

# **SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**



**SILVIA NUR HAMIDAH**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK  
SURABAYA**

**2016**



# **SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM**  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

**SILVIA NUR HAMIDAH**

**NIM. 051211131169**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK  
SURABAYA**

**2016**

## LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *digital library* Perpustakaan Universitas Airlangga, atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 2 September 2016



**Silvia Nur Hamidah**  
NIM: 051211131169

**LEMBAR PERNYATAAN BUKAN HASIL  
PLAGIARISME**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Silvia Nur Hamidah

NIM : 051211131169

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil dari plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh. Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 2 September 2016



**Silvia Nur Hamidah**  
NIM: 051211131169

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM**  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2016

Oleh:

**SILVIA NUR HAMIDAH**  
NIM. 051211131169

Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama

  
Wenny Putri Nilamsari, S.Farm., Sp.FRS., Apt  
NIP. 198401262008012003

Pembimbing Serta 1

  
Hidayati, dr., Sp.S  
NIP. 197809242006042001

Pembimbing Serta 2

  
Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Klin.Farm., Apt  
NIP. 198510182008122002

**Lembar Pengesahan**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM**  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

**SKRIPSI**

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

**2016**

**Oleh:**

**SILVIA NUR HAMIDAH  
NIM. 051211131169**

**Disetujui Oleh:**

**Pembimbing Utama**



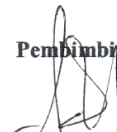
**Wenny Putri Nilamsari, S.Farm., Sp.FRS., Apt**  
**NIP. 198401262008012003**

**Pembimbing Serta 1**



**Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S**  
**NIP. 197809242006042001**

**Pembimbing Serta 2**



**Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Klin.Farm., Apt**  
**NIP. 198510182008122002**

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan karuniaNya, skripsi dengan judul “Studi Penggunaan Antiparkinsonian pada Pasien Parkinsonism” dapat diselesaikan. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ibu Wenny Putri Nilamsari, S.Farm., Sp.FRS., Apt selaku pembimbing utama, Ibu Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S, dan Ibu Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Klin.Farm., Apt selaku pembimbing serta atas bimbingannya, skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MH., Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan program Sarjana.
3. Ibu Dr. Umi Athiyah, MS., Apt selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Apt atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
4. Kepala Instalasi Rawat Jalan, Kepala URJ Saraf, dan Kepala URJ Geriatri atas izin yang telah diberikan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian di IRJ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
5. Kedua dosen penguji skripsi ini, Ibu Dr. Aniek Setya Budiatin, M.Si., Apt. dan Bapak Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt atas kritik dan saran yang diberikan untuk perbaikan skripsi ini.
6. Orang tua penulis, Ibu Siti Masruroh dan Bapak Abdul Hamid, serta kedua adik penulis, Miftakhul Lailiyah dan Sovia Azzahra atas perhatian dan semangat yang diberikan kepada penulis
7. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Keluarga besar Amoksilin Fakultas Farmasi Angkatan 2012, terutama teman yang telah menemani penulis menimba ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Semoga Allah SWT memberikan berkahNya kepada kita semua. Kritik dan saran membangun senantiasa penulis nantikan guna memperbaiki skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 2 September 2016

Penulis



**RINGKASAN****STUDI PENGGUNAAN ANTIPARKINSONIAN  
PADA PASIEN PARKINSONISM  
(Penelitian dilakukan di Unit Rawat Jalan Saraf dan Geriatri  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

SILVIA NUR HAMIDAH

Parkinsonism adalah sindrom yang ditandai dengan *bradykinesia* atau *akinesia*, tremor pada saat istirahat, *rigidity*, serta hilangnya reflek postural akibat penurunan kadar dopamin dengan berbagai macam penyebab. Penyakit Parkinson (PP) merupakan bagian dari parkinsonism yang paling banyak diderita. Walaupun saat ini belum ada terapi yang dapat menyembuhkan parkinsonism, ada beberapa terapi yang bertujuan untuk mengontrol gejala parkinsonism dan meningkatkan kualitas hidup penderitanya. Pemilihan terapi farmakologi didasarkan pada usia dan gejala spesifik yang dialami pasien. Obat yang digunakan dalam terapi parkinsonism antara lain levodopa, DA agonis, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor, *amantadine*, dan antikolinergik. Menurut beberapa penelitian, terdapat sejumlah pasien parkinsonism pengguna antiparkinsonian yang mengalami permasalahan terkait dengan obat antiparkinsonian. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji penggunaan antiparkinsonian yang meliputi jenis, kombinasi, dan regimentasi dosisnya, serta mengidentifikasi dan menganalisis adanya permasalahan terkait penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif, selanjutnya dianalisis secara deskriptif. Data diambil secara *nonrandom sampling* dengan metode *purposive sampling* pada periode 15 Maret sampai 31 Mei 2016 di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memiliki data rekam medik, meliputi identitas, data terapi antiparkinsonian yang diterima, serta regimentasi dosisnya.

Berdasarkan hasil penelitian pada 105 pasien parkinsonism, didapatkan karakteristik umum pasien parkinsonism yang terbanyak adalah laki - laki ( $n = 64$ ; 60,95%), berusia  $\geq 60$  tahun ( $n = 76$ ; 72,38%),

menderita parkinsonism primer berupa PP (n = 76; 72,38%), *underlying disease* tidak diketahui (n = 83; 79,05%), serta empat komorbid yang paling banyak diderita adalah hipertensi (n = 29; 27,62%), *senility* (n = 15; 14,29%), diabetes mellitus (n = 11; 10,48%), dan osteoarthritis (n = 9; 8,57%). Antiparkinsonian yang paling banyak diberikan kepada pasien parkinsonism berusia <60 tahun adalah kombinasi tiga antiparkinsonian, yaitu antikolinergik-DA agonis-levodopa (n = 10; 22,73%), sedangkan pasien parkinsonism yang berusia ≥60 tahun paling banyak mendapatkan kombinasi dua antiparkinsonian, yaitu levodopa-DA agonis (n = 30; 28,57%), dengan regimen dosis harian triheksifenidil 1-6 mg, L-Dopa/PPDI 100/25-400/100 mg, *pramipexole* 0,125-1,5 mg, sedangkan *ropinirole* 2-4 mg. *Drug Related Problem* (DRP) yang terjadi meliputi dugaan efek samping obat aktual dan interaksi obat potensial.

Respon terapi berdasarkan membaik atau berkurangnya frekuensi munculnya gejala parkinsonian sebagian besar telah tercapai. Namun, data tersebut hanya tercatat pada beberapa pasien, sehingga data respon terapi tidak seluruhnya dapat dianalisis. Oleh karena itu, disarankan pencatatan data rekam medik pasien dilakukan secara lebih lengkap, sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk evaluasi dan meningkatkan pelayanan rumah sakit. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode prospektif, dimana dengan metode ini diharapkan didapatkan data mengenai respon terapi yang lebih representatif.

**ABSTRACT****DRUG UTILIZATION STUDY OF ANTIPARKINSONIAN  
IN PARKINSONISM PATIENT**

(Studied in Outpatient Units of Nerve and Geriatrics  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya)

SILVIA NUR HAMIDAH

Parkinsonism is a symptom complex used to describe the motor features of Parkinson's disease and related syndrome, which include bradykinesia, rigidity, resting tremor, and posture instability. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease worldwide. Numerous pharmacologic medications are available to treat PD, including amantadine, anticholinergic agents, dopamine agonists, levodopa, and monoamine oxidase type B inhibitors. The aim of this study was to identify the pattern of antiparkinsonian drug use and the possibility of drug related problems (DRPs) in parkinsonism patient. This was a retrospective with nonrandom sampling technique study of all parkinsonism patient, who were receiving antiparkinsonian medication in the period of January 1<sup>st</sup> to December 31<sup>th</sup> 2015. The data of patient identity, prescribed antiparkinsonian, and its regimentation were analysed using descriptive. The results of observational study on 105 patients show that the general characteristic of the parkinsonism patients was male ( $n = 64$ ; 60,95%), age  $\geq 60$  years old ( $n = 76$ ; 72,38%), PD type of classification ( $n = 76$ ; 72,38%), unknown underlying disease ( $n = 83$ ; 79,05%), while the most common komorbid was hypertension ( $n = 29$ ; 27,62%). Majority of  $<60$  years old patients received three combination antiparkinsonian drugs, which were anticholinergic-DA agonis-levodopa ( $n = 10$ ; 22,73%), while  $\geq 60$  years old patients received two combination antiparkinsonian drugs, which were DA agonis-levodopa ( $n = 30$ ; 28,57%). The dosage of antiparkinsonian depends on the individual respons. DRPs found in this study were potential adverse drug reactions (ADRs) ( $n = 28$ ) and drug interactions ( $n = 156$ ).

