

Sindrom neuroleptik maligna aspek diagnosis dan penatalaksanaan

Neuroleptic malignant syndrome, aspect of diagnosis and management

Indera*, Damodoro Nuradyo**, Subagya

*Rumah Sakit Elisabeth Batam Kota, Kepulauan Riau

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
neuroleptic malignant syndrome, diagnosis, management

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a potentially life-threatening neurologic emergency condition associated by neuroleptic medication, dopamine antagonist or withdrawn dopamine agonist. NMS is thought to be secondary to dopamin activity decreasing in CNS either from blockade of dopamine receptors and decreased availability of dopamine.

Diagnosis of NMS is often difficult because it presents with a cluster of symptoms that imitate numerous metabolic, drug-induced, and infectious disorders. Clinical key features for identifying NMS include muscle rigidity, hyperthermia, autonomic nervous dysfunction and altered level of consciousness. An international consensus study using the Delphi technique is used as the first consensus-based diagnostic criteria for NMS.

Management of NMS consists of early clinical recognition, immediate discontinuation of trigger drugs, followed by supportive care and specific pharmacologic therapies. Supportive care should focus on airway protection, supporting systemic perfusion, preventing systemic organ failure, reducing hyperthermia and muscular rigidity, fluid and electrolyte imbalance management. Specific pharmacotherapy given to restore central dopaminergic balance by administration benzodiazepine, dopamin agonist (amantadine and bromocriptine), also dantrolene.

Early diagnosis and prompt treatment, in addition to better critical care therapeutic modalities shown significance decline in morbidity and mortality of NMS.

ABSTRAK

Kata kunci:
sindrom neuroleptik maligna, diagnosis, penatalaksanaan

Sindrom neuroleptik maligna (SNM) adalah kegawatan neurologis yang berpotensi mengancam nyawa akibat penggunaan obat neuroleptik, antagonis dopamin atau penghentian mendadak agonis dopamin. Sindrom neuroleptik maligna diketahui terjadi akibat penurunan aktivitas dopamin di sistem saraf pusat, baik akibat blokade reseptor dopamin atau penurunan kadar dopamin.

Diagnosis SNM sulit dilakukan karena manifestasi klinis yang menyerupai kelainan metabolik, induksi obat maupun infeksi. Tanda dan gejala kardinal SNM terdiri atas rigiditas muskuler, hipertermia, disfungsi saraf otonom, dan perubahan tingkat kesadaran. Konsensus internasional SNM dengan teknik Delphi telah digunakan sebagai konsensus pertama kriteria diagnosis SNM yang disepakati bersama.

Penatalaksanaan SNM meliputi pengenalan awal, penghentian segera obat pencetus, diikuti perawatan suportif dan terapi farmakologis spesifik. Perawatan suportif berfokus pada proteksi jalan napas, suportif perfusi sistemik, pencegahan gagal organ sistemik, penanganan hipertermia dan rigiditas muskuler serta manajemen keseimbangan cairan dan elektrolit. Farmakoterapi spesifik diberikan untuk restorasi keseimbangan dopaminergik sentral melalui pemberian benzodiazepine, agonis dopamin (amantadine dan bromocriptine) serta dantrolene.

Diagnosis awal SNM dan penanganan yang tepat, disertai modalitas terapeutik dan perawatan kritis yang tepat memberikan penurunan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.

Correspondence:

Indera, email address: dr.inderalee@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom neuroleptik maligna (SNM) adalah kegawatan neurologis gangguan gerak (*movement disorder*) yang berpotensi mengancam nyawa akibat komplikasi penggunaan obat-obatan neuroleptik.¹

Sindrom neuroleptik maligna merupakan kasus emergensi karena *onset* akut dan tingkat *severity* berat.²

Sindrom neuroleptik maligna dalam perkembangannya diketahui bukan hanya disebabkan oleh obat neuroleptik, tetapi juga terkait dengan

penggunaan obat penghambat dopamin atau deplesi dopamin dan penghentian mendadak obat agonis dopamin.³

Kejadian SNM meskipun jarang tetapi memiliki angka mortalitas yang tinggi. Tenaga medis masih banyak yang belum memiliki pengetahuan memadai untuk mendiagnosis SNM secara akurat dan memberikan terapi yang sesuai. Sindrom neuroleptik maligna saat ini menjadi permasalahan terkait banyak kasus SNM yang masih tidak dikenali (*underrecognized*) dan tidak terdiagnosis (*underdiagnosed*) oleh praktisi medis.⁴

Penulisan referat ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan mengenai cara mengenali dan menegakkan diagnosis serta penanganan SNM secara tepat berdasarkan bukti klinis (*evidence-based*).

DISKUSI

Sindrom neuroleptik maligna berasal dari istilah "*syndrome malin des neuroleptiques*". Istilah tersebut pertama kali dipakai oleh Delay dan Deniker pada tahun 1968 untuk mendeskripsikan suatu kondisi *neurovegetative state* berupa hipertermia, abnormalitas status mental dan psikomotor akibat komplikasi penggunaan obat neuroleptik.⁵

National Institute of Neurological Disorders and Stroke mendefinisikan SNM sebagai kelainan neurologis yang membahayakan nyawa sebagai efek samping terhadap penggunaan neuroleptik atau obat antipsikotik.⁶

Frekuensi kejadian SNM akibat penggunaan obat neuroleptik berimbang antara laki-laki dan perempuan.^{7,8} Kejadian SNM secara luas tidak berhubungan dengan faktor ras, umur, jenis kelamin dan wilayah geografis.⁵ Sindrom neuroleptik maligna dilaporkan terjadi pada pasien rentang umur 3-80 tahun dengan angka kejadian tertinggi terjadi pada kelompok usia pertengahan muda.^{2,9}

Insidensi kejadian SNM dilaporkan cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya populasi psikotik dan penggunaan obat neuroleptik. Angka insidensi SNM dilaporkan berkisar antara 0,5-3,0% pada penggunaan obat neuroleptik. Angka mortalitas SNM dilaporkan berkisar antara 4-30%.^{2,7,8,10}

