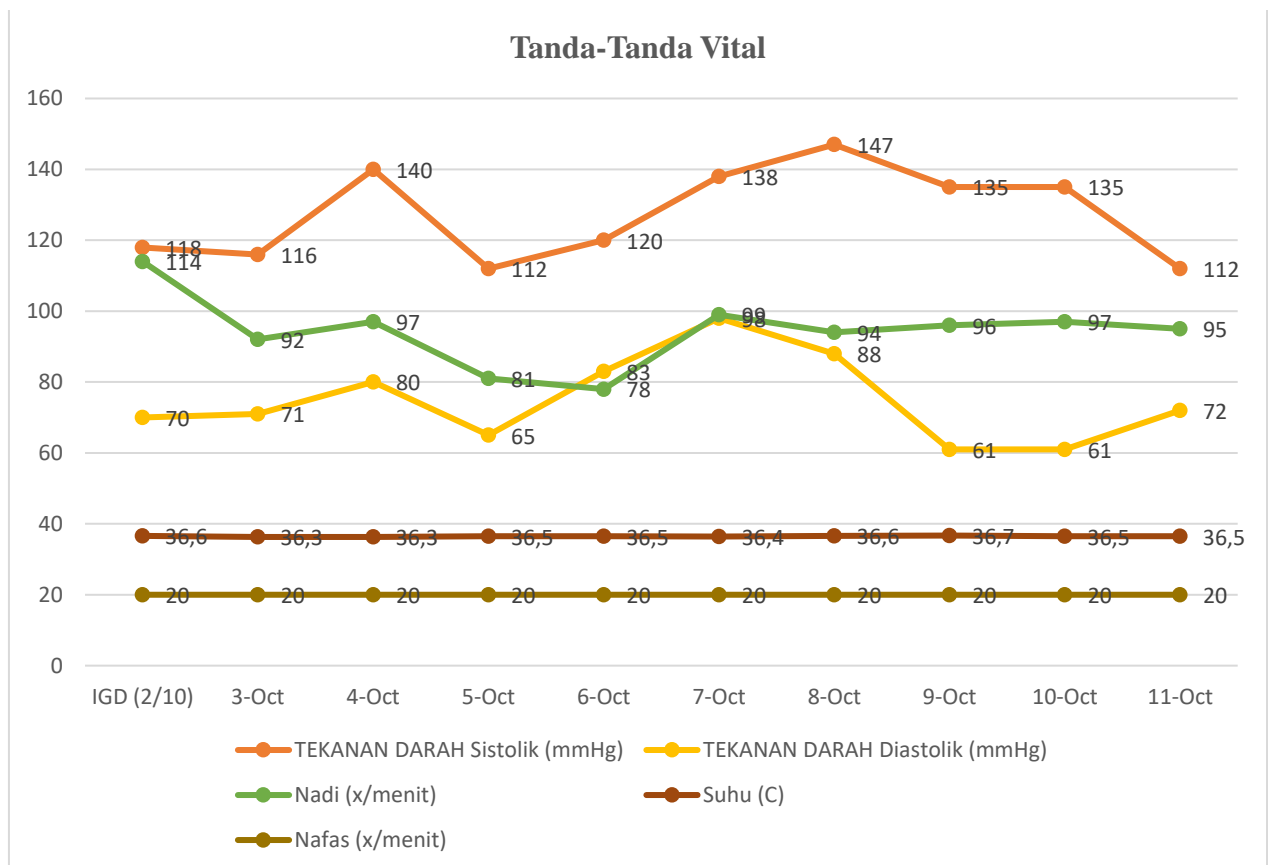
Penelitian ini berupa laporan kasus yang terjadi di suatu rumah sakit Jiwa Soerojo di Kota Magelang. Data kasus dikumpulkan melalui berbagai metode, seperti wawancara untuk menggali informasi mengenai keluhan, riwayat penggunaan obat, dan hal-hal berkaitan langsung kejadian yang dialami pasien. Observasi dilakukan melalui visite apoteker untuk mengamati kejadian efek samping yang dialami pasien. Penelusuran dokumentasi dilakukan melalui pencatatan pad RM untuk melihat

data pendukung seperti tanda tanda vita (TTV), jam waktu obat diminum dan catatan perkembangan pasien terintegrasi. . Semua data terkait pasien dicatat dan dilakukan penilaian secara komprehensif untuk melihat kesesuaian terapi dengan pedoman klinis Pedoman Nasional Pelayanan Kesehatan Jiwa [11], menemukan DRP pada pasien dengan membandingkan dari literatur Pharmacoterapy a Pathophysiologic Approach dan PNPK Kesehatan Jiwa yang ada[11], [12].