**Keywords:** Parkinsonism, Parkinson's disease, Drug utilization study, Drug related problems, Antiparkinsonian

**DAFTAR ISI**

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	vii
RINGKASAN .....	viii
<i>ABSTRACT</i> .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.3.1 Tujuan Umum .....	9
1.3.2 Tujuan Khusus.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Tinjauan tentang Neuromelanin .....	10
2.2 Tinjauan tentang Parkinsonism .....	11
2.2.1 Definisi.....	11
2.2.2 Klasifikasi .....	12
2.2.3 Etiologi.....	13
2.2.4 Diagnosis .....	14
2.2.5 Patofisiologi.....	16
2.2.6 Presentasi Klinik .....	18

2.3 Terapi Parkinsonism .....	19
2.3.1 Terapi Gaya Hidup, Nutrisi, serta Latihan Fisik .....	20
2.3.2 Terapi Pembedahan .....	20
2.3.3 Terapi Farmakologi .....	23
2.3.3.1 Antikolinergik .....	27
2.3.3.2 <i>Amantadine</i> .....	29
2.3.3.3 Levodopa .....	31
2.3.3.4 <i>Monoamine Oxidase B Inhibitor</i> .....	35
2.3.3.5 <i>Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor</i> .....	39
2.3.3.6 Dopamin Agonis .....	43
2.4 Tinjauan tentang <i>Drug Utilization Study</i> .....	53
2.4.1 Definisi .....	53
2.2.2 Tujuan .....	54
2.5 Tinjauan tentang <i>Drug Related Problem</i> .....	54
2.5.1 Definisi .....	54
2.5.2 Klasifikasi .....	55
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>56</b>
3.1 Kerangka Konseptual .....	56
3.2 Uraian Kerangka Konseptual .....	57
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>58</b>
4.1 Jenis Penelitian .....	58
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	58
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	58
4.3.1 Populasi .....	58
4.3.2 Sampel .....	58
4.3.3 Kriteria Inklusi .....	58
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel .....	59
4.4 Instrumen Penelitian .....	59

4.5 Definisi Operasional dan Istilah dalam Penelitian.....	59
4.6 Cara Pengumpulan Data .....	60
4.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	60
4.8 Kerangka Operasional .....	61
BAB V HASIL PENELITIAN.....	62
5.1 Data Demografi Pasien.....	62
5.1.1 Jenis Kelamin.....	62
5.1.2 Usia .....	63
5.2 Klasifikasi Parkinsonism .....	64
5.3 <i>Underlying Disease</i> .....	65
5.4 Komorbid.....	66
5.5 Profil Penggunaan Antiparkinsonian .....	67
5.5.1 Antiparkinsonian Tunggal.....	67
5.5.2 Kombinasi Dua Antiparkinsonian.....	69
5.5.3 Kombinasi Tiga Antiparkinsonian .....	71
5.5.4 Kombinasi Empat Antiparkinsonian .....	74
5.5.5 Kombinasi Lima Antiparkinsonian .....	75
5.5.6 Pola Penggantian Antiparkinsonian .....	76
5.6 <i>Drug Related Problem</i> .....	77
5.6.1 Dugaan Efek Samping Aktual Obat Antiparkinsonian ....	77
5.6.2 Interaksi Potensial Obat Antiparkinsonian.....	78
BAB VI PEMBAHASAN.....	81
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	97
7.1 Kesimpulan.....	97
7.2 Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA .....	99
LAMPIRAN.....	109

## DAFTAR TABEL

	Halaman	
Tabel II.1	Regimentasi dosis <i>amantadine</i> pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal (McEvoy, 2011).....	31
Tabel II.2	Regimentasi dosis <i>pramipexole</i> (McEvoy, 2011).....	47
Tabel II.3	Regimentasi dosis <i>pramipexole</i> pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal (McEvoy, 2011).....	48
Tabel II.4	Regimentasi dosis <i>ropinirole</i> (Lacy, 2009) .....	50
Tabel II.5	Klasifikasi DRP (Cipolle, 2012).....	55
Tabel V.1	Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	69
Tabel V.2	Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	70
Tabel V.3	Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015.....	72

Tabel V.4	Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	73
Tabel V.5	Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015.....	74
Tabel V.6	Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	75
Tabel V.7	Profil penggunaan kombinasi lima antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	75
Tabel V.8	Pola penggantian antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015.....	76
Tabel V.9	Dugaan efek samping aktual obat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	77



Tabel V.10 Interaksi obat antiparkinsonian yang potensial terjadi pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	78
---	----

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambaran <i>substantia nigra</i> pada kondisi normal dan penyakit Parkinson (Campellone, 2014) .....	11
Gambar 2.2 A. Gambaran fisiologi, B. Gambaran patofisiologi penyakit Parkinson (Chen, 2014) .....	17
Gambar 2.3 Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa tremor (Connolly, 2014).....	23
Gambar 2.4 Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa <i>bradykinesia</i> (Connolly, 2014).....	24
Gambar 2.5 Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa ketidakstabilan postural (Connolly, 2014).....	25
Gambar 2.6 Algoritma terapi penyakit Parkinson yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Syamsudin, 2013).....	26
Gambar 3.1 Alur kerangka konseptual .....	56
Gambar 4.1 Alur kerangka operasional .....	61
Gambar 5.1 Distribusi berdasarkan jenis kelamin pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	62
Gambar 5.2 Distribusi berdasarkan usia pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	63

Gambar 5.3	Klasifikasi parkinsonism pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	64
Gambar 5.4	<i>Underlying disease</i> pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	65
Gambar 5.5	Komorbid pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	66
Gambar 5.6	Pola penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	67
Gambar 5.7	Pola penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 .....	68

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1 <i>Scan</i> Sertifikat Kelaikan Etik.....	109
Lampiran 2 Tabel Induk.....	110

**DAFTAR SINGKATAN**

ADL	: <i>activity daily living</i>
ALS	: <i>amyotropic lateral schlerosis</i>
ASI	: air susu ibu
AUC	: <i>area under curve</i>
BG	: basal ganglia
BMI	: <i>body mass index</i>
Clcr	: <i>creatinine clearance</i>
CMDG	: <i>Cochrane Movement Disorders Group</i>
COMT	: <i>catechol-o-methyltransferase</i>
COMTI	: <i>catechol-o-methyltransferase inhibitor</i>
CR	: <i>controlled release</i>
CT-scan	: <i>computerized tomography scanner</i>
DA	: dopamin
DBS	: <i>deep brain stimulation</i>
DDC	: <i>dopa decarboxylase</i>
DOA	: <i>duration of action</i>
DOPAC	: <i>dihydroxyphenylacetic acid</i>
DRP	: <i>drug related problem</i>
DUS	: <i>drug utilization study</i>
D <sub>1</sub>	: dopamin tipe 1
D <sub>2</sub>	: dopamin tipe 2
D <sub>3</sub>	: dopamin subtype 3
D <sub>4</sub>	: dopamin subtype 4
D <sub>5</sub>	: dopamin subtype 5
EIF4G1	: <i>eukaryotic translation initiation factor 4 gamma1</i>
ER	: <i>extended release</i>

ESO	: efek samping obat
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	: <i>γ-aminobutyric acid</i>
GBA	: <i>glucocerebrosidase</i>
GPe	: globus pallidus segmen eksternal
GPI	: globus pallidus segmen internal
HCl	: <i>hydrochloride</i> (hidroklorida)
HVA	: <i>homovanilic acid</i> (asam homovanilat)
ICD	: <i>impulse control disease</i>
IV	: intravaskular
L-AAD	: <i>L-amino acid decarboxylase</i>
L-Dopa	: levodopa
LPD	: lembar pengumpulan data
LRRK2	: <i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
MAO	: <i>monoamine oxidase</i>
MAO-B	: <i>monoamine oxidase B</i>
MAO-BI	: <i>monoamine oxidase B inhibitor</i>
mg	: miligram
mL	: mililiter
MPP <sup>+</sup>	: <i>methylphenylpyridine</i>
MPTP	: <i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropyridine</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
NINDS	: <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NM	: neuromelanin
NMS	: <i>neuroleptic malignant syndrome</i>
NMDA	: N-metil-D-aspartat
ODT	: <i>orally disintegrating tablet</i>

OOA	: <i>onset of action</i>
OR	: olahraga
PD	: Parkinson's disease
PP	: penyakit Parkinson
PDDI	: <i>peripheral dopa decarboxylase inhibitor</i>
PINK1	: <i>pten-induced putative kinase 1</i>
QOL	: <i>quality of life</i>
REM	: <i>rapid eye movement</i>
RM	: rekam medik
RR	: <i>respiration rate</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SN	: <i>substantia nigra</i>
SNe	: <i>substantia nigra pars compacta</i>
SNCA	: <i><math>\alpha</math>-synuclein</i>
SNr	: <i>substantia nigra pars reticulata</i>
SNRIs	: <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i>
SOD2	: <i>superoxide dismutase 2</i>
SSRIs	: <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>
STN	: <i>subthalamic nucleus</i>
THD	: triheksifenidil
URJ	: Unit Rawat Jalan
VA	: ventroanterior
VL	: ventrolateral
VPS35	: <i>vacuolar protein sorting 35 homolog</i>
3-OMD	: 3-o-metildopa
5-HT	: 5-hidroksitriptamin

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Parkinsonism adalah suatu sindrom yang gejala utamanya adalah tremor pada waktu istirahat, *rigidity* (kekakuan), *bradykinesia* atau *akinesia* (melambatnya gerakan), dan instabilitas postural (Syamsudin, 2013). Penyakit Parkinson (PP) merupakan bagian dari parkinsonism yang paling banyak diderita. Dari 41 penderita parkinsonism, 15 penderita diantaranya dengan diagnosis PP (36,6%), 13 penderita dengan diagnosis parkinsonism karena obat (31,7%), 7 penderita dengan diagnosis parkinsonism vaskular (17,1%), 4 penderita dengan parkinsonism yang diasosiasikan dengan gejala (9,8%), dan 2 penderita dengan parkinsonism yang tidak spesifik (4,9%) (Seijo-Martinez, 2011).