Faktor risiko SNM berupa defisiensi nutrisi, gangguan elektrolit, *organic brain syndrome*, dan dehidrasi.¹¹ Individu kelainan psikiatri terutama gangguan *mood*, katatonik dan skizofrenia memiliki risiko tinggi.⁸ Faktor sistemik dan metabolik termasuk agitasi dan kelelahan fisik dapat meningkatkan risiko kejadian SNM.¹²⁻¹⁴ Riwayat kejadian SNM juga merupakan faktor risiko terhadap kejadian berulang SNM.^{15,16}

Kejadian SNM dapat dicetuskan akibat penggunaan awal terapi obat neuroleptik dosis tinggi, peningkatan titrasi dosis obat yang cepat, penggantian obat neuroleptik dengan potensi kekuatan obat yang lebih tinggi, atau penggunaan obat *long-acting* neuroleptik.¹⁷

Obat yang dapat mencetuskan kejadian SNM adalah obat neuroleptik (tipikal dan atipikal), antagonis dopamin, antidepresan trisiklik, monoamin oksidase inhibitor, benzodiazepin, antikonvulsan serta obat dopaminergik yang dihentikan mendadak pada pasien Parkinson.^{18,19}

Tabel 1. Obat pencetus SNM^{19,20,21,22}

A. Obat neuroleptik
1. Neuroleptik tipikal
2. Neuroleptik atipikal
B. Antagonis dopamin
C. Obat Non-neuroleptik
1. Antidepresan Trisiklik
2. Monoamine Oksidase Inhibitor
3. Benzodiazepine
4. Antikonvulsan
5. Obat Dopaminergik <i>withdrawn</i> pada individu Parkinson

Teori yang menjelaskan patogenesis SNM antara lain sebagai berikut: a) hipoaktivitas dopaminergik sentral (*central dopamine hypoactivity*). Mekanisme terjadinya blokade dopaminergik dalam kejadian SNM sebagai berikut: 1) pengurangan sinyal dopamin sebagai akibat penghentian mendadak (*withdrawal*) agen dopaminergik, dan 2) inisiasi (*initiation*) agen yang menimbulkan blokade sinyal dopamin.⁴ Patogenesis blokade dopamin tingkat seluler dapat terjadi pada: 1) tingkat *pre-synaps*, berupa proses depletor dopamin dan pengurangan prekursor dopamin, 2) tingkat *synaps*, berupa proses perubahan metabolisme dopamin, dan 3) tingkat *post-synaps*, berupa proses blokade reseptor dopamin dan pengurangan stimulasi,⁴ b) ketidakseimbangan relatif norepinefrin terhadap dopamin dalam sistem saraf pusat, c) ketidakseimbangan serotonergik, d) sekresi ekksesif katekolamin, e) perubahan metabolisme kalsium dan besi, f) disregulasi norepinefrin dalam sistem saraf pusat.

Gambaran klinis SNM dikenal dengan "*clinical tetrad* SNM" yang meliputi: 1) perubahan status mental, 2) rigiditas muskuler, 3) hipertermia, dan 4) instabilitas otonom. Perubahan status mental merupakan gejala awal yang sering ditemukan sebesar 82% pada kejadian SNM. Perubahan status mental yang ditemukan dapat berupa delirium (bingung), tanda katatonik, mutisme dan evolusi klinis menjadi ensefalopati atau bahkan koma.²³

Gejala motorik yang sering ditemukan berupa rigiditas muskuler dengan gambaran "*lead-pipe rigidity*" yang kadang disertai "*superimposed*" tremor, akinesia,

bradikinesia, distonia, *chorea*, kejang, disartria atau disfagi.^{22,23} Kejadian rigiditas muskuler sebesar 97% pada kasus SNM.^{10,15}

Penurunan kadar dopamin dan aktivasi norepinefrin serta epinefrin pada SNM menyebabkan gangguan sistem saraf simpatis dan jalur nigrostriatal.²⁴ Ketidakseimbangan tersebut akan menimbulkan efluks ion kalsium intraseluler sehingga terjadi kontraksi otot skeletal yang memberikan gambaran rigiditas “*lead-pipe*” atau kataton. Blokade dopamin menyebabkan kontraksi dan rigiditas otot yang menghasilkan panas sehingga terjadi hipertermia.²

Hipertermia pada SNM memberikan gambaran demam tinggi biasanya lebih dari 38°C dan terkadang dapat mencapai di atas 42°C.²⁵ Kejadian hipertermia dilaporkan sebesar 95% pada kasus SNM.^{10,15} Hipertermia timbul akibat mekanisme sistem saraf simpatis pada hipotalamus posterior berupa disregulasi reseptor dingin dan panas, serta katekolamin yang berlebihan.²⁴

Gambaran klinis instabilitas otonom dapat berupa takikardia, tekanan darah yang tidak stabil, takipnea, inkontinensia, diaforesis atau sialorrhea.²³ Tanda dan gejala otonom pada SNM seperti tekanan darah yang tidak stabil, takikardia dan diaforesis terkait dengan disfungsi otonom akibat stimulasi sistem saraf simpatis, dan bukan akibat kelebihan katekolamin dalam sirkulasi.²⁴

Dua pertiga kasus SNM terjadi dalam minggu pertama paparan dengan antipsikotik.²³ Sindrom neuroleptik maligna dapat terjadi dalam 24 jam setelah penggunaan dosis pertama antipsikotik. *Onset* rerata kejadian SNM berkisar antara 48-72 jam setelah paparan.⁸

Tes laboratorium yang sangat berperan dalam kasus SNM adalah kreatin kinase (CK). Kreatin kinase akan meningkat akibat rhabdomyolisis dari kontraksi otot skelet yang berlangsung lama. Kadar CK dapat mencapai 100.000 IU/L (1.000-2.000 kali lipat nilai normal) pada kejadian SNM.⁷ Elevasi CK dilaporkan terjadi pada 95% kasus SNM.^{10,15}