3. Deskripsi Kasus

Seorang pasien laki-laki usia 18 tahun BB: 50 kg, TB: 160 cm dibawa ke UGD Rumah sakit jiwa karena bicara sendiri sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS), berbicara sulit dipahami, berbicara tidak nyambung, tidak bisa tidur, makan minum masih mau tapi disuruh, mengamuk, tertawa sendiri, sulit tidur, tidak mau mandi, buang air kecil di kasur sejak 3 hari terakhir, suka menyendiri. Pasien 9 hari yang lalu baru pulang dari pondok pesantren selama 5 tahun, terjadi perubahan perilaku dengan menyemir rambut dan bicara ketus. Pasien bekerja jualan sayur keliling. 5 hari yang lalu pulang jualan lewat kampung sebelah dengan suara motor yang bising, kemudian di kejar-kejar warga mau di tangkap agar tidak mengganggu. Tidak ada Riwayat penyakit jiwa sebelumnya. Riwayat keluarga/sosial: tidak diketahui. Riwayat Pengobatan: tidak ada, kemungkinan alkohol dan obat-obatan tidak diketahui. Riwayat Alergi obat: tidak ada. Dokter mendiagnosis Organik Catatonic Disorder dengan kode ICD10 (F.06.1).

Hasil pemeriksaan laboratorium pada tanggal 2 Oktober yang tidak normal adalah leukosit 12,9 ribu/ul, MCV 78,6 U3, hasil pemeriksaan Creatinin Kinase pada tanggal 6 Oktober 2021 U/L. setelah dilakukan pemeriksaan lagi pada tanggal 10 Oktober Creatinin Kinase 1710 U/L. Hasil pemeriksaan lain dalam rentang normal. Hasil pemantauan tanda-tanda vital pasien sebagai berikut:



Gambar 1: Grafik Tanda-tanda Vital (TTV)

Pengobatan yang dilakukan di RS sebagai berikut:

Tabel 1. Profil Pengobatan Pasien di RS

Tgl. Mulai	Nama Obat	Dosis	Rute	Frekuensi	Indikasi Obat	Pemantauan yang diperlukan	Hasil yang diharapkan
2/10	Inj Diazepam	10 mg	IM	Prn	Muscle relaxant, sedatif	Agitasi, gaduh gelisah	- Agitasi membaik
2/10	Inj Haloperidol	5 mg	IM	/ 12 jam	Terapi psikosis seperti pada skizofrenia	Agitasi, gaduh gelisah	Agitasi membaik, gejala bipolar yang dialami pasien ny.CM membaik
2/10	Clorilex (Clozapin) tablet	100 mg	PO	2x1 tablet	Penanganan gejala-gejala psikotik, agresivitas, dan gejala positif schizofrenia. Clozapine juga bisa digunakan pada gangguan bipolar.	Agitasi, halusinasi, waham	Agitasi membaik, gejala bipolar yang dialami pasien ny.CM membaik. Halusinasi berkurang.
3/10	Inj Diphenhidramin	50 mg/ml	IM	/ 24 jam	Antikolinergik	CK, kejadian EPS parah, status kesadaran, ESO	- Gejala EPS/NMS membaik - Perbaikan status kesadaran - CK turun normal
3/10	Inj Atropin Sulfat	0,25 mg	IM	/ 12 jam	Antikolinergik	Kejadian EPS	Tidak terjadi EPS
6/10	Inj Zyprexa (Olanzapin)	10 mg	IV	/ 24 jam	Antipsikotik, atipikal	Gejala psikosis, kejadian EPS	- Gejala psikosis membaik - Tidak terjadi ESO EPS
4/10	Inf Tutofusin	500 ml	IV	Premed ECT (3x)	Hidrasi, penambahan nutrisi	Status hidrasi, nutrisi selama ECT terpenuhi	- Status hidrasi baik - Nutrisi selama ECT terpenuhi
4/10	Inj Ketamin	50 mg	IV	Premed ECT (3x)	anestesi dan untuk prosedural sedasi	Sedasi saat prosedur ECT, jalan nafas	Pasien tenang
4/10	Inj Propofol	100 mg	IV	Premed ECT (3x)	anestesi dan untuk prosedural sedasi	Sedasi saat prosedur ECT, jalan nafas	Pasien tenang
14/10	Depakote ER (asam Valproat tablet Lepas Lambat)	500 mg	Per oral	/24 jam	Mood stabilizer	Emosi stabil	membantu mengurangi perubahan suasana hati dan mencegah episode manik dan depresi
7/10	Cripisa (Bromokriptin)	2,5 mg	Per oral	/ 8 jam	NMS	CK, kejadian EPS parah, status kesadaran	- Gejala EPS/NMS membaik - Perbaikan status kesadaran - CK turun normal
11/10	Trihexyfenidil tab	2 mg	Per Oral	/8 jam	Penanganan gejala EPS dan gangguan motorik pada parkinson	Efek antikolinergik (ESO Perifer dan central) 30-50%, ruam pada kulit (>10%)	Mengobati parkinsonisme, Tidak terjadi EPS

4. Hasil dan Diskusi

4.1. Assesmen Apoteker

Pada tanggal 3/10 apoteker melakukan assessment melalui penulisan catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) mengenai problem medis pemilihan terapi sebagai berikut:

Subjective : Pertama MRS, bicara sendiri sejak 3 hari SMR, ngelantur, gak nyambung, tidak bisa tidur, makan minum susah, menuduh tetangganya yang membawa ke RSJ. Belum ada riwayat sakit jiwa. BAK di kasur, baru pulang dari pondok selama 5 tahun, perubahan perilaku dan menyemir rambut, bicara ketus, dikejar warga karena pakai motor bising.