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif kronik progresif yang ditandai dengan hilangnya sel saraf (neuron) dopaminergik pada bagian *substantia nigra* (SN). Neuron tersebut bertugas untuk memproduksi dopamin (DA), sebuah neurotransmitter yang bertanggungjawab untuk memulai perjalanan pesan yang mengkoordinasi pergerakan otot yang normal (Patel, 2014). Pasien PP diestimasikan mengalami kehilangan neuron dopaminergik pada SN hingga 60-80%, menyebabkan timbulnya gejala parkinsonism (NINDS, 2015). Di bawah pengamatan mikroskop, saat terjadi kerusakan dan kematian neuron pada SN, terdapat inklusi sitoplasmik eosinofilik yang disebut dengan badan *Lewy*. Adanya badan *Lewy*, yang kemudian dipertimbangkan menjadi karakteristik dari PP, membuat penyakit ini sering disebut dengan penyakit badan *Lewy*, Parkinsonism badan *Lewy*, atau PP badan *Lewy* (Mark, 2010). Namun dalam penelitian selanjutnya,



tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara hilangnya neuron dan munculnya badan *Lewy* pada SN penderita PP (Iacono, 2015).

Insiden parkinsonism pada penderita usia 65-84 tahun sebesar 395/100.000 orang/tahun, sedangkan insiden PP pada penderita usia 65-84 tahun sebesar 210/100.000 orang/tahun (Taylor, 2006). Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif kedua terbanyak diderita setelah penyakit Alzheimer. Penyakit Parkinson diperkirakan diderita oleh 876.665 penduduk Indonesia dari total jumlah penduduk sebesar 238.452.952 (Noviani, 2010). Penyakit ini diestimasikan diderita oleh sekitar 1,5% dari populasi dunia yang berusia lebih dari 65 tahun (Blesa, 2014). Estimasi prevalensi dan insiden PP dapat bervariasi tergantung pada metodologi yang digunakan (de Lau, 2006). Prevalensi PP tercatat berada dalam rentang 15-12.500/100.000 orang/tahun dan insidennya berada dalam rentang 15-328/100.000 orang/tahun (Chen, 2010). Prevalensi PP meningkat seiring dengan bertambahnya usia, baik pada pria maupun wanita (Pringsheim, 2014). Penyakit Parkinson lebih banyak diderita pria daripada wanita, dengan rasio 3:2 (Syamsudin, 2013).

Ketidaknormalan kontrol motorik pada pasien PP disebabkan oleh neuron dopaminergik yang hilang pada basal ganglia (Patel, 2015). Basal ganglia (BG) membentuk empat subkortikal nuklei utama, yaitu striatum (putamen dan nukleus kaudatus), globus pallidus (segmen internal dan eksternal), *subthalamic nucleus* (STN), dan SN (*pars compacta* dan *pars reticulata*). Nuklei tersebut berperan dalam kontrol motorik, fungsi eksekutif dan tingkah laku, serta emosi (Lanciego, 2012). Dopamin yang dilepas dari ujung saraf nigostriatum akan disalurkan ke globus pallidus segmen internal (GPi) dan *substantia nigra pars reticulata* (SNr) melalui dua jalur, yaitu jalur langsung melalui reseptor DA tipe 1 (D<sub>1</sub>) yang bersifat eksikatorik dan jalur tidak langsung melalui

reseptor DA tipe 2 (D<sub>2</sub>) yang bersifat inhibitorik. Terjadinya neurodegenerasi pada SN menyebabkan peningkatan aktivitas pada reseptor D<sub>1</sub>, sebaliknya aktivitas pada reseptor D<sub>2</sub> menurun. Akibatnya, terjadi penekanan pada aktivitas thalamus, sehingga memicu terjadinya penurunan aktivasi korteks dan selanjutnya menyebabkan penurunan aktivitas motorik (Hendrik, 2013).

Semua penderita PP selalu menderita parkinsonism (sindrom parkinsonian), namun tidak semua penderita parkinsonism akan menderita PP. Langkah pertama diagnosis PP secara klinis adalah dengan diagnosis parkinsonism, yaitu ditemukannya gejala motorik berupa *bradykinesia* atau *akinesia* (kelambatan dalam pergerakan), tremor pada saat istirahat, *rigidity* (kekakuan dalam pergerakan), atau hilangnya refleks postural (Hendrik, 2013). Diagnosis terutama didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan. Namun demikian, diagnosis dapat ditunjang dengan pemeriksaan otak melalui *CT-scan* dan *MRI* (Ikawati, 2011). Tidak hanya gejala motorik, penderita juga dapat mengalami gejala nonmotorik, misalnya gangguan saat tidur (*insomnia*, tidur siang yang berlebihan, *rapid eye movement (REM) sleep behavioral disorder*), gejala otonomik dan sensorik (*konstipasi*, *hipotensi ortostatik*, *disfungsi seksual*, *diaphoresis*, *sialorrhea*, *seborrhea*, *nyeri*, *paresthesia*), gejala psikis (*depresi*, *halusinasi*, *paranoid*), dan *demensia*. Gejala lainnya adalah *mual*, *mudah kelelahan*, *penurunan berat badan*, serta *jatuh* (Nonino, 2014). Jatuh, terutama jatuh yang berulang kali, merupakan penyebab utama disabilitas pada pasien PP (Temlett, 2006). Dari 401 penderita PP, 205 penderita diantaranya mengalami jatuh (51%). Dari 205 penderita PP yang jatuh, 78% penderita mengalami jatuh sebanyak 1 kali (78%) dan sisanya mengalami jatuh sebanyak lebih dari 1 kali (Lieberman, 2014).

Walaupun saat ini belum ada terapi yang dapat menyembuhkan parkinsonism, ada beberapa terapi yang bertujuan untuk mengontrol gejala parkinsonism dan meningkatkan kualitas hidup penderita parkinsonism. Terapi farmakologi harus dimulai ketika pasien mengalami gangguan fungsional atau keadaan yang memalukan akibat gejala parkinsonism yang muncul. Gangguan tersebut dapat berbeda antar pasien. Secara umum, pasien yang mengalami gangguan fungsional memiliki kesulitan dalam melakukan hal yang penting baginya. Pemilihan terapi farmakologi didasarkan pada gejala yang dialami serta usia pasien parkinsonism (Brown, 2010).

Obat yang digunakan dalam terapi parkinsonism antara lain levodopa (L-Dopa), DA agonis, *monoamine oxidase B inhibitor* (MAO-B inhibitor), *catechol-O-methyltransferase inhibitor* (COMT inhibitor), *amantadine*, dan antikolinergik (Chen, 2010). Terapi menggunakan dopamin tidak mungkin dilakukan karena dopamin tidak menembus sawar darah otak. Sedangkan L-Dopa dapat menembus sawar darah otak, kemudian dimetabolisme oleh *Dopa Decarboxylase* (DDC) menjadi DA. L-Dopa adalah obat terpenting dan terefektif untuk merawat gejala motorik PP (Connolly, 2014). L-Dopa dapat meningkatkan kadar DA pada SN dan striatum mendekati level normal, sehingga mengurangi gejala parkinsonism. L-Dopa biasanya dikombinasi dengan obat golongan *peripheral dopa decarboxylase inhibitor* (PDDI), misal *carbidopa* atau *benserazide*, untuk mengurangi efek samping seperti mual dan hipotensi ortostatik, serta untuk meningkatkan kadar L-Dopa yang menembus sawar darah otak (Damier, 2008). Terapi harus diawali dengan dosis kecil, misal untuk *Carbidopa/L-Dopa* rute peroral 25/100 mg, sehari 3 kali 1 tablet (DeMaagd, 2015).

Sebanyak 45,6% dari 57 pasien PP pengguna antiparkinsonian, pasien mengalami reaksi efek samping setelah menggunakan Levodopa-PPDI, yaitu halusinasi dan konstipasi (Chemello, 2014). Akumulasi dosis dan penggunaan L-Dopa dalam jangka waktu 5-10 tahun dapat menyebabkan fluktuasi respon motorik serta memicu perkembangan *dyskinesia*. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengaturan regimen dosis L-Dopa, mengkombinasi dengan obat lain, atau pasien diberi obat selain L-Dopa pada terapi awal untuk menghindari komplikasi motorik (Connolly, 2014).

Penggunaan COMT inhibitor harus dikombinasi dengan L-Dopa karena tidak efektif bila digunakan sebagai monoterapi. Mekanisme kerjanya adalah menghambat COMT yang mengubah L-Dopa menjadi bentuk tidak aktifnya, yaitu 3-O-metildopa (3-OMD). COMT inhibitor digunakan untuk menurunkan dosis L-Dopa yang digunakan, meningkatkan perbaikan motorik, dan mengurangi “*off time*”, yaitu keadaan dimana gejala parkinsonian muncul kembali ketika efek pengobatan menurun (Mark, 2010). COMT inhibitor, misal *entacapone* atau *tolcapone*, dapat mengurangi komplikasi motorik akibat penggunaan L-Dopa (CMDG, 2009). *Entacapone* digunakan sehari 1 kali 200 mg, maksimal 1.600 mg per hari, sedangkan *tolcapone* digunakan sehari 3 kali 100 mg, maksimal 600 mg per hari. Efek samping penggunaan COMT inhibitor adalah memperburuk efek samping L-Dopa, urine berwarna coklat/jingga, serta diare (DeMaagd, 2015). Pasien PP yang mengalami fluktuasi motorik, yang awalnya diterapi dengan *tolcapone* kemudian diganti menjadi *entacapone*, mengalami peningkatan “*on time*”, yaitu kondisi dimana terjadi perbaikan gejala parkinsonian ketika pengobatan berjalan optimal. Penelitian lain menunjukkan bahwa *tolcapone* memiliki efikasi lebih besar daripada *entacapone*. Namun, pada *post-marketing*

*surveillance*, ditemukan tiga kasus hepatotoksisitas yang fatal pada pasien PP pengguna *tolcapone*, sehingga *tolcapone* ditarik dari pasar Eropa dan Kanada pada tahun 1998 (Lees, 2008).