Rhabdomyolisis atau mionekrosis dapat terjadi akibat kontraksi otot yang berlebihan dan menyebabkan peningkatan mioglobinuria pada SNM.²⁶ Kejadian mioglobinuria dilaporkan terjadi pada 67% kasus SNM. Kadar asam laktat, transaminase dan aldolase dapat meningkat sebagai akibat mioglobinuria. Hal tersebut dapat menyebabkan kondisi asidosis metabolik dan terjadi pada 75% kasus SNM.¹⁵

Lekositosis ringan sampai sedang (hitung lekosit berkisar 15-30x10³/mm³) dapat muncul akibat respons sekunder terhadap stress atau kerusakan jaringan.⁷ Lekositosis dilaporkan terjadi pada sekitar 98% kasus SNM.¹⁵

Asidosis metabolik pada analisis gas darah ditemukan pada 75% kasus SNM.²⁷ Temuan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) seperti peningkatan *prothrombin time* (PTT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT), peningkatan *fibrin degradation products* (FDP) serta penurunan platelet telah dilaporkan.²⁸

Gangguan elektrolit pada kejadian SNM berupa hipokalemia, hiponatremia, hipokalsemia dan hipomagnesemia akibat diaforesis, dehidrasi serta gagal ginjal.⁸ Kadar besi serum yang rendah telah diamati pada SNM dan dapat sebagai marker terkait kondisi pada SNM.²⁹⁻³¹

Hasil pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiografi (EKG), elektroensefalografi (EEG), foto rontgen dada, CT *Scan* kepala dan analisis cairan serebrospinal dapat menunjukkan hasil normal pada SNM tanpa komplikasi.² Pemeriksaan EEG dapat menunjukkan abnormalitas dalam 50% kasus SNM. Hasil EEG dapat menunjukkan perlambatan gelombang otak non-spesifik *generalized* yang sesuai dengan kondisi ensefalopati.⁵

Hasil CT *scan* kepala yang normal didapatkan pada 95% kasus SNM. Abnormalitas CT *scan* kepala biasanya menunjukkan bukti patologi yang sudah muncul sebelumnya (atrofi atau trauma). Pemeriksaan analisis cairan LCS juga menunjukkan hasil normal pada 95% kasus SNM.⁵

Pope *et al.*³² merekomendasikan kriteria diagnosis SNM berdasarkan gambaran klinis hipertermia, gejala ekstrapiramidal berat dan disfungsi otonom. Perubahan

Tabel 2. Kriteria diagnosis SNM³²

Kriteria Mayor	
1. Hipertermia (> 37.5°C)	
2. Gejala ekstrapiramidal berat (2 atau lebih)	
• Rigiditas <i>lead-pipe</i>	• Trismus
• <i>Cogwheeling</i>	• Disfagia
• Sialorrhea	• <i>Choreiform movements</i>
• Krisis <i>oculogyric</i>	• <i>Dyskinetic movements</i>
• Retrocollis	• <i>Festinating gait</i>
• Opisthotonus	• <i>Flexor-extensor posturing</i>
3. Disfungsi otonom (2 atau lebih)	
• Hipertensi (peningkatan tekanan darah diastolik ≥ 20 mmHg)	
• Takipnea (laju napas ≥ 25 kali per menit)	
• Diaforesis	
• inkontinensia	
Kriteria Retrospektif	
1. Kesadaran berkabut (<i>clouded consciousness</i>)	
2. Lekositosis (angka lekosit > 15.000 / uL)	
3. CPK > 300 U/L	
Kriteria Diagnosis SNM	
• 3 kriteria mayor ; dan	
• Minimal 2 dari 3 kriteria retrospektif	

status mental, leukositosis dan peningkatan CPK dapat digunakan secara retrospektif untuk mendukung diagnosis SNM (Tabel 2).

Adityanjee *et al.*³³ memperkenalkan kriteria diagnosis SNM yang terdiri atas kriteria mayor berupa perubahan sensorium, rigiditas otot, hipertermia dan disfungsi otonom disertai kriteria suportif berupa peningkatan kadar CPK dan leukositosis dalam menegakkan diagnosis SNM (Tabel 3).

Tabel 3. Kriteria diagnosis SNM³³

Kriteria Mayor	
1.	Perubahan sensorium (kecuali agitasi) diamati oleh 2 observer yang berbeda
2.	Rigiditas otot
3.	Hipertermia (> 39°C per oral)
3.	Disfungsi otonom (2 atau lebih) <ul style="list-style-type: none"> • Takikardi (laju nadi > 90 kali per menit) • Takipnea (laju napas > 25 kali per menit) • Fluktuasi tekanan darah (minimal 30 mmHg sistolik atau 15 mmHg diastolik) <ul style="list-style-type: none"> • Diaforesis • Inkontinensia
Kriteria Suportif	
1.	Peningkatan kadar CPK
2.	Lekositosis
Kriteria Diagnosis SNM	
•	4 kriteria mayor ; dan
•	2 kriteria suportif

Levenson²² memaparkan bahwa adanya 3 kriteria mayor (demam, rigiditas dan peningkatan kadar CPK) atau 2 kriteria mayor dan 4 dari 6 kriteria minor (takikardi, abnormalitas tekanan darah, takipnea, perubahan tingkat kesadaran, diaforesis dan leukositosis) mengindikasikan probabilitas yang tinggi untuk kejadian SNM (Tabel 4).

Tabel 4. Kriteria diagnosis SNM²²

Kriteria Mayor	Demam
	Rigiditas
	Peningkatan kadar CPK
Kriteria Minor	Takikardi
	Abnormalitas tekanan darah
	Takipnea
	Perubahan tingkat kesadaran
	Diaforesis
	Lekositosis
Kriteria Diagnosis SNM	
•	3 kriteria mayor atau
•	2 kriteria mayor dan 4 kriteria minor

Caroff *et al.*³⁴ mendeskripsikan riwayat pengobatan obat neuroleptik dalam *onset* 7 hari, hipertermia (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$), rigiditas otot dan eksklusi kelainan

lain mutlak diperlukan untuk membuat suatu diagnosis SNM (Tabel 5).