Objective : RMD: 3; RJT: 98; RKF: 6; PANSEC: 25. Dalam terapi: Injeksi Diazepam 10 mg; Injeksi Haloperidol 5mg (/12 jam); dan Clozapin 100 mg (2x sehari PO)

Assessment : Penggunaan Clozapin 100 mg tiap 12 jam belum sesuai. Potensial interaksi clozapin+haloperidol meningkatkan efek antidopaminergik, termasuk ekstrapiramidal symptom (EPS), dan neuroleptic malignant syndrome (SNM).

Plan : Pengobatan awal psikosis akut dianjurkan memulai SGA (*second generation antipsikotik*), + diazepam bila diperlukan. Usul penyesuaian dosis clozapin sesuai guideline, Penggunaan clozapin untuk pasien yang pertama kali dimulai dari inisial dose yaitu 12,5 - 25 mg, untuk meminimalkan interaksi obat. Monitoring tanda-tanda ESO potensial yang mungkin timbul, seperti sedasi, lemah, dan kemungkinan Ekstrapiramidal Symptom

Pada tanggal 5/10 apoteker melakukan assessment melalui penulisan catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) mengenai problem medis Efek Samping Obat (ESO) yang dialami pasien sebagai berikut:

Subjective : Pasien diam saja, menggerakkan tangan seolah memberi isyarat mau kemana, gerakan agak kaku, pasien tidak mau minum obat

Objective : Diagnosa Catatonic Scizofrenia (F20.2), Sudah dilakukan ECT 2x. Pasien mendapatkan terapi: Injeksi Haloperidol 5mg (/12 jam); Inj Diphenhidramin 1 ampul/ 24 jam; dan Clozapin 100 mg (2x sehari PO)

Assessment : Terjadi ekstrapiramidal symptom (EPS), penggunaan haloperidol+ clozapin berisiko meningkatkan terjadinya EPS. Ketidak patuhan minum obat, karena kondisi EPS yang susah menelan

Plan : Pertimbangkan penggunaan Haloperidol. Usul turunkan dosis/ frekuensi menjadi /24 jam. Menurut Stroup and Gray, 2018 rekomendasi penanganan EPS pada kekakuan otot adalah dengan pengurangan dosis. Usul penambahan Atropin Sulfat Injeksi 1 ampul/24 jam. Rekomendasi penanganan alternatif pada sialorrhea adalah pemberian antikolinergik (ipratoprium/atropine) secara topikal/sublingual/sistemik [13]. Dan Monitoring EPS yang terjadi pada pasien

Pada tanggal 6/10 apoteker melakukan assessment melalui penulisan catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) mengenai problem medis Ekstrapiramidal symptom (EPS) yang dialami pasien sebagai berikut:

Subjective : Pasien sudah tidak keluar liur, sudah tenang, dan bisa mengatupkan mulut, bisa berjalan, namun masih tidak keluar kata-kata

Objective : Diagnosa Catatonic Scizofrenia (F20.2), Sudah dilakukan ECT 3x. Pasien mendapatkan terapi: Injeksi Diphenhidramin 1 ampul/ 24 jam; dan Clozapin 100 mg (2x sehari PO); Inj Atropin Sulfat 1 ampul (ekstra)

Assessment : EPS sudah tertangani, pasien masih mengalami kesulitan minum obat

Plan : Apoteker dapat membantu meminum obat pada pasien, mungkin dapat dengan cara meletakkan di sendok, masukkan ke lidah kemudian minum air putih, karena pasien sudah bisa menyedot air putih dan susu. Monitoring EPS yang terjadi pada pasien.

Pada tanggal 7/10 apoteker melakukan assessment melalui penulisan catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) mengenai problem medis Sindrom Neuroleptik Maligna (SNM) yang dialami pasien sebagai berikut:

Subjective : Pasien sudah pindah bangsal perawatan, informasi dari perawat pasien bicara namun tidak jelas

Objective : Leukosit tgl 2/10: 12.900 (tinggi); Hasil Creatinin Kinase 2023 U/L (sangat tinggi); Diagnosa Catatonic Scizofrenia (F20.2), EPS; Terapi: Inj Diphenhidramin 1 ampul/ 24 jam; Inj Atropin Sulfat 1 ampul (extra); Clozapin 100 mg (2x sehari PO) ; Injeksi

olanzapin /24 jam. Plan dokter Sp.N: Inf NaCL 0,9% 16 tpm; Bromokriptin 2,5 mg (3x sehari 2 tablet)

Assessment : Terjadinya SNM, mendapatkan pemilihan Bromokriptin 5mg tiap 8 jam sudah tepat