MAO-B inhibitor merupakan pilihan terapi lini pertama untuk pasien yang memiliki gejala Parkinsonian ringan. MAO-B inhibitor juga dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan parkinsonism stadium lanjut. *Selegiline* dan *rasagiline* merupakan MAO-B inhibitor golongan propalgilamin yang bersifat neuroprotektif. Mekanisme kerjanya adalah menghambat monoamin oksidase B yang mengubah DA menjadi metabolit tidak aktifnya, yaitu asam 3,4-dihidroksifenilasetat dan asam homovanilat, sehingga meningkatkan ketersediaan DA pada sinaps pusat dan memperpanjang masa kerja DA (Robottom, 2011). Dosis *selegiline* yang disarankan adalah sehari 2 kali 5 mg. Dosis pertama diberikan saat pagi hari, sedangkan dosis kedua diberikan saat siang hari untuk menghindari efek sampingnya, yaitu insomnia. Bila diberikan sebagai monoterapi, dosis *rasagiline* sebesar 0,5-1 mg tiap hari. Dosis *rasagiline* diturunkan menjadi 0,5 mg tiap hari bila digunakan bersama L-Dopa. Efek samping obat golongan MAO-B inhibitor antara lain mual, nyeri perut, anorexia, *dyspepsia*, hipotensi, xerostomia, konstipasi, penurunan berat badan, kebingungan, depresi, pusing, *dystonia*, serta *dyskinesia* (DeMaagd, 2015).

DA reseptor agonis merangsang DA melalui aktivasi sentral postsinaps reseptor DA pada striatum secara langsung, sehingga meningkatkan efek dopaminergik. Berdasarkan afinitas terhadap reseptornya, DA agonis diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu turunan ergot dan nonergot (Muzerengi, 2015). Turunan ergot yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi parkinsonism adalah *bromocriptine*. DA agonis turunan ergot berikatan dengan reseptor  $D_1$  dan

D<sub>2</sub> (nonselektif) serta memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor serotonin. *Bromocriptine* jarang digunakan karena dapat menyebabkan fibrosis. Turunan nonergot yang disetujui oleh FDA sebagai terapi parkinsonism adalah *pramipexole*, *ropinirole*, *rotigotine*, dan *apomorphine*. DA agonis turunan nonergot bekerja berikatan selektif dengan reseptor D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> serta memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor serotonin. Efek samping DA agonis adalah kelelahan (5-10%), mual (15-22%), konstipasi (6-10%), dan edema pada ekstremitas bawah (10-40%). Efek samping potensial lainnya adalah munculnya *impulse control disease* (ICD) dan serangan tidur (Goetz, 2014). *impulse control disease* tercatat terjadi pada 6,6% dari 272 PP pengguna DA agonis, sehingga perlu diatur regimen dosisnya atau dihindari penggunaannya penggunaannya (Weintraub, 2006).

Obat antikolinergik pertama kali ditujukan sebagai terapi parkinsonism pada tahun 1960, ketika diputuskan bahwa terjadinya defisiensi neuron dopaminergik bersamaan dengan terjadinya peningkatan aktivitas kolinergik pada striatal menyebabkan ketidakseimbangan antar sistem neurotransmitter tersebut. Ketidakseimbangan tersebut dianggap memiliki kontribusi pada munculnya gejala parkinsonian. Obat antikolinergik yang digunakan dalam terapi pasien parkinsonism adalah benztropin dan triheksifenidil. Dosis awal triheksifenidil adalah sehari 1 kali 1 mg, kemudian meningkat menjadi sehari 3 kali 2 mg. Benztropin biasanya diresepkan dengan dosis awal sehari 1 kali 0,5-1 mg, kemudian meningkat menjadi sehari 3 kali 1-2 mg (Connolly, 2014). Kelemahan terbesar penggunaan antikolinergik adalah profil keamanannya, terutama pada pasien parkinsonism yang lanjut usia. Efek samping penggunaan antikolinergik adalah penglihatan buram, memperburuk demensia, sedasi, konstipasi, mual, retensi urine,

dan takikardi (DeMaagd, 2015). Tercatat 2-12% pasien parkinsonism usia lanjut pengguna antikolinergik mengalami penurunan fungsi kognitif, sehingga penggunaannya dibatasi pada pasien tersebut (Goetz, 2014).

*Amantadine* merupakan antiviral yang memiliki aktivitas sebagai antiparkinsonian. Mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami. *Amantadine* diketahui dapat meningkatkan pelepasan DA, menghambat *reuptake* DA, dan merangsang reseptor DA (Tarsy, 2015). *Amantadine* juga menunjukkan aktivitas antagonis pada reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), sehingga memiliki efek terapeutik yang bertentangan dengan glutamat yang berlebihan pada BG. *Amantadine* diberikan 200-300 mg per hari dalam dosis terbagi. Keuntungan penggunaan *amantadine* adalah mampu mengurangi durasi *dyskinesia* hingga 50%. Efek samping yang dapat muncul akibat penggunaan *amantadine* adalah halusinasi, insomnia, retensi urin, serta edema (DeMaagd, 2015).

Menurut beberapa penelitian, 48% dari 331 permasalahan terkait dengan obat antiparkinsonian berhubungan dengan jenis antiparkinsonian, yang paling banyak adalah L-Dopa dan DA agonis. Masalah yang terkait dengan penggunaan antiparkinsonian diantaranya adalah pasien tidak menerima pengobatan walaupun telah nampak gejala parkinsonian (26,3%), munculnya gejala efek samping (12,4%), ketidaktepatan waktu penggunaan (10%), kurang dosis (9,7%), serta adanya interaksi obat (9,4%) (Schroder, 2011).

Untuk dapat memberikan terapi yang optimal, diperlukan pemahaman yang baik mengenai obat antiparkinsonian. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji pola penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di Unit Rawat Jalan (URJ) Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pola penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengkaji pola penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengkaji penggunaan antiparkinsonian yang meliputi jenis, kombinasi, dan regimentasi dosisnya.
- b. Mengidentifikasi dan menganalisis adanya masalah terkait penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

- a. Memberi gambaran pola penggunaan obat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism.
- b. Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan masukan dalam pembuatan kebijakan standar terapi parkinsonism, sehingga dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.



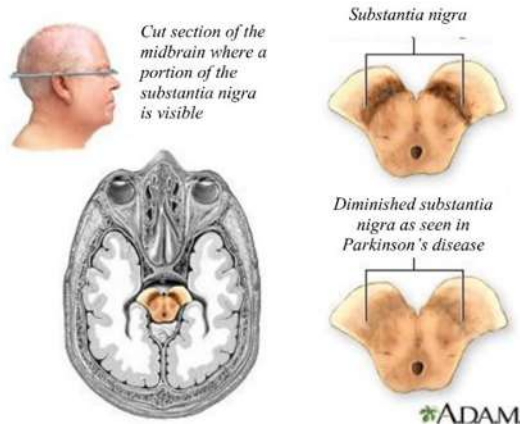
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan tentang Neuromelanin

Neuromelanin merupakan pigmen yang hanya ditemukan di area tertentu pada sistem saraf pusat mamalia, dengan tingkatan konsentrasi pada skala *phylogenetic*, tertinggi pada primata dan manusia. Bagian otak yang paling banyak mengandung pigmen adalah SN dan lokus koeruleus. Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi akumulasi NM pada SN manusia. Kadar NM tertinggi pada usia 60 tahun, kemudian akan menurun setelah 60 tahun (Zecca, 2006). Neuromelanin dengan mudah diidentifikasi sebagai pigmen yang berwarna hitam-coklat dengan cahaya mikroskop (Elstner, 2011). Perubahan warna pigmen tersebut seperti yang terlihat pada Gambar 2.1 menjadi identifikasi patologi pada PP (Zecca, 2006).

Neuromelanin dapat mengikat logam berat, baik yang berasal dari dalam tubuh (misal seng, tembaga, manganese) maupun luar tubuh (misal merkuri dan kadmium). Neuromelanin juga dapat mengikat besi secara kuat. *Methylphenylpyridine* (MPP<sup>+</sup>) dikonversi melalui aktivitas MAO-B menjadi *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropyridine* (MPTP), sebuah neurotoksin yang membunuh neuron pada SN. Neuromelanin melindungi neuron pada SN dengan mengakumulasi MPP<sup>+</sup>, herbisida paraquat, dan beta karbolin (Zecca, 2006).



**Gambar 2.1** Gambaran *substantia nigra* pada kondisi normal dan penyakit Parkinson (Campellone, 2014)

## 2.2 Tinjauan tentang Parkinsonism

### 2.2.1 Definisi

Parkinsonism adalah sindrom yang ditandai dengan *bradykinesia* atau *akinesia*, tremor pada saat istirahat, *rigidity*, serta hilangnya reflek postural akibat penurunan kadar DA dengan berbagai macam sebab (Shahab, 2007). Parkinsonism lebih luas dan kurang spesifik dibanding PP. Istilah parkinsonism digunakan sebagai “payung” untuk mendeskripsikan profil klinik tanpa mempertimbangkan penyebab spesifiknya (Brown, 2010).

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif pada sistem ekstrapiramidal yang bersifat progresif. Secara patologi, penyakit ini ditandai dengan degenerasi sel saraf dopaminergik pada SN. Hilangnya neuron tersebut diiringi dengan munculnya inklusi sitoplasmik eosinofilik yang disebut dengan badan *Lewy* (Hisahara, 2011). Neuron dopaminergik hingga 60-70% menyebabkan berkurangnya produksi DA, menyebabkan terjadinya gejala parkinsonism (Patel, 2015). Penyakit Parkinson pertama kali dideskripsikan oleh Dr. James Parkinson melalui

buku berjudul *An Essay on the Shaking Palsy* pada tahun 1817. Penyakit ini kemudian dikenal dengan sebutan *shaking palsy* pada abad selanjutnya, serta dalam bahasa latin, PP dikenal dengan istilah *paralysis agitans* (Mark, 2010).