Tabel 5. Kriteria diagnosis SNM³⁴

A.	Pengobatan obat neuroleptik dalam <i>onset</i> 7 hari sebelumnya
B.	Hipertermia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
C.	Rigiditas otot
D.	Lima dari kriteria berikut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan status mental 2. Takikardi 3. Hipertensi atau hipotensi 4. Takipnea atau hipoksia 5. Diaforesis atau <i>sialorrhea</i> 6. Tremor 7. Inkontinensia 8. Peningkatan kadar <i>creatine phosphokinase</i> (CPK) atau mioglobinuria 9. Lekositosis 10. Asidosis metabolik
E.	Eksklusi kelainan akibat induksi obat lain, sistemik atau neuropsikiatri

American Psychiatric Association³⁵ memberikan rekomendasi kriteria diagnosis SNM dalam Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edisi ke 4 (DSM-IV). Kriteria diagnosis SNM berdasarkan DSM-IV merekomendasikan adanya rigiditas otot, hipertermia dan gejala klinis lainnya terkait penggunaan obat neuroleptik dan bukan akibat kondisi medis atau psikiatri lainnya dalam menegakkan diagnosis SNM (Tabel 6).

Tabel 6. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan DSM-IV³⁵

A.	Perkembangan manifestasi berat berupa rigiditas otot dan peningkatan temperatur terkait dengan penggunaan obat neuroleptik
B.	Dua (atau lebih) dari manifestasi di bawah ini: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diaforesis 2. Disfagia 3. Tremor 4. Inkontinensia 5. Perubahan derajat kesadaran bertahap sampai koma 6. Mutisme 7. Takikardi 8. Peningkatan atau tekanan darah yang labil 9. Lekositosis 10. Bukti laboratorium kerusakan sel otot (misal. peningkatan kadar CPK)
C.	Manifestasi klinis dalam kriteria A dan B tidak disebabkan oleh substansi lain (misal. phencyclidine) atau kondisi medis neurologis atau kondisi medis umum lainnya (misal. ensefalitis viral)
D.	Manifestasi klinis dalam kriteria A dan B tidak disebabkan oleh kelainan psikiatri (misal. kelainan mood dengan gejala kataton)

Diagnosis kriteria SNM yang masih belum terstandarisasi dan belum diterima secara umum

mendorong dilakukannya suatu studi penelitian untuk mengembangkan kriteria diagnosis SNM yang merefleksikan konsensus SNM secara global di antara pakar klinisi.³⁶

Konsensus internasional berdasarkan metode teknik Delphi tersebut mengindikasikan adanya paparan obat antagonis dopamin atau penghentian mendadak dalam 72 jam, hipertermia, rigiditas, perubahan status mental, peningkatan kadar CPK, instabilitas saraf simpatis, takikardi, takipnea dan eksklusi terhadap penyebab lainnya dalam penegakan diagnosis SNM (Tabel 7).

Tabel 7. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan Konsensus Internasional³⁶

Çamsari²³ memperkenalkan *mnemonic* untuk mempermudah mengingat gambaran klinis SNM. *Mnemonic* tersebut adalah **FEVER** yaitu singkatan dari gambaran klinis: (F) *fever*, (E) *encephalopathy*, (V) *vitals unstable*, (E) *elevated enzym (elevated CPK)*, dan (R) *rigidity of muscles*. *Mnemonic* tersebut kemudian direvisi menjadi **FALTER** yang merupakan singkatan dari gambaran klinis: (F) *fever*, (A) *autonomic instability*, (L) *leukocytosis*, (T) *tremor*, (E) *elevated enzym (elevated CPK)*, dan (R) *rigidity of muscles*.

Faktor yang terlibat dalam hubungan antara paparan obat dengan *onset* kejadian SNM muncul secara kompleks. Caroff & Mann²⁷ memaparkan bahwa 16% pasien mengalami tanda dan gejala SNM dalam 24 jam setelah inisiasi pemberian neuroleptik, 66% pasien dalam 1 minggu, dan 96% dalam 30 hari setelah pemberian obat neuroleptik.

Sindrom neuroleptik maligna tanpa komplikasi dapat mengalami penyembuhan sendiri (*self-limited*) setelah obat neuroleptik dihentikan. Keterlibatan obat neuroleptik tanpa pengobatan agonis dopamin atau obat relaksasi otot dapat mengalami masa penyembuhan rerata dalam 9,6±9,1 hari.²⁷ Kasus SNM sekitar 23% akan sembuh dalam 48 jam, 63% sembuh pada akhir minggu pertama, dan 97% sembuh pada akhir bulan

pertama.³⁷⁻³⁹ Pasien yang mendapatkan obat neuroleptik masa kerja panjang dapat mengalami episode SNM hampir 2 kali lipat lebih lama.^{28,37,40} Tidak didapatkan korelasi antara dosis atau durasi paparan obat neuroleptik terhadap perburukan atau keluaran klinis SNM.⁴¹

Kematian pada kasus SNM terjadi akibat henti jantung atau henti napas yang muncul mendadak atau mengikuti kondisi gagal jantung, infark atau aritmia jantung, pneumonia aspirasi, emboli pulmonum, gagal ginjal myoglobinurik atau DIC (*disseminated intracascular coagulation*).⁵

Gagal ginjal terkait mioglobinuria akibat rhabdomyolisis adalah salah satu komplikasi SNM yang sering terjadi dan serius, biasanya muncul pada 16-25% kasus SNM.^{22,42} Dialisis dibutuhkan jika insufisien ginjal persisten, tetapi dialisis tidak dapat memisahkan agen neuroleptik dari serum karena agen neuroleptik terikat kuat pada protein.⁵