Plan : Monitoring tanda-gejala pada pasien, lanjutkan terapi Bromokriptin sesuai advis dr.Neurologi. Monitoring kekakuan pada pasien, status nutrisi dapat dikonsulkan ke nutrisisionis

4.2. Pembahasan Kasus

4.2.1. Kesesuaian Pemilihan Terapi

Pasien Sdr. NH, mengalami katatonik skizofrenia dengan gejala bicara sendiri sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, ngelantur, gak nyambung, tidak bisa tidur, makan minum susah, menuduh orang lain penyebab dirinya susah. Neurobiology katatonia dipercaya berasal dari gangguan dalam GABA, glutamate, dan dopamine signaling, dimana hipotesisnya mengarah kepada gejala perilaku, motor, kognitif, dan afektif dari katatonia. Beberapa teori yang dapat menjelaskan patofisiologi katatonia antara lain [14]. Pada kategori katatonik non maligna dengan gejala imobilitas, mutisme, negativistik, posturing, rigiditas, hingga stupor[15]. Terapi yang diberikan adalah benzodiazepin, dalam hal ini pada kondisi akut pasien mendapatkan diazepam injeksi extra saat di IGD.

Pemilihan terapi haloperidol dan Clozapin kurang tepat pada pasien dengan gejala skizofrenia akut pada saat pertama kali. Pasien Sdr.NH sebelumnya belum memiliki riwayat penyakit jiwa. Munculnya ESO berupa EPS dan NMS yang dimungkinkan diakibatkan oleh penggunaan antipsikotik generasi pertama yaitu haloperidol. Sehingga meningkatkan potensial DRP (*drug related problem*) berupa Efek samping obat. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa sindrom ekstrapiramidal terjadi pada pasien yang menggunakan antipsikotik generasi pertama lebih tinggi daripada pasien dengan penggunaan antipsikotik generasi kedua[16].

Pasien mendapatkan tambahan terapi injeksi haloperidol yang merupakan antipsikotik golongan pertama. Menurut Dipiro et al, 2020 untuk pengobatan awal psikosis akut dianjurkan menggunakan antipsikotik generasi kedua (SGA) oral seperti aripiprazole, olanzapine, risperidone, quetiapine, asenapine, lurasidone, sertindole, ziprasidone, brexpiprazole, molindone, iloperidone, dan lainnya. Kadang-kadang, jika diperlukan secara klinis, bersama benzodiazepin seperti diazepam, clonazepam, atau lorazepam untuk mengontrol gangguan perilaku dan kecemasan non-akut. Antipsikotik generasi pertama (FGA) seperti trifluoperazine, fluphenazine, haloperidol, pimozide, sulpiride, flupentixol, chlorpromazine, dan lain-lain., tidak umum digunakan sebagai lini pertama tetapi dapat digunakan (Dipiro et al, 2020)[12]. Pemilihan haloperidol pada kondisi ini dapat meningkatkan terjadinya EPS.

Pada literatur lain disebutkan bahwa kemungkinan menyebabkan EPS dengan SGA ada dan bergantung pada banyak faktor. Karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, dan kondisi penyerta), riwayat penyakit, pengobatan sebelumnya, pilihan antipsikotik tertentu, dosisnya, dan durasi pengobatan serta terapi adjuvan harus dipertimbangkan untuk meminimalkan risiko EPS dan memberikan kualitas perawatan terbaik[16].

4.2.2. Terapi Tambahan

Clozapine digunakan dalam kasus resistensi pengobatan - jika ada respons yang buruk terhadap setidaknya dua antipsikotik yang berbeda, dan memerlukan tes darah mingguan awal selama enam bulan, dua mingguan selama enam bulan, dan kemudian setiap empat minggu untuk memantau jumlah sel darah putih karena terhadap risiko agranulositosis. Pilihan lain dalam resistensi pengobatan termasuk menggabungkan antipsikotik, menambahkan lamotrigin, mirtazapine, donepezil, D-alanin, D-serin, estradiol, memantine, atau allopurinol ke antipsikotik. Peran terapi electroconvulsive (ECT) terbatas tetapi telah digunakan. Menurut Dipiro et al, 2020 Penggunaan Antipsikotik pada pasien skizofrenia dengan episode pertama dimulai dari dosis starting dose 25 mg[12], sementara pada kasus Sdr.NH langsung 2x 100 mg, sehingga perlu diusulkan untuk penyesuaian dosis menurut literatur.

Terapi electroconvulsive (ECT) adalah pengobatan yang aman dan efektif untuk penyakit kejiwaan berat tertentu, termasuk MDD. Pasien dengan MDD adalah kandidat untuk ECT ketika respons cepat diperlukan (misalnya, bunuh diri yang parah, defisiensi nutrisi, gejala katatonik), risiko

perawatan lain lebih besar daripada manfaat potensial, riwayat gejala yang refrakter terhadap dua uji coba antidepresan atau riwayat respons yang baik terhadap ECT, dan pasien mengungkapkan preferensi untuk ECT. Pendekatan nonfarmakologis yang lebih baru adalah stimulasi magnetik transkraniyal berulang (RTM), yang telah menunjukkan kemanjuran dalam mengobati MDD tanpa anestesi yang diperlukan untuk ECT (Dipiro, 2020)[12].