### 2.2.2 Klasifikasi

Berdasarkan penyebabnya, parkinsonism dibagi menjadi 4 jenis, yaitu:

- a. Idiopatik (primer), meliputi penyakit Parkinson dan *Juvenile Parkinsonism*.
- b. Simptomatik (sekunder), meliputi parkinsonism yang disebabkan oleh penggunaan obat (misal antipsikosis, antiemetik, reserpin, tetraabenazin,  $\alpha$ -metildopa, lithium, flunarisi, sinarisin), infeksi dan pasca infeksi, pasca ensefalitis, *slow virus*, disfungsi paratiroid, toksin, trauma kranioserebral, tumor otak, vaskular, dan siringomielia.
- c. Parkinsonism plus (*Multiple System Degeneration*), meliputi degenerasi ganglion kortikal basal, sindrom demensia, Parkinsonism Guam-demensia-ALS, sindrom atrofi multi sistem, dan palsy supranuklear progresif.
- d. Parkinsonism heredodegeneratif, meliputi penyakit Hallervoden-Spatz, penyakit Huntington, Lubag, nekrosis striatal dan sitopati mitokondria, neuroakantositis, penyakit Wilson, seroid lipofusinosi, Penyakit Gertsmann-Strausler-Scheinker, penyakit Machado-Joseph, atrofi familial olivopontocerebellar, dan sindroma thalamik demensia.

(Syamsudin, 2013)

### 2.2.3 Etiologi

Penyebab dasar terjadinya PP masih belum diketahui, sehingga penyakit ini disebut dengan *Idiopathic Parkinsonism*. Penyakit ini dianggap sebagai penyakit multifaktorial, yang dapat disebabkan oleh faktor lingkungan dan genetik (Mark, 2010). Faktor risiko terkuat yang diasosiasikan menjadi penyebab terjadinya PP antara lain memiliki riwayat keluarga menderita PP atau tremor serta riwayat konstipasi (Noyce, 2012). Individu dengan konstipasi, dibandingkan dengan yang tanpa konstipasi, memiliki risiko 2,27 kali lipat lebih besar mengalami perkembangan PP (Adams-Carr, 2015). Peneliti lain berspekulasi bahwa konstipasi dapat meningkatkan risiko PP dengan meningkatkan absorpsi neurotoksin pada usus atau terdapat faktor risiko lingkungan maupun genetik yang tidak diketahui baik pada konstipasi maupun PP (Lin, 2014).

Hal lain yang diasosiasikan positif terhadap PP antara lain trauma kepala, depresi atau *anxiety*, dan penggunaan  $\beta$ -blocker (Bellou, 2016).  $\beta$ -blocker dapat mengurangi neurotransmisi norepinefrin di otak. Sistem norepinefrin dianggap memiliki peran penting dalam melindungi integritas neuron dopaminergik pada SN. Gangguan pada sistem norepinefrin dianggap memiliki peran penting terhadap patogenesis PP dengan mempengaruhi awitan dan perkembangan kerusakan jalur DA nigostriatal. Hilangnya norepinefrin dapat meningkatkan neurotoksik dari toksin lingkungan ke neuron dopaminergik nigostriatal (Ton, 2007).

Hal yang diasosiasikan negatif terhadap PP antara lain latihan fisik, merokok, konsumsi kopi alkohol, serta penggunaan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) dan *calcium channel blocker* (CCB) (Bellou, 2016). Urat serum merupakan penangkap radikal bebas yang dianggap berkontribusi terhadap hilangnya neuron dopaminergik (Noyce,

2012). Latihan fisik dapat meningkatkan kadar urat plasma, sehingga diasosiasikan dengan menurunnya risiko terjadinya PP (Yang, 2015).

Salah satu faktor lingkungan yang dikaitkan menjadi penyebab PP adalah paparan senyawa kimia beracun, misal MPTP. Hipotesis ini diperkuat oleh fakta bahwa individu yang tinggal di wilayah dengan pestisida yang strukturnya mirip MPTP, relatif lebih besar memiliki risiko menderita PP (Bartels, 2009). Penelitian yang lain menunjukkan bahwa PP lebih banyak diderita oleh individu yang tinggal di wilayah pedesaan, yang bekerja sebagai petani dan mengkonsumsi air sumur (Mark, 2010)

Mutasi gen yang dikaitkan dengan PP antara lain gen  *$\alpha$ -synuclein* (SNCA), gen *eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1* (EIF4G1), gen *glucocerebrosidase* (GBA), gen loci *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2), gen loci *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1), gen *superoksida dismutase 2* (SOD2), dan gen *vacuolar protein sorting 35 homolog* (VPS35) (DeMaagd, 2015).

#### 2.2.4 Diagnosis

Kriteria diagnosis menurut Hughes, yaitu:

- a. *Possible*, bila terdapat 1 dari 4 gejala utama berikut: *bradykinesia*, tremor pada saat istirahat, *rigidity*, dan ketidakstabilan postural.
- b. *Probable*, bila terdapat 2 dari 4 gejala utama (termasuk kegagalan refleks postural) atau terdapat 1 dari 3 gejala berikut: tremor istirahat asimetris, rigiditas asimetris, atau bradikinesia asimetris.
- c. *Definite*, bila terdapat 3 dari 4 gejala utama atau 2 dari 4 gejala utama dengan satu gejala lain yang asimetris (tiga tanda kardinal). Bila semua tanda tidak jelas, sebaiknya dilakukan pemeriksaan ulang beberapa bulan kemudian.

(Syamsudin, 2013)

Kriteria diagnosis klinik menurut *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* adalah sebagai berikut:

- a. Diagnosis sindrom Parkinson, dimana pasien memiliki gejala berupa *bradykinesia* atau *akinesia*, ditambah minimal salah satu dari tiga tanda berikut: 4-6 Hz tremor pada saat istirahat, *rigidity*, serta ketidakstabilan postural yang tidak disebabkan oleh disfungsi visual, vestibular, cerebellar, atau proprioseptif.
- b. Kriteria eksklusi untuk PP antara lain: riwayat stroke berulang, riwayat trauma kepala berulang, *post-encephalitis Parkinsonism*, dalam terapi neuroleptik saat muncul gejala, gejala unilateral yang jelas setelah 3 tahun, *supranuclear gaze palsy*, gejala serebellar, demensia berat onset awal, tanda Babinski, adanya tumor otak pada *CT-scan*, dan memiliki respon negatif terhadap L-Dopa.
- c. Minimal 3 dari kriteria suportif (prospektif) berikut: unilateral onset, tremor pada waktu istirahat, perjalanan penyakit progresif, gejala asimetri yang menetap pada sebagian besar onset, memberikan respon yang baik (70-100%) pada L-Dopa, timbul khorea berat yang diinduksi L-Dopa, memberikan respon terhadap L-Dopa selama 5 tahun atau lebih, serta perjalanan klinis 10 tahun atau lebih.

(Syamsudin, 2013)

Perjalanan penyakit menurut Hoehn dan Yahr, yaitu:

- a. Stadium 1: Gejala dan tanda pada satu sisi, terdapat gejala yang ringan, terdapat gejala yang mengganggu tetapi menimbulkan kecacatan, terdapat tremor pada satu anggota gerak, gejala yang timbul dapat dikenali orang terdekat.
- b. Stadium 2: Terdapat gejala bilateral, terdapat kecacatan minimal, sikap/cara berjalan terganggu.

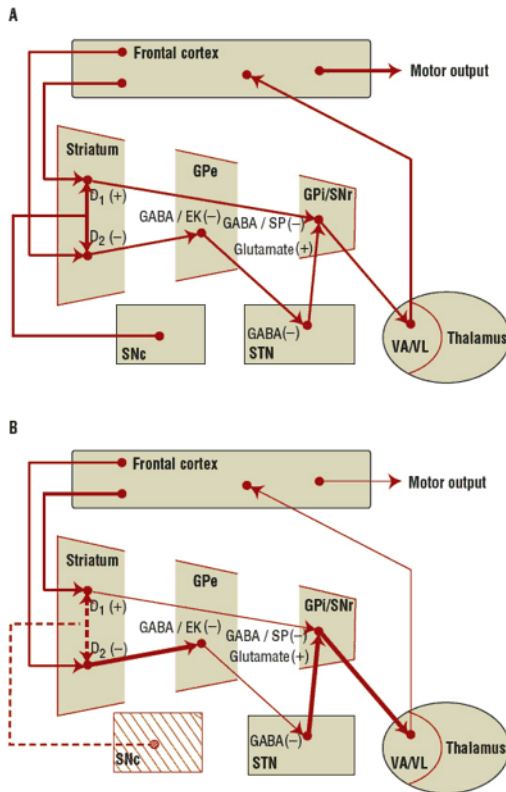
- c. Stadium 3: Gerak tubuh nyata melambat, keseimbangan mulai terganggu saat berjalan/berdiri, disfungsi umum sedang.
- d. Stadium 4: Terdapat gejala yang lebih berat, masih dapat berjalan hanya untuk jarak tertentu, rigiditas dan bradikinesia, tidak mampu berdiri sendiri, tremor dapat berkurang dibandingkan stadium sebelumnya.
- e. Stadium 5: Stadium kaketik (*cachectic stage*), kecacatan total, tidak mampu berdiri dan berjalan walaupun dibantu, memerlukan perawatan tetap.