Distres pernapasan adalah komplikasi lain yang sering terjadi pada SNM. Bantuan ventilator diperlukan pada 18,9% kejadian SNM.²² Gagal napas pada SNM dapat disebabkan aspirasi terkait gangguan menelan, infeksi, syok, emboli pulmonum, asidosis, penurunan *compliance* dinding dada akibat induksi neuroleptik, dan nekrosis otot pernapasan akibat rhabdomyolisis.⁴³

Abnormalitas neuromuskuler persisten telah dilaporkan pada beberapa pasien SNM. Rigiditas yang muncul dapat memberat sehingga menyebabkan subluksasi sendi, avulsi otot dan kontraktur ekstremitas.⁴⁴

Tabel 8. Komplikasi terkait SNM²³

Langkah dasar penanganan SNM adalah mengurangi faktor risiko dan faktor pencetus SNM, pengenalan awal SNM yang cepat, penghentian segera obat neuroleptik dan perawatan suportif yang berfokus pada pemberian cairan pengganti, penurunan temperatur, suportif fungsi jantung, paru-paru dan ginjal serta pemberian farmakoterapi spesifik.^{2,4,5,26}

Strategi penanganan awal SNM adalah penghentian obat pencetus segera mungkin.^{2,5,7,9} Perawatan suportif medis berfokus pada proteksi jalan napas, mencegah

hipoksia, mempertahankan perfusi sistemik, mencegah kegagalan organ dan mengembalikan keseimbangan dopaminergik CNS.⁸

Diskontinuitas obat neuroleptik secara signifikan berkorelasi dengan kesembuhan SNM.⁴⁵ Observasi tanda vital dan elektrokardiografi penting untuk mengamati aritmia dan perubahan iskemia pada jantung. Pemasangan jalur arteri diperlukan untuk mengamati kebutuhan cairan intravena, keseimbangan elektrolit dan abnormalitas koagulasi. Pasien dengan episode akut SNM harus dirujuk ke ruang perawatan intensif (ICU) untuk pengawasan dan penanganan lebih lanjut.⁸

Hipertermia ekstrem menyebabkan kondisi kegawatan medis dan harus ditangani segera karena morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Temperatur tinggi dan hipoksia yang terjadi adalah faktor risiko tinggi kerusakan otak.⁴⁶ Hipertermia dapat ditangani dengan pemberian selimut pendingin (*cooling blanket*), *gastric* atau *colonic lavage*, dan *alcohol baths*.⁸

Abnormalitas asam-basa harus diamati dan dikoreksi jika terjadi. Gagal napas dapat terjadi dan membutuhkan intubasi dan ventilator suportif. Hal ini terjadi karena peningkatan kebutuhan oksigen dan rigiditas otot dinding dada akibat kontraksi berlebihan. Aspirasi pneumonia harus diperhatikan karena merupakan komplikasi yang sering terjadi.⁴⁶ Intubasi dapat memberikan proteksi jalan napas terhadap blokade neuromuskuler otot dada karena rigiditas otot.⁸

Hipermetabolisme dan rigiditas otot yang timbul bersamaan dengan peningkatan temperatur badan, hipovolemia dan iskemia dapat menyebabkan nekrosis otot dan rhabdomyolisis yang dapat diukur melalui peningkatan kadar serum enzim otot dan mioglobinuria. Peningkatan kadar CPK yang tinggi dapat menyebabkan gagal ginjal mioglobinurik dan membutuhkan dialisis.⁴⁶ Keluaran urin (*urine output*) dapat berbeda-beda tergantung gagal ginjal dan instabilitas otonom sehingga perlu diawasi ketat melalui pemasangan kateter urin.⁸

Rigiditas dan nekrosis otot, hipertermia dan iskemia dapat mencetuskan fenomena tromboemboli yang menyebabkan trombosis vena, *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan emboli pulmonum.⁴⁶ Risiko *deep vein thrombosis* (DVT) dapat dicegah dengan reposisi yang frekuen, *antiembolism stocking* dan alat kompresi lainnya.⁸ Fisioterapi dada, latihan ruang gerak sendi (*range of motion*), alih baring dan reposisi dapat membantu mencegah imobilitas dan rigiditas.²⁶

Beberapa ahli menyarankan penggunaan benzodiazepin sebagai obat lini pertama SNM.⁴⁶⁻⁴⁹ Rigiditas dan hipertermia dapat membaik dalam 24-48 jam, sedangkan gambaran klinis sekunder lain membaik dalam 64 jam tanpa efek samping pada penggunaan benzodiazepin.⁴⁸

Modulasi reseptor γ -aminobutyric acid oleh benzodiazepin dapat menyebabkan peningkatan aktivitas dopamin indirek sehingga mengurangi rigiditas otot terkait SNM.⁷ Benzodiazepin memberikan efek relaksasi otot sentral dan bekerja secara sinergis dengan agonis dopamin untuk mengurangi proses pembentukan panas oleh rigiditas pada SNM.²

Pemberian lorazepam 1-2 mg intramuskuler atau intravena dapat diberikan pada kasus SNM, dengan pengamatan pada status respiratorius. Pasien SNM yang memberikan respons, pergantian dosis oral lorazepam dapat mempertahankan efek terapeutik.⁵

Agen dopamin agonis menurunkan rigiditas muskuler dan hipertermia melalui mekanisme perbaikan keseimbangan dopaminergik.²⁶ Efektivitas amantadine dalam penanganan SNM telah dibuktikan secara jelas. Lebih dari 50% klinisi melaporkan amantadine bermanfaat dalam kesembuhan SNM dan sekitar 63% melaporkan perbaikan SNM ketika amantadine digunakan sebagai monoterapi.⁵⁰

Amantadine disebut sebagai agen agonis dopamin karena bekerja sebagai antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate yang menyebabkan pelepasan dopamin endogen.⁵ Amantadine bekerja melalui mekanisme pre-sinaptik dan menghambat inhibisi dopaminergik oleh agen neuroleptik.² Dosis amantadine yang digunakan adalah 200-400 mg/hari diberikan per oral dalam dosis terbagi.⁵