Adapun gejala pasien dapat dilakukan ECT dapat ditunjukkan dengan gejala akut, demam, dan ketidakstabilan otonom (hipo/ hipertensi, takikardi, takipnea, diaforesis), peningkatan enzim otot, penurunan zat besi, leukositosis. Sering terjadi komplikasi somatik seperti dehidrasi, infeksi, tromboemboli. Terapi yang diberikan adalah terapi penunjang hidup dan ECT[15]. Pasien Sdr. NH sudah menunjukkan hasil lab leukositosis, hipo/ hipertensi, takikardia saat di IGD dan tanggal 6, sehingga dokter Sp.KJ merencanakan ECT sebanyak 1 siklus (3 kali).

Pada tanggal 5 Oktober pasien Sdr.NH menunjukkan adanya efek samping obat (ESO) berupa ekstrapiramidal symptoms EPS. Subyektif pasien diam saja, menggerakkan tangan seolah memberi isyarat mau kemana, gerakan agak kaku, pasien tidak mau minum obat. Gejala ekstrapiramidal (EPS) adalah sekumpulan efek samping obat antipsikotik pada fungsi motorik dan mental, yang terdiri dari gejala-gejala akut (akatisia, distonia, parkinsonisme) dan gejala yang akan timbul setelah pemakaian jangka panjang (diskinesia tardive). *Diskinesia tardive* (pergerakan abnormal yang terjadi secara terlambat/akhir) memiliki prevalensi di antara 15-20 % pada pengguna antipsikotik jangka Panjang [17]. Ekstrapiramidal Symptoms (EPS) disebabkan blokade dopamin atau penipisan depetin ganglia basalis. Keluarnya dopamin meniru patologi idiopatik dari sistem EPS. Gejalanya: menjulurkan lidah, mengelengkan kepala, mengangkat benda berulang-ulang, pita suara tidak jelas

Pada tanggal 5-10 Pasien diam saja, menggerakkan tangan seolah memberi isyarat mau kemana, gerakan agak kaku, pasien tidak mau minum obat. Pada kondisi ini pasien Sdr. NH masih belum bisa mengkonsumsi obat oral yaitu clozapin 2x100 mg, dan langkah penanganan EPS dari dr.Sp.KJ adalah dengan menghentikan injeksi haloperidol dan menggantinya dengan injeksi olanzapin /24 jam sambil monitoring gejala klinis EPS yang muncul pada pasien. Menurut penelitian Ibragimov, 2024 olanzapin lebih efektif dan safety daripada haloperidol, serta insiden terjadinya EPS dan NMS yang rendah[18].

Penambahan ECT pada pengatasan EPS dan SNM menunjukkan hasil yang positif hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan pengobatan NMS dengan dantrolene, bromocriptine, dan ECT lebih menguntungkan daripada terapi simptomatik murni ($p=0,0018$) pada kasus NMS yang parah[19]. Sehingga penambahan terapi ECT pada kasus ini sudah sesuai.

4.2.3. Penanganan EPS

Sdr. NH mendapat tambahan terapi injeksi atropin sulfat dan diphenhidramin yang berfungsi untuk menurunkan gejala EPS berupa hipersaliva dan kekakuan gerak. Diphenhidramin bersaing dengan histamin untuk situs reseptor H1 pada sel efektor di saluran pencernaan, pembuluh darah, dan saluran pernapasan; efek antikolinergik dan sedative. Atropin sulfat bekerja dengan memblok asetilkolin endogen maupun eksogen, tetapi hambatannya jauh lebih kuat terhadap yang eksogen. Hambatan ini bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan pemberian asetilkolin dalam jumlah berlebihan atau pemberian asetilkolinestrase. Pemberian antikolinergik trihexyfenidil untuk menurunkan gejala EPS[13]. Pada PNPK penyakit jiwa dijelaskan bahwa penatalaksanaan efek samping obat sindrom ekstrapiramidal (distonia akut atau parkinsonisme), langkah pertama yaitu menurunkan dosis antipsikotika. Bila tidak dapat ditanggulangi, berikan obat-obat antikolinergik, misalnya triheksifenidil, benztropin, sulfas atropin atau difenhidramin injeksi IM atau IV[11]. Pemberian obat triheksifenidil dengan dosis 1-15 mg/ hari, difenhidramin 25-50 mg/ hari, dan atropin sulfat 0,5-0,75 mg/ hari pada kondisi ini sudah sesuai dengan literatur PNPK Kemenkes.

Pada kondisi penanganan efek samping tardif diskinesia, tatalaksananya adalah turunkan dosis antipsikotika. Bila gejala psikotik tidak bisa diatasi dengan penurunan dosis antipsikotika atau bahkan memburuk, hentikan obat dan ganti dengan golongan antipsikotika generasi kedua terutama klozapin[11]. Faktor risiko adalah pilihan agen generasi kedua tertentu (dengan klozapin yang membawa risiko terendah dan risperidon yang tertinggi)[16].