(Syamsudin, 2013)

### 2.2.5 Patofisiologi

Penyakit Parkinson merupakan penyakit pada sistem ekstrapiramidal yang dikarakterisasi oleh degenerasi neuron dopaminergik. Seperti yang terlihat pada Gambar 2.2, degenerasi progresif neuron dopaminergik menyebabkan pengurangan proyeksi dopaminergik dari *substantia nigra pars compacta* (SNc) ke striatum (jalur nigrostriatal), sehingga menghasilkan hilangnya fungsi dopaminergik. Terdapat dua tipe reseptor DA, yaitu tipe eksikatorik (D<sub>1</sub>) yang mengaktivasi jalur langsung dan tipe inhibitorik (D<sub>2</sub>) yang mengaktivasi jalur tidak langsung. Jalur langsung dibentuk oleh neuron di striatum yang memproyeksikan langsung ke GPi dan SNr, kemudian dilanjutkan ke ventroanterior (VA) dan ventrolateral (VL) thalamus. Neurotransmitter yang terdapat di jalur langsung adalah GABA yang bersifat inhibitorik, sehingga efek akhir dari stimulasi jalur ini adalah penurunan arus rangsang dari thalamus ke korteks. Sedangkan jalur tidak langsung dibentuk oleh neuron striatal yang memproyeksikan ke GPe, lalu menginervasi STN, kemudian dilanjutkan ke VA dan VL thalamus.

Proyeksi dari striatum ke GPe dan dari GPe ke STN menggunakan neurotransmitter GABA, tetapi jalur akhir proyeksi STN ke GPi dan SNr menggunakan neurotransmitter glutamatergik yang bersifat eksikatorik, sehingga efek akhir dari stimulasi jalur ini adalah peningkatan arus rangsang dari thalamus ke korteks. Hilangnya DA pada striatum menyebabkan peningkatan aktivitas reseptor  $D_1$  dan penurunan aktivitas pada reseptor  $D_2$ . Hasilnya adalah peningkatan hambatan pada proyeksi VA dan VL thalamus ke korteks bagian depan, sehingga menyebabkan penurunan aktivitas motorik. (DeMaagd, 2015).



**Gambar 2.2** A. Gambaran fisiologi, B. Gambaran patofisiologi penyakit Parkinson (Chen, 2014)



### 2.2.6 Presentasi Klinik

Presentasi klinik PP utamanya antara lain:

1. *Bradykinesia* atau *akinesia*
2. Tremor pada saat istirahat
3. *Rigidity*
4. Ketidakstabilan postural

Gejala motorik lainnya:

1. Penurunan ketrampilan dalam menggunakan tangan atau tubuh
2. Kesulitan bangkit dari posisi duduk
3. *Dysarthria*
4. *Dystonia*
5. *Dysphagia*
6. “Membeku” pada awal pergerakan
7. Hipomimia (berkurangnya ekspresi wajah)
8. Hipophonia (berkurangnya volume suara)
9. Mikrofagia (pengurangan penulisan huruf)

Gejala nonmotorik:

1. Gangguan saat tidur (insomnia, tidur siang yang berlebihan, *REM sleep behavioral disorder*)
2. Gejala otonomik dan sensorik (konstipasi, hipotensi ortostatik, pusing, disfungsi seksual, *diaphoresis*, sialorrhea, seborrhea, nyeri, paresthesia, *hyposmia*)
3. Depresi
4. Psikosis (halusinasi, delusi)
5. Demensia
6. Gelisah

Gejala lain:

1. Mual
2. Mudah kelelahan
3. Penurunan berat badan
4. Jatuh

(DeMaagd, 2015)

### **2.3 Terapi Parkinsonism**

Tujuan terapi parkinsonism adalah menjaga kemandirian, *activity daily living* (ADL), dan *quality of life* (QOL) pasien parkinsonism dengan cara mengurangi gejala parkinsonian, meminimalkan perkembangan fluktuasi respon, serta meminimalkan terjadinya efek samping terkait penggunaan obat antiparkinsonian. Terapi ini dikategorikan menjadi tiga fase, yaitu:

- a. Perubahan gaya hidup, nutrisi, serta latihan fisik.
- b. Terapi farmakologi, terutama menggunakan obat yang dapat meningkatkan kadar DA. Obat yang digunakan dalam terapi parkinsonism antara lain L-Dopa, DA agonis, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor, *amantadine*, dan antikolinergik (Collins, 2015).
- c. Pembedahan bila pasien gagal menjalani terapi farmakologi.

Pendekatan terapi parkinsonism saat ini adalah menunda terapi farmakologi sampai muncul gejala yang memiliki dampak buruk pada kualitas hidup pasien parkinsonism.

(Wagner, 2008)

### **2.3.1 Terapi Perubahan Gaya Hidup, Nutrisi, serta Latihan Fisik**

Perubahan gaya hidup harus dimulai sedini mungkin dan diterapkan selama menjalani terapi parkinsonism karena dapat meningkatkan ADL, gaya berjalan, keseimbangan, dan kesehatan mental. Intervensi yang paling umum dilakukan adalah menjaga nutrisi, kondisi fisik, dan interaksi sosial. Modifikasi pola makan dapat mengatasi konstipasi, mual, tidak teraturnya absorpsi obat, dan meminimalkan risiko hilangnya berat badan. Pasien harus menjalani diet seimbang dan dapat mengonsumsi multivitamin harian bila pasien tidak makan dengan baik. Terapi berbicara dapat membantu dalam menelan dan kemampuan berbicara. Program latihan dan memperbanyak aktivitas di siang hari dapat meminimalkan terjadinya tidur siang yang berlebihan, sehingga membuat tidur malam menjadi nyenyak. Pasien parkinsonism harus didorong untuk melakukan peregangan, penguatan, dan latihan keseimbangan. Terapis dapat mengajarkan pasien kemampuan yang dapat meningkatkan pergerakan dan mengurangi risiko jatuh. Terapi pekerjaan dapat meningkatkan kepercayaan diri dan kemampuan untuk tetap aktif. Dengan menjaga interaksi sosial, dapat membantu keseluruhan menjadi baik. Oleh karena itu, pasien harus melawan cobaan mundur dari aktivitas (Wagner, 2008).

### **2.3.2 Terapi Pembedahan**

Terapi pembedahan utama untuk PP sebelum dipublikasikannya *deep brain stimulation* (DBS) adalah *lesioning*, dimana probe yang telah dipanaskan dimasukkan ke bagian otak yang ditargetkan dengan tepat untuk menghancurkan jaringan. Tipe pembedahan *lesioning* antara lain pallidotomi (target pembedahan bagian GPi), thalamotomi (target pembedahan bagian thalamus), dan subthalamotomi (target pembedahan

bagian STN). Pallidotomi merupakan teknik pembedahan yang paling banyak dilakukan untuk mengurangi gejala motorik (deMaagd, 2015).

Teknik pembedahan *deep brain stimulation* dipublikasikan pada pertengahan tahun 1990. Target pembedahan DBS yang paling sering digunakan antara lain STN, thalamus, dan GPi (Grimes, 2012). Penelitian yang lain menunjukkan bahwa STN merupakan area otak yang paling baik sebagai target dalam prosedur ini (Follet, 2010). *Deep brain stimulation* melibatkan penghantaran impuls elektrik ke otak dengan cara menanamkan neurostimulator secara subkutan. Teknik ini memerlukan pengaturan parameter rangsangan elektrik (atau “dosis elektrik”), misal *voltage*, frekuensi, dan lebar *pulse* secara rutin untuk mencapai terapi optimal (Chen, 2014). Teknik ini tidak secara permanen menghancurkan jaringan otak. Mekanisme DBS mempengaruhi gejala motorik dan komplikasi PP belum sepenuhnya diketahui, namun diperkirakan memodulasi sinyal thalamus dan/atau bagian yang menghasilkan glutamat dan adenosin. Saat ini tersedia dua alat DBS, yaitu *The Activa Deep Brain Stimulation Therapy System*, yang disetujui pada tahun 1997 untuk mengatasi tremor, baik esensial maupun yang berkaitan dengan PP, dan *The Brio Neurostimulation System*, yang disetujui pada Juni 2015 untuk membantu mengurangi gejala parkinsonism dan tremor esensial. *Deep brain stimulation* kurang dapat mengatasi masalah terkait gaya berjalan dan ketidakstabilan postural. Pasien PP, yang masih mengalami gejala klinik, misal fluktuasi motorik, tremor, atau *dyskinesia* meskipun telah mendapat terapi farmakologi dopaminergik yang optimal, dapat menjalani DBS. *Dyskinesia* akibat L-Dopa rerata dapat berkurang hingga 69% setelah operasi. Pasien tersebut harus bebas komorbid, misal masalah psikiatrik, demensia, atau tanda *Atypical Parkinsonism*. Efek samping yang berkaitan dengan DBS antara lain infeksi lokasi