Bromokriptin digunakan sebagai monoterapi pada setengah jumlah pasien dalam laporan tersebut. Klinisi 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.⁵⁰

Bromokriptin bekerja melalui aktivasi reseptor *post*-sinaptik secara langsung dan menurunkan inhibisi dopamin sentral.^{18,51} Bromokriptin juga menstimulasi kelenjar hipofisis untuk membalikkan respons hipertermia akibat blokade dopamin.²

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.⁵ Penurunan mortalitas SNM pada pemberian bromokriptin sebesar 21% menjadi 8% dan pemberian amantadine sebesar 21% menjadi 6%.⁵⁰

Levodopa digunakan dalam beberapa kasus SNM dan dilaporkan efektif pada hampir setengah jumlah kasus

SNM.⁵⁰ Perbaikan SNM dapat terjadi pada penggunaan levodopa bahkan setelah kegagalan terapi dengan dantrolene.⁵² Obat dopaminergik untuk terapi parkinson seperti tolcapone, pramipexole, ropinirole dan pergolide perlu diteliti lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas terhadap SNM. Obat tersebut dapat bermanfaat dalam penanganan SNM tetapi sebaliknya, penghentian mendadak dapat menyebabkan perkembangan sindrom seperti SNM.⁵

Penggunaan antikolinergik dalam perkembangannya tidak direkomendasi. Pasien SNM dengan temperatur badan yang tinggi akan mengalami perspirasi sebagai mekanisme tubuh untuk menurunkan temperatur. Proses tersebut dapat dihambat oleh antikolinergik sehingga menyebabkan gangguan termoregulasi.^{2,5}

Penggunaan antipiretik seperti paracetamol dalam kejadian SNM masih kontroversi. Penggunaan antipiretik tidak diindikasikan dalam penanganan hipertermia akibat SNM.^{7,8} Mekanisme produksi panas dalam SNM disebabkan rigiditas muskuler akibat hipodopaminergik dan tidak berespons terhadap intervensi antipiretik.⁷

Penggunaan obat antipiretik seperti parasetamol masih kontroversi karena hipertemia pada SNM tidak dimediasi oleh sintesis prostaglandin. Hipertermia yang tidak berespons pada SNM perlu diberikan relaksasi otot non-depolarisasi untuk menghilangkan produksi panas akibat kontraksi otot.⁸

Peningkatan temperatur pada SNM terjadi akibat mekanisme gangguan pelepasan panas sentral oleh induksi antipsikotik bersamaan dengan produksi panas berlebihan akibat hipermetabolisme perifer dan rigiditas otot skeletal. Agen relaksasi otot dapat membantu dalam mengurangi produksi panas oleh otot.⁵

Dantrolene sebagai inhibitor kontraksi dan produksi panas oleh otot telah digunakan untuk penanganan kondisi hipertermia dan kelainan hipermetabolik lainnya. Mekanisme kerja dantrolene belum diketahui secara jelas, tetapi secara efektif mengurangi pembentukan panas endogen dengan berbagai etiologi. Pasien SNM dengan temperatur di atas 40°C disertai rigiditas dan rhandomiolisis adalah kandidat terbaik untuk pemberian dantrolene.⁵

Dantrolene telah digunakan dalam lebih dari 100 kasus SNM dan merupakan satu-satunya obat yang digunakan dalam 50% kasus tersebut. Klinisi melaporkan bahwa 81% kasus SNM sembuh dengan pemberian dantrolene.⁵⁰ Perbaikan klinis dan relaksasi otot mulai terjadi dalam hitungan menit sejak pemberian dantrolene dan respons nyata terjadi dalam beberapa jam. Dantrolene mengurangi mortalitas hampir dari setengah jumlah kasus secara signifikan dibandingkan perawatan suportif, baik digunakan sendiri atau kombinasi.⁵³

Dantrolene diberikan dengan dosis inisial sebesar 1,0-2,5 mg/kg secara intravena. Kondisi asidosis, rigiditas dan temperatur apabila sudah membaik, dapat dilanjutkan 1,0 mg/kg setiap 6 jam selama 48 jam. Apabila pasien tidak mengalami asidosis dan tampak lemah, dantrolene dapat diberikan 1,0 mg/kg setiap 12 jam.⁵ Standar pemberian dantrolene pada SNM adalah 1 mg/kg/hari diberikan selama 8 hari secara intravena. Dantrolene dapat diberikan secara oral selama 1 minggu atau lebih mengikuti respons terhadap terapi intravena.⁵⁴

Dantrolene diberikan secara intravena (2-3 mg/kg) atau secara oral (100-400 mg/hari) dalam dosis terbagi untuk membantu mengurangi rigiditas otot sehingga temperatur badan dan konsumsi oksigen dapat kembali normal dalam 48 jam. Klinisi harus memperhatikan kelemahan otot berlebihan, efusi pleura, pneumonitis, pericarditis, hepatitis, mual dan penurunan tekanan darah selama pemberian dantrolene.⁸

Tabel 9. Pedoman penanganan SNM^{2,26}

Penghentian obat neuroleptik
Manajemen jalan napas
Intubasi awal untuk melindungi jalan napas, oksigenasi adekuat, ventilasi dan <i>continuous pulse oxymetry</i>
Manajemen sirkulasi
Observasi cardiac berkelanjutan, resusitasi cairan dan pengawasan hemodinamik
Manajemen suhu tubuh
Penggunaan <i>cooling blankets, ice packs</i>
Skrining infeksi
Head CT <i>scan</i> , rontgen dada, analisis LCS, kultur darah dan urin
Skrining toksikologi
Perawatan unit intensif (ICU)
Pemberian agen farmakologis :
Amantadine : 100 mg 2x/hari secara oral
Bromocriptine : 5 mg dosis inisial kemudian 2.5-10 mg 3x/hari secara oral
Dantrolene : 2-3 mg/kg intravena tiap 6 jam (maksimal 10 mg/kg/24jam)
Benzodiazepin : lorazepam 1-2 mg intramuskuler atau intravena
Hindari agen antikolinergik