4.2.4. Syndrome Neuroleptic Maligna (SNM)

Syndrom Neuroleptic Maligna (SNM) adalah kedaruratan neuropsikiatri terkait dengan penggunaan obat-obatan antipsikotik (neuroleptik). SNM dapat terjadi akibat penipisan dopamin sentral secara akut atau timbulnya suatu keadaan defisiensi dopamin fungsional dari blokade reseptor dopamin (Patria, 2020). Sindrom neuroleptik malignan (SNM) merupakan penyakit parah yang disebabkan oleh reaksi efek samping dari obat antagonis dopamin, atau oleh penghentian mendadak obat dopaminergik tersebut (Berman, 2011). Kejadian SNM terbilang langka, karena prevalensinya hanya sebesar 0,01 – 0,02 % dari pasien-pasien yang menerima terapi antipsikotik, namun kejadiannya masih sulit ditebak dan berpotensi dapat mengancam nyawa pasien, sehingga memerlukan identifikasi dan penanganan yang tepat. Komplikasi dari SNM antara lain adalah gagal ginjal akibat rhabdomyolisis, DVT dan emboli pulmoner akibat dehidrasi dan imobilisasi, atau pneumonia aspirasi akibat kesulitan menelan dan perubahan status mental [7], [20].

Kondisi Sindroma Neuroleptik Malignansi (SNM) memerlukan penatalaksanaan segera atau gawat darurat medik karena SNM merupakan kondisi akut yang mengancam kehidupan. Dalam kondisi ini semua penggunaan antipsikotika harus dihentikan. Lakukan terapi suportif, perhatikan keseimbangan cairan dan observasi tanda-tanda vital (tensi, nadi, temperatur, pernafasan dan kesadaran) [11]. Pada pasien Sdr.NH TTV terkontrol seperti pada gambar 1.

Gejala khas dari SNM biasanya dimulai dari kekakuan otot, diikuti oleh demam/hipertermia, dan perubahan status mental yang bisa bervariasi, mulai dari mengantuk ringan, agitasi, bingung, hingga delirium parah atau koma. Tanda lain dari SNM adalah adanya instabilitas sistem saraf otonom, yang ditunjukkan oleh tekanan darah labil, takipnea, takikardi, sialorrhea, diaforesis, kulit kemerahan dan pucat, serta inkontinensia urin. Penanganan dari EPS dan SNM akan menyesuaikan dengan gejala yang terjadi pada pasien [13]. Bila ada gejala dystonia maka pilihan utama Pemberian obat antikolinergik. Bila ada gejala parkinsonisme atau akatsia atau dyskinesia tardive maka dapat menurunkan dosis antipsikotik. Bila terjadi SNM maka pilihan utama harus menghentikan penggunaan antipsikotik, dengan pilihan kedua terapi suportif dengan hidrasi intravena dan pendinginan suhu badan, dan pilihan ketiga obat Dantrolen intravena atau bromokriptin oral [7], [20].

Obat yang perlu diberikan dalam kondisi kritis SNM adalah : dantrolen 0.8 – 2.5 mg/kgBB/hari atau bromokriptin 20-30 mg/hari dibagi dalam 4 dosis. Jika terjadi penurunan kesadaran, segera dirujuk untuk perawatan intensif (ICU) [11]. Pada kondisi ini sudah sesuai pasien sdr.NH mendapatkan bromokriptin 2,5 mg/ 8 jam.

Pasien Sdr. NH sudah ditegakkan gejala SMN pada tanggal 7 Oktober dengan hasil Hasil Creatinin Kinase 2023 U/L dan leukositosis serta tanda EPS yang nampak jelas sampai mengganggu. Hal ini membuat pasien dirawat bersama dengan dokter Spesialis Neurologi dan mendapat terapi NaCl, injeksi diphenhidramin /12 jam, trihexyfenidil 3x2 mg, dan bromokriptin 3x5 mg. Hal ini efektif menurunkan gejala SNSM yang dialami pasien Sdr. NH yang terlihat dari hasil lab CK menurun pada tanggal 10-oktober yaitu 1710 U/L. Pemberian bromokriptin dapat menurunkan mortalitas SNM sebesar 21% menjadi 8% [21].

Bromokriptin memiliki efektivitas yang baik dalam penanganan efek samping antipsikotik berupa SNM. Pada penelitian sebelumnya melaporkan efek menguntungkan pada 88% pasien ketika menggunakan bromokriptin sebagai terapi kombinasi dan 94% pasien ketika bromokriptin digunakan sendiri sebagai monoterapi. Mortalitas berkurang sebesar 50% pada penggunaan monoterapi ($p=0,04$) dan kombinasi terapi ($p=0,02$) dibandingkan perawatan suportif sendiri [22].