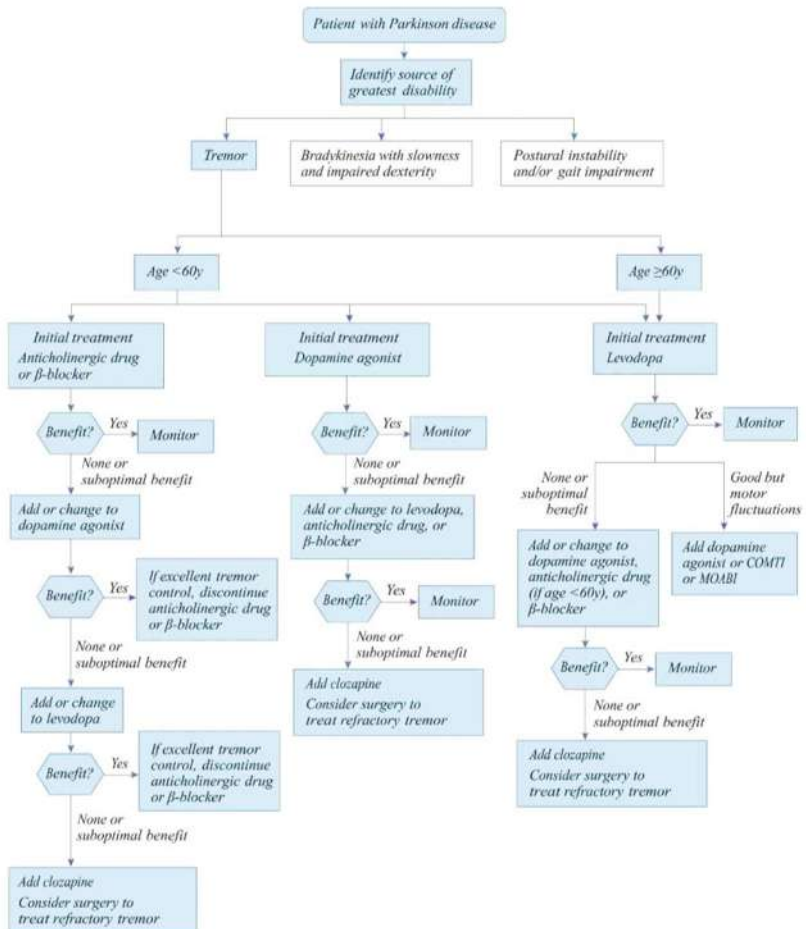
pembedahan (6,1%), berpindahnya timah (5,1%), timah remuk (5%), perdarahan intrakranial (3%), dan erosi kulit (1,3%). Komplikasi yang mungkin terjadi berkaitan dengan DBS STN antara lain *eyelid opening apraxia* (1,8-30%), hipoponia (4-17%), gangguan pada cara berjalan (14%), ketidakstabilan postural (12,5%), serta peningkatan berat badan (8,4%) (Grimes, 2012).

Thalamotomi memiliki efek samping yang lebih besar, misal gangguan kognitif, gaya berjalan, serta keseimbangan dibandingkan dengan DBS thalamus. DBS thalamus sangat efektif untuk menekan tremor, terutama tremor pada lengan, namun tidak signifikan untuk mengatasi gejala Parkinsonian lain, misal *bradykinesia*, *rigidity*, fluktuasi motorik, atau *dyskinesia*. Pallidotomi dan DBS GPi dapat mengurangi *dyskinesia* dan fluktuasi “on/off”, namun tidak untuk *bradykinesia*. *Deep brain stimulation* STN diasosiasikan dengan perbaikan tremor, *bradykinesia*, *rigidity*, fluktuasi motorik, dan *dyskinesia* (Chen, 2014).

Transplantasi neuron dopaminergik telah dipelajari lebih dari 20 tahun. Transplantasi *stem-cell* pada pasien PP cukup menjanjikan, namun dapat menyebabkan terbentuknya tumor, penolakan jaringan, dan pemurnian. Neurorestorative protein, penghantaran neurotransmitter, serta prosedur penggantian gen saat ini masih dilakukan investigasi. Penelitian mengenai terapi berbasis gen tercatat memiliki hasil yang positif pada fungsi motorik, namun efeknya lebih rendah daripada efek yang didapat setelah menggunakan L-Dopa (deMaagd, 2015).

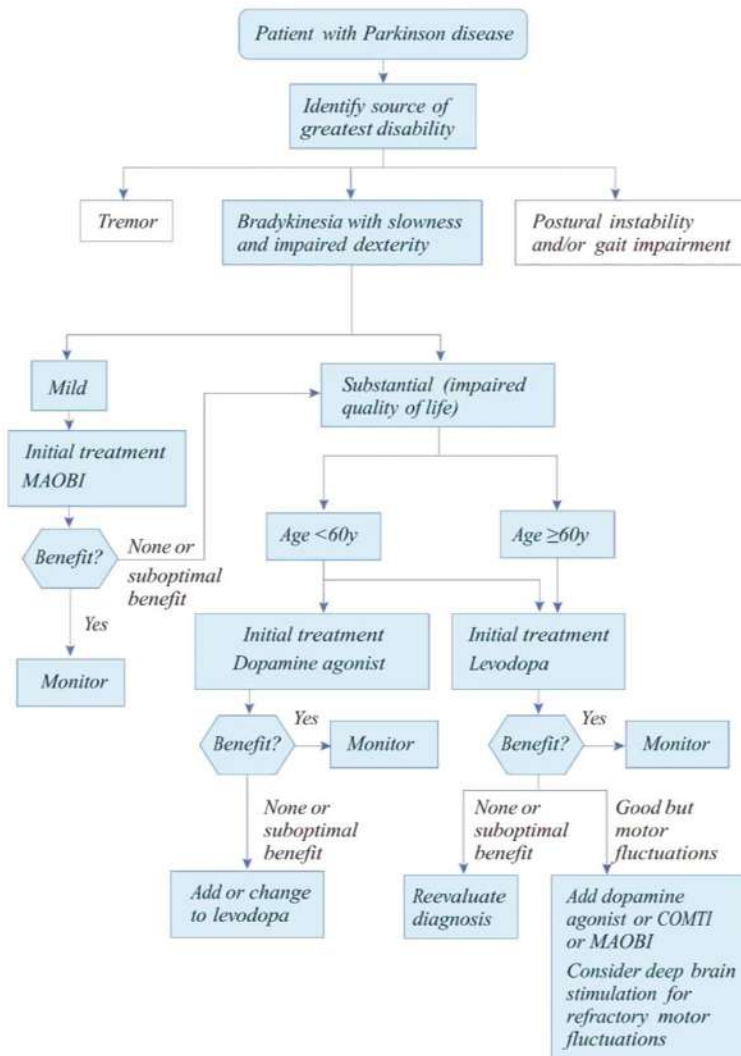
### 2.3.3 Terapi Farmakologi

Gambar 2.3 menunjukkan algoritma terapi PP dengan gejala motorik dominan berupa tremor.



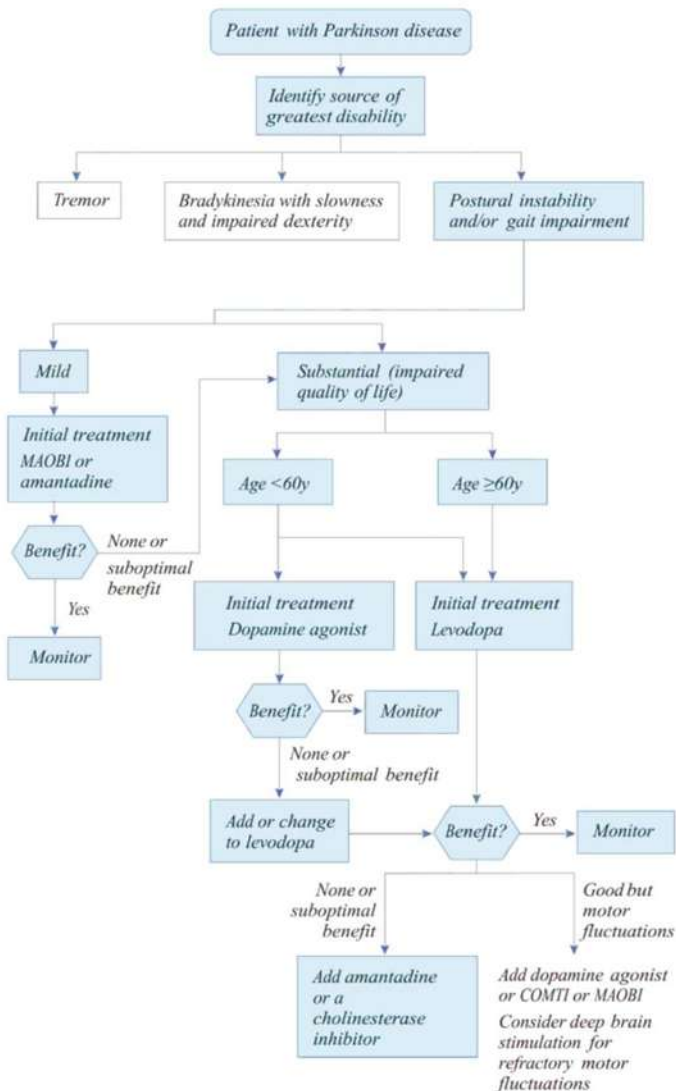
**Gambar 2.3** Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa tremor (Connolly, 2014)

Gambar 2.4 menunjukkan algoritma terapi PP dengan gejala motorik dominan berupa *bradykinesia*.