Respons klinis yang tertunda dan tidak tercapai dalam beberapa hari setelah pemberian farmakoterapi dapat dipertimbangkan untuk pemberian tindakan *electroconvulsive therapy* (ECT).⁵ Mekanisme kerja ECT pada SNM melalui peningkatan sintesis dan pelepasan dopamin.⁵⁵ Efektivitas ECT terutama dalam penanganan fase akut SNM dan komplikasi katatonik dan parkinsonim yang menyertai SNM.^{56,57}

Rerata waktu respons klinis setelah tindakan ECT adalah 1,46±2,38 hari pada episode SNM, sebagian besar pasien menunjukkan respons dalam 72 jam.⁵⁸ Rerata waktu kesembuhan sekitar 6 hari pada pasien SNM disertai gejala psikotik yang mendapatkan

tindakan ECT.⁵⁹ Pemberian tindakan ECT menunjukkan kesembuhan total pada 63% pasien dan kesembuhan parsial pada 28% pasien.⁶⁰

Electroconvulsive therapy dapat dipertimbangkan pada pasien SNM yang tidak responsif terhadap terapi farmakologis dan perawatan suportif. Perbaikan klinis dan penurunan mortalitas terjadi pada pasien SNM yang mendapat tindakan ECT.⁸ Mekanisme kerja ECT diketahui melalui peningkatan pelepasan dopamin pada sistem saraf pusat.⁷

Tindakan ECT dapat memperbaiki tanda dan gejala SNM seperti hipertermia, diaforesis dan tingkat kesadaran melalui fasilitasi aktivitas dopamin otak.⁶¹ Indikasi tindakan ECT adalah SNM berat dan refrakter terhadap terapi medis >48 jam.⁶²

Pasien tetap membutuhkan terapi obat neuroleptik untuk penanganan kelainan psikotik setelah sembuh dari SNM.¹⁵ Rekurensi SNM dilaporkan sebesar 50% pada pasien yang diterapi kembali dengan obat neuroleptik. Obat dengan dosis rendah diperlukan untuk memulai pemberian obat neuroleptik.⁴²

Rekurensi gejala SNM akan meningkat 2 kali lipat bila diberikan kembali dalam 5 hari setelah kesembuhan SNM.⁶³ Pemberian kembali obat neuroleptik sebelum 2 minggu kesembuhan SNM meningkatkan risiko rekurensi.⁶⁴

Modifikasi terapi untuk mengurangi risiko rekurensi SNM diperlukan apabila penanganan kelainan psikotik tersebut masih memerlukan penggunaan obat neuroleptik.⁵¹ Periode *wash out* minimal 2 minggu diperlukan dari waktu kesembuhan total SNM sampai pemberian kembali antagonis dopamin.^{51,65} Faktor risiko SNM harus dikurangi sebelum terapi obat neuroleptik diberikan kembali. Kelainan medis yang menyertai harus ditangani secara optimal dan dehidrasi harus dikoreksi terlebih dahulu. Gejala agitasi sebaiknya dikontrol dengan dosis rendah benzodiazepin. Pemberian agen injeksi neuroleptik parenteral sebaiknya dihindari. Hidrasi adekuat, nutrisi yang cukup dan olah raga rutin direkomendasikan untuk prevensi rekurensi SNM.⁶⁶ Pemberian kembali terapi neuroleptik harus disertai *informed consent* dan pengawasan klinis ketat dengan agen dosis rendah dan potensiasi rendah diikuti titrasi perlahan-lahan sampai mencapai efektivitas penuh.⁶⁵ Target terapi adalah mendapatkan dosis obat neuroleptik terendah yang dapat mengontrol gejala psikotik.⁶⁷

Individu pasca SNM yang mendapat kembali terapi obat neuroleptik harus diawasi secara ketat terhadap tanda dan gejala awal SNM. Terapi SNM yang cepat dan tepat harus dimulai kembali diikuti penghentian terapi neuroleptik apabila didapatkan tanda dan gejala awal SNM.²

Tabel 10. Pedoman remedikasi obat neuroleptik⁴

- Tunggu sekurang-kurangnya 2 minggu sebelum memulai terapi
- Gunakan obat potensiasi rendah dibandingkan obat potensiasi tinggi
- Mulai dengan dosis rendah dan titrasi naik secara perlahan
- Hindari penggunaan bersama lithium
- Hindari dehidrasi
- Awasi tanda dan gejala SNM

Sebagian besar episode SNM akan membaik dalam waktu 2 minggu dan rerata waktu kesembuhan sekitar 7-11 hari.^{67,68} Sebagian besar pasien sembuh tanpa *sequele* neurologis kecuali didapatkan hipoksia berat atau hipertermia lama selama episode SNM. Severitas penyakit dan komplikasi medis yang muncul adalah prediktor kuat terhadap kejadian mortalitas.⁴

RINGKASAN

Sindrom neuroleptik maligna adalah kegawatan neurologis gangguan gerak yang terjadi akibat komplikasi penggunaan obat neuroleptik, obat penghambat dopamin atau deplesi dopamin dan penghentian mendadak obat agonis dopamin.

Pengenalan dan diagnosis awal adalah kunci keberhasilan penanganan SNM. *Onset* awal SNM ditandai rigiditas otot, hipertermia, disfungsi otonom, gejala ekstrapiramidal dan perubahan status mental. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan konsensus Internasional telah disepakati bersama sebagai standar diagnosis SNM.

Penanganan SNM terdiri atas pengenalan awal, penghentian segera obat pencetus, manajemen keseimbangan cairan, penurunan hipertermia, manajemen farmakoterapi dan observasi komplikasi yang timbul. Manajemen farmakoterapi SNM meliputi pemberian benzodiazepin, agonis dopamin, dan dantrolene. Terapi spesifik harus dipilih berdasarkan karakteristik, *severity* serta durasi tanda dan gejala SNM.