Bromokriptin bekerja melalui aktivasi reseptor post-sinaptik secara langsung dan menurunkan inhibisi dopamin sentral. Bromokriptin juga menstimulasi kelenjar hipofisis untuk membalikkan respons hipertermia akibat blokade dopamin (Bottoni, 2002) [23]. Bromokriptin memberikan bukti efektivitas klinis dalam penanganan SNM. Dosis inisial bromokriptin adalah 5 mg dilanjutkan 2,5-10 mg diberikan secara oral 3-4 kali sehari. Dosis bromokriptin dapat dinaikkan sampai 45-60 mg/hari jika diperlukan [7]. Penurunan mortalitas SNM pada pemberian bromokriptin sebesar 21% menjadi 8% dan pemberian amantadine sebesar 21% menjadi 6% [24].

Melalui pengkajian DRP oleh apoteker diharapkan dapat meningkatkan rasionalitas penggunaan obat antipsikotik di RS. Kehadiran apoteker klinis diharapkan dapat berkontribusi untuk melihat kemungkinan efek samping obat yang dialami pasien dan penanganannya sehingga dapat meningkatkan *outcome* klinis pada pasien. Bukti menunjukkan bahwa melibatkan apoteker dalam

mendukung orang dengan penyakit mental yang serius akan menghasilkan hasil klinis yang lebih baik. Bidang utama untuk keterlibatan apoteker adalah memberikan informasi, pendidikan dan konseling tentang obat antipsikotik dan efek sampingnya dan mengurangi polifarmasi terutama ketika antipsikotik diresepkan di luar lisensi[25].

Pada penelitian sebelumnya rasionalitas penggunaan obat antipsikotik mencapai 100% berdasarkan kriteria tepat indikasi, tepat pasien, tepat penggunaan obat dan tepat dosis obat dapat meningkatkan parameter klinik kembali dalam keadaan tenang dari Rumah Sakit Grhasia sebesar 89% [26]. Sehingga diharapkan melalui laporan kasus yang sudah dilakukan pengkajian oleh apoteker dapat meningkatkan bukti klinis peran apoteker pada penggunaan antipsikotik.

5. Kesimpulan

Pasien Sdr. NH (18 tahun) alasan masuk ke RSJ untuk pengobatan keluhan bicara sendiri, mengamuk, tertawa sendiri, tidak bisa merawat dirinya sendiri, pasien pertama kali didiagnosis Skizofrenia. Pasien mendapatkan terapi injeksi Diazepam dan haloperidol saat di IGD. Dan diprogram haloperidol 5 mg tiap 12 jam, clozapin 100 mg 2x sehari, namun pada hari ketiga pasien tidak bisa menelan obat karena menunjukkan gejala EPS seperti kaku, mulut tidak bisa mengatup, berjalan seperti robot, dan keluar hipersaliva. Apoteker melalui asuhan kefarmasian menemukan DRP dan mengingatkan dokter/ klinisi terkait ESO potensial dari penggunaan Injeksi haloperidol yang meningkatkan kejadian EPS khususnya pada pasien pertama kali mendapat antipsikotik. Setelah gejala EPS muncul pada pasien, namun terapi masih dilanjutkan dengan penambahan atropin sulfat dan diphenhidramin saja sebagai penanganan hipersaliva dan kekakuan otot raham/ mulut. Pada tanggal 7 Oktober tanda-tanda EPS berlanjut menjadi NMS ditandai dengan hipersalivasi yang parah, rigiditas, gangguan kekakuan otot, serta didukung oleh hasil pemeriksaan CK yang tinggi yaitu 2030 U/l, kemudian pasien di rawat bersama oleh dokter Sp.KJ dan SP.N mendapat terapi Trihexyfenidil 3x2 mg, bromokriptin 2,5 mg/ 8 jam, dan cairan Infus NaCl. Perlahan-lahan gejala NMS mengalami perbaikan klinis, hingga akhirnya pada tanggal 13 Oktober terapi bromokriptin, inj diphenhidramin dihentikan di dilanjutkan oleh dokter Sp.KJ dengan terapi *maintenance*: Trihexyfenidil 3x2 mg, Clozapin 2x 100 mg, dan Depakote ER 1x 500 mg. Terjadi perbaikan gejala EPS dan SNM mereda setelah penanganan terapi dan ECT dalam waktu 3 hari. Dibutuhkan pengkajian DRP oleh apoteker yang melakukan pekerjaan farmasi klinis bersama dengan dokter dengan visite langsung kepada pasien dan menuliskan assessment dan rekomendasi pada lembar CPPT dapat membantu meningkatkan rasionalitas penggunaan obat antipsikotik di RS sehingga pencegahan efek samping obat yang mengancam nyawa dapat dicegah lebih awal. Melalui laporan kasus yang sudah dilakukan pengkajian oleh apoteker dapat meningkatkan bukti klinis peran apoteker pada penggunaan antipsikotik.

Ucapan Terimakasih

Penulis berterimakasih kepada Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta atas dorongan motivasi dalam penulisan artikel ini. Penulis juga berterimakasih kepada Soerojo Hospital yang telah memberikan izin selama pengambilan kasus dan pembahasan kasus dengan apoteker klinis di Rumah Sakit Soerojo.