Pengenalan awal mengenai tanda dan gejala SNM serta penanganan awal yang cepat dan tepat oleh klinisi serta perawatan fase kritis yang lebih baik dari sebelumnya telah menurunkan angka morbiditas dan mortalitas SNM secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsukada K, Azuhata H, Yonekura H, Haraguchi M, Katoh H, Kimura H, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with colon-cancer. *Clinical Medicine Oncology*. 2007;1:7-9.
2. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review. *Hospital Physician*. 2002;3:58-63.
3. Weiner WJ, Shulman LM. *Emergent and Urgent Neurology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

4. Bhandari G. Neuroleptic Malignant Syndrome in Medicine Update 2013. India: The Association of Physicians of India; 2013.
5. Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A. Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. 2nd Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Neuroleptic Malignant Syndrome. 2007. Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/neuroleptic_syndrome/neuroleptic_syndrome.htm
7. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Quarterly*. 2001;72:325-336.
8. Waldorf S. Update for nurse anesthetists, Neuroleptic Malignant Syndrome. *AANA Journal*. 2003;71:389-394.
9. Addonizio G, Susman VL. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Clinical Approach. St. Louis, MO: Mosby; 1991.
10. Arnath J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic Malignant Syndrome and Atypical Antipsychotic Drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(4):464-470.
11. Khan M, Farver D. Recognition, assessment, and management of neuroleptic malignant syndrome. *S D J Med*. 2000;53:395-400.
12. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*. 1998;44:748-754.
13. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1156-1158.
14. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Hata S. Incidence of "typical cases" and "incomplete cases" of neuroleptic malignant syndrome and their epidemiological study. *Japanese Journal of Psychiatry*. 1994;48:789-799.
15. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993;77:185-202.
16. Yamawaki S, Yano E, Uchitomi Y. Analysis of 497 cases of neuroleptic malignant syndrome in Japan. *Hiroshima Journal of Anesthesia*. 1990;26:35-44.
17. Totten VY, Hirschenstein E, Hew P. Neuroleptic malignant syndrome presenting without initial fever: a case report. *J Emerg Med*. 1994;12:43-7.
18. Lev R, Clark RF. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 1994;12:49-55.
19. Heyland D, Sauve M. Neuroleptic malignant syndrome without the use of neuroleptics. *CMAJ*. 1991;145:817-819.
20. Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Crit Care Clin*. 1997;13:785-808.
21. Koehler PJ, Mirandolle JF. Neuroleptic malignant-like syndrome and lithium. *Lancet*. 1988;2:1499-1500.
22. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1137-1145.
23. Çamsarı UM. Neuroleptic Malignant Syndrome. USA: Department of Psychiatry, University of Maryland; 2011.
24. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(2):169-180.
25. Koch M, Chandragiri S, Rizvi S. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome. *Compr Psychiatry*. 2000;41(1):73-75.
26. Hammergren DJ. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers. Master Report. USA: College of Nursing, The University of Arizona; 2006.
27. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:25-29.
28. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. Washington DC: American Psychiatric Press; 1989.
29. Lee JWY. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44:499-507.
30. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet*. 1991;338:149-151.
31. Rosebush PI, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989;146:717-725.
32. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1227-1233.
33. Adityanjee, Singh S, Singh G. Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry*. 1988;153:107-111.
34. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic issues. *Psychiatric Annals*. 1991;21:130-147.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
36. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoss F, Francis A, et al. Neuroleptic malignant syndrome diagnosis: an international consensus study using the delphi technique. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1222-1228.
37. Deng MZ, Chen GQ, Phillips MR. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9, 792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1149-1155.
38. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome: are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991;159:709-712.
39. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989;149:1927-1931.
40. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1980;41:79-83.
41. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:18-25.
42. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome; agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73:337-347.
43. Martin ML, Lucid EJ, Walker RW. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med*. 1985;14:354-358.
44. Mueller PS. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*. 1985;26:654-662.
45. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*. 1987;22:1004-1020.
46. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 2000;30:325-331.
47. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry*. 1996;39:1-4.
48. Francis A, Chondragivi S, Rizvi S. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectrums*. 2000;5:54-57.
49. Fricchione G, Bush G, Fozdar M. Recognition and treatment of the catatonic syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*. 1997;12:135-147.
50. Sakkas P, Davis JM, Hua J. Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 1991;21:157-164.
51. Persing JS. Neuroleptic malignant syndrome: an overview. *S D J Med*. 1994;47:51-55.

52. Nisijima K, Noguti M, Ishiguro T. Intravenous injection of levodopa is more effective than dantrolene as therapy for neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1997;41:913-914.
53. Henderson A, Longdon P. Fulminant metoclopramide induced neuroleptic malignant syndrome rapidly responsive to dantrolene. *Aust N Z J Med*. 1993;21:742-743.
54. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsunra S. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52:433-438.
55. Kellner CH, Beale MD, Pritchett JT. Electroconvulsive therapy and Parkinson's disease: the case for further study. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30:495-500.
56. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*. 1991;7:111-120.
57. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR. Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome: case report and review. *Convulsive Therapy*. 1990;6:239-247.
58. Scheftner WA, Shulman RB. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*. 1992;8:267-279.
59. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT*. 1999;15:158-163.
60. Troller JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33:650-659.
61. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;75(3):237-239.
62. Caroff SN, Mann SC, Keck PE. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44(6):378-381.
63. Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1988;22:475-480.
64. Susman VL, Addonizio G. 1988. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176:234-241.
65. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issue for the medical consultant. *Med Clin North Am*. 1993;77(2):477-492.
66. Velamoor VR. Neuroleptic Malignant Syndrome: Recognition, Prevention and Management. *Drug Safety*. 1998;19:73-82.
67. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: care report and discussion. *CMAJ*. 2003;169(5):439-442.
68. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome-a case review. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(4):301-309.