Referensi

- [1] WHO, 'Schizophrenia'. Accessed: Nov. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- [2] Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME), 'Global Health Data Exchange (GHDx).', <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/27a7644e8ad28e739382d31e77589dd7>.
- [3] Depkes RI, 'Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018'. 2019.
- [4] M. Hany, B. Rehman, A. Rizvi, and J. Chapman, 'Schizophrenia - StatPearls - NCBI Bookshelf', Schizophrenia. Accessed: Nov. 03, 2024. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

- [5] E. L. Messias, C.-Y. Chen, and W. W. Eaton, 'Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths', *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 30, no. 3, pp. 323–338, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.psc.2007.04.007.
- [6] K. R. Patel, J. Cherian, K. Gohil, and D. Atkinson, 'Schizophrenia: Overview and Treatment Options', vol. Sep;39(9):638-45, Sep. 2014.
- [7] S. M. Stahl, *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed.* in Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press, 2013, pp. xv, 608.
- [8] J. A. Lieberman and A. Tasman, *Handbook of Psychiatric Drugs*. John Wiley & Sons, 2006.
- [9] R. S. D'Souza and W. M. Hooten, 'Extrapyramidal Symptoms', in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Nov. 04, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/>
- [10] R. K. Ramsi and A. Zulaikha, 'Patofisiologi dan Tatalaksana Sindrom Ekstrapiramidal', *AVERROUS*, vol. 8, no. 2, p. 64, Nov. 2022, doi: 10.29103/averrous.v8i2.8770.
- [11] Kementerian Kesehatan RI, 'KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.02.02/MENKES/73/2015 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa', *Menteri Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 1–69.
- [12] J. T. DiPiro, Ed., *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, Eleventh edition. New York: McGraw Hill Medical, 2020.
- [13] T. S. Stroup and N. Gray, 'Management of common adverse effects of antipsychotic medications', *World Psychiatry*, vol. 17, no. 3, pp. 341–356, Oct. 2018, doi: 10.1002/wps.20567.
- [14] A. Jain and P. Mitra, 'Catatonic Schizophrenia', in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Nov. 04, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563222/>
- [15] F. Luchini, N. Bartolommei, A. Benvenuti, M. Mauri, and L. Lattanzi, 'Catatonia from the first descriptions to DSM 5', *Journal of Psychopathology*, vol. 21, pp. 145–151, 2015.
- [16] N. Divac, M. Prostran, I. Jakovceviski, and N. Cerovac, 'Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects', *BioMed Research International*, vol. 2014, no. 1, p. 656370, 2014, doi: 10.1155/2014/656370.
- [17] D. E. Casey, 'Extrapyramidal Syndromes', *CNS Drugs*, vol. 5, no. 1, pp. 1–12, Jun. 1996, doi: 10.2165/00023210-199600051-00003.
- [18] K. Ibragimov, G. P. Keane, C. C. Glaría, J. Cheng, and A. E. Llosa, 'Haloperidol (oral) versus olanzapine (oral) for people with schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2024, no. 7, 2024, doi: 10.1002/14651858.cd013425.pub2.
- [19] L. Kuhlwilm, C. Schönfeldt-Lecuona, M. Gahr, B. J. Connemann, F. Keller, and A. Sartorius, 'The neuroleptic malignant syndrome—a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 142, no. 3, pp. 233–241, 2020, doi: 10.1111/acps.13215.

- [20] B. D. Berman, 'Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists', *Neurohospitalist*, vol. 1, no. 1, pp. 41–47, Jan. 2011, doi: 10.1177/1941875210386491.
- [21] Indera, D. Nuradyo, and SUBagya, 'Sindrom neuroleptik maligna aspek diagnosis dan penatalaksanaan', *Berkala Neurosains*, vol. 17, no. 3, 2018.
- [22] P. Sakkas, J. M. Davis, J. Hua, and Z. Wang, 'Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome', *Psychiatric Annals*. Accessed: Nov. 03, 2024. [Online]. Available: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/0048-5713-19910301-08>
- [23] F. Naz *et al.*, 'Bromocriptine therapy: Review of mechanism of action, safety and tolerability', *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 49, no. 8, pp. 903–922, Aug. 2022, doi: 10.1111/1440-1681.13678.
- [24] S. C. Mann, S. N. Caroff, P. E. Keck, and A. Lazarus, 'APA - Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions Second Edition'. Accessed: Nov. 04, 2024. [Online]. Available: https://www.appi.org/neuroleptic_malignant_syndrome_and_related_conditions_second_edition
- [25] J. Howe and L. Lindsey, 'The role of pharmacists in supporting service users to optimise antipsychotic medication', *Int J Clin Pharm*, vol. 45, no. 5, pp. 1293–1298, Oct. 2023, doi: 10.1007/s11096-023-01630-9.
- [26] S. Padmasari, 'EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIPSIKOTIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT Jiwa GRHASIA YOGYAKARTA TAHUN 2017', *Acta Holistica Pharmacia*, vol. 1, no. 1, Art. no. 1, Apr. 2019, doi: 10.62857/ahp.v1i1.10.