**Gambar 2.4** Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa *bradykinesia* (Connolly, 2014)

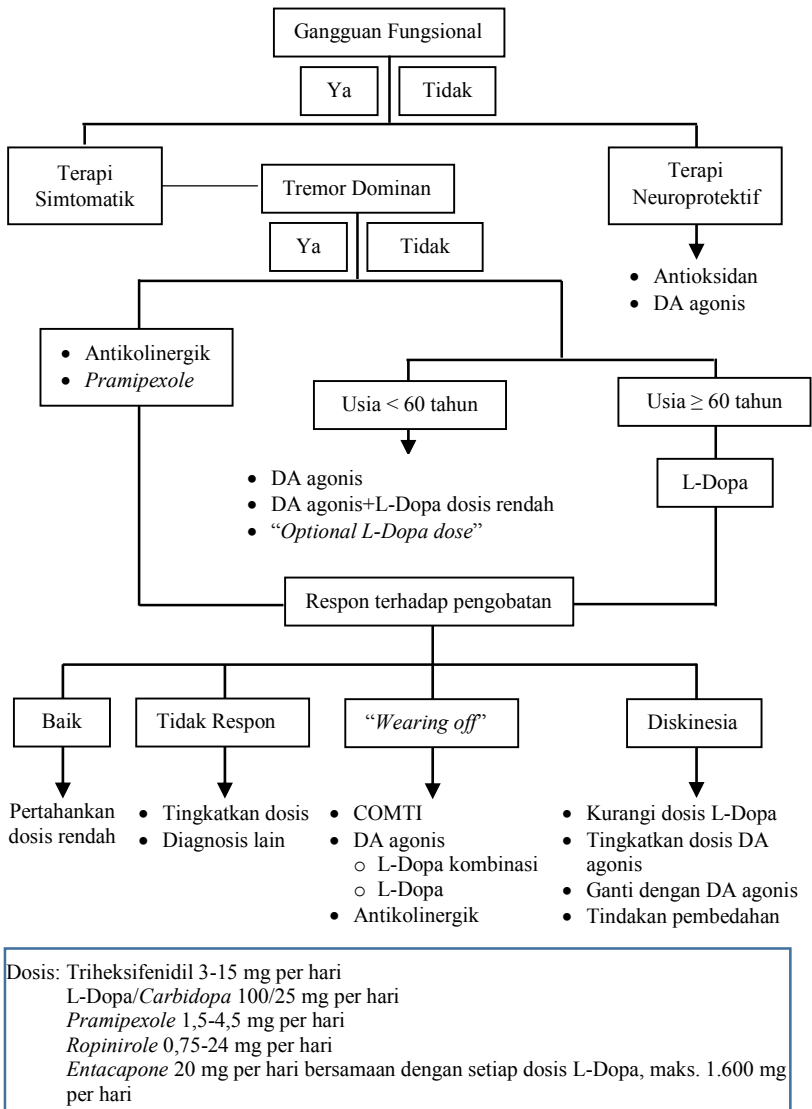
Gambar 2.5 menunjukkan algoritma terapi PP dengan gejala motorik dominan berupa ketidakstabilan postural.



**Gambar 2.5** Algoritma terapi penyakit Parkinson dengan gejala motorik dominan berupa ketidakstabilan postural (Connolly, 2014)



Gambar 2.6 menunjukkan algoritma terapi PP yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.



**Gambar 2.6** Algoritma terapi penyakit Parkinson yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (Syamsudin, 2013)

### 2.3.3.1 Antikolinergik

Dopamin memberi umpan balik negatif untuk neuron asetilkolin di striatum. Degenerasi neuron DA nigostriatal menghasilkan peningkatan aktivitas interneuron kolinergik striatal. Peningkatan aktivitas kolinergik tersebut dianggap memberikan kontribusi terhadap terjadinya tremor pada parkinsonism. Antikolinergik, misal benztropin dan triheksifenidil, merupakan salah satu terapi lini pertama yang efektif untuk mengontrol tremor (Lyons, 2000). Selain untuk mengatasi tremor, antikolinergik juga dapat digunakan sebagai terapi *dystonia* (Chen, 2014).

Penggunaan antikolinergik harus diawasi atau dihindari oleh pasien parkinsonism berusia lebih dari 70 tahun karena dapat menyebabkan terjadinya perkembangan efek samping yang tidak dapat ditoleransi, peningkatan risiko memburuknya fungsi kognitif, serta munculnya masalah neuropsikiatrik (Collins, 2015). Efek samping antikolinergik yang paling sering muncul adalah sedasi dan kebingungan (Brunton, 2010). Efek samping lainnya adalah penglihatan buram, kesulitan mengingat, delirium, depresi, konstipasi, mulut kering, serta retensi urine. Antikolinergik dapat digunakan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan L-Dopa atau antiparkinsonian lain (Chen, 2014).

Triheksifenidil merupakan antimuskarinik antiparkinsonian. Mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami, diperkirakan memblok impuls efferent dan menghambat pusat motor serebral. Triheksifenidil digunakan bentuk garamnya, yaitu triheksifenidil hidroklorida, diabsorpsi cepat oleh saluran pencernaan, *onset of action* (OOA) = 1 jam, *duration of action* (DOA) = 6-12 jam, diekskresi di urine sebagai *unchanged drug*. Dosis dinyatakan dalam bentuk garam. Triheksifenidil diberikan secara peroral. Untuk dewasa, awali dengan

sehari 1 kali 1 mg, kemudian tingkatkan sebesar 2 mg tiap 3-5 hari sampai tercapai dosis harian maksimal sebesar 6-10 mg (dalam 3-4 dosis terbagi). Triheksifenidil dapat digunakan sebelum, saat, atau sesudah makan, tergantung kondisi pasien. Triheksifenidil paling baik digunakan saat makan. Triheksifenidil digunakan sebelum makan bila pasien mengalami xerostomia, sedangkan digunakan setelah makan bila pasien mengalami mual. Bila triheksifenidil digunakan bersama L-Dopa, perlu diturunkan dosis triheksifenidil menjadi sehari 3 kali 1-2 mg. Penggunaan 3-6 mg triheksifenidil hidroklorida sudah cukup adekuat. Bila triheksifenidil digunakan sebagai pengganti terapi antiparkinsonian lain yang telah digunakan, peningkatan dosis triheksifenidil sejalan dengan penurunan dosis obat tersebut sampai penggantian obat selesai. Triheksifenidil dapat menyebabkan takikardi. Penggunaannya harus diawasi serta dimonitor secara hati-hati pada pasien dengan penyakit jantung atau hipertensi. Triheksifenidil dapat menurunkan mobilitas usus serta menyebabkan *paralytic ileus*. Penggunaannya harus diawasi serta dimonitor secara hati-hati pada pasien dengan penyakit obstruksi pada saluran pencernaan (McEvoy, 2011).

Benzotropin merupakan antimuskarinik antiparkinsonian. Hindari penggunaan benzotropin bersama obat yang dapat menyebabkan *paralytic ileus* fatal, hipertermia, atau tidak toleran terhadap panas, misal antidepresan trisiklik, haloperidol, dan fenotiazin. Benzotropin tersedia dalam bentuk mesilat. Dosis dinyatakan dalam bentuk mesilat. Benzotropin diberikan secara peroral. Untuk dewasa, awali dengan sehari 1 kali 0,5-1 mg diberikan malam hari sebelum tidur, kemudian tingkatkan sebesar 0,5 mg tiap 5-6 hari sampai tercapai dosis sehari maksimal 6 mg (dosis umumnya sehari 1-2 mg). Bila dosis tunggal, diberikan malam hari sebelum tidur. Bila dosis terbagi, diberikan sehari 2-4 kali. Monitoring

terapi yang dilakukan antara lain monitoring munculnya efek samping, mungkin terjadi peningkatan tekanan okular, sehingga perlu dilakukan evaluasi genioskopi dan monitoring tekanan intraokular secara periodik, monitor pasien parkinsonism dengan hipertropi prostat atau penyakit obstruktif pada saluran kemih berkenaan dengan kemungkinan terjadinya retensi urine, monitor pasien parkinsonism dengan hipertensi atau penyakit jantung berkenaan dengan kemungkinan terjadinya takikardi, monitor pasien parkinsonism dengan penyakit obstruktif pada saluran pencernaan berkenaan dengan kemungkinan terjadinya penurunan mobilitas usus dan *paralytic ileus*, monitor pasien parkinsonism dengan penyakit hati dan ginjal, beberapa pasien parkinsonism yang berusia lanjut, lebih dari sama dengan 60 tahun, kemungkinan mengalami sensitivitas triheksifenidil lebih besar dibandingkan dengan pasien parkinsonism yang belum lanjut usia (McEvoy, 2011).

### **2.3.3.2 Amantadine**

*Amantadine* merupakan DA agonis lemah. *Amantadine* tidak biasa direkomendasikan menjadi terapi lini pertama untuk pasien parkinsonism stadium awal karena efikasinya belum dibuktikan dalam percobaan, tetapi secara umum direkomendasikan sebagai terapi tambahan, terutama untuk tambahan terapi *dyskinesia* akibat penggunaan L-Dopa (Collins, 2015). *Amantadine* memberi keuntungan yang cukup baik dalam mengatasi tremor, *rigidity*, dan *bradykinesia*. *Amantadine* merupakan terapi lini kedua untuk mengatasi tremor. Efek sampingnya antara lain kebingungan, pusing, halusinasi, insomnia, dan mulut kering. Pasien parkinsonism yang berusia lanjut lebih besar risiko mengalami efek samping kebingungan. Obat ini dieliminasi melalui renal dan harus dikurangi dosisnya bila pasien mengalami disfungsi renal (Chen, 2014).

*Amantadine* merupakan derivat adamantan (simetris amin trisiklik). Mekanismenya belum sepenuhnya dipahami, diperkirakan meningkatkan konsentrasi DA ekstraseluler pada neuron dopaminergik, secara langsung merangsang reseptor DA, atau meningkatkan sensitivitas reseptor DA. Penggunaan bersama antikolinergik dapat meningkatkan efek samping antikolinergik dan efek pada sistem saraf pusat, penggunaan bersama antipsikosis dapat meningkatkan risiko terjadinya *neuroleptic malignant syndrome* (NMS), penggunaan bersama kotrimoksazol dilaporkan terjadi toksik delirium, penggunaan bersama kuinin atau kuinidin dapat mengurangi klirens renal *amantadine*, dan penggunaan obat atau konsumsi makanan yang dapat mengasamkan urine dapat meningkatkan eliminasi *amantadine*. *Amantadine* digunakan bentuk garamnya, yaitu *amantadine* hidroklorida, diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 1-4$  jam (Aminoff, 2012). OOA = 48 jam, terdistribusi ke cairan serebrospinal, eritrosit, dan air susu ibu (ASI), ikatan dengan protein plasma sebesar 67%, dimetabolisme melalui N-asetilasi, diekskresi di urine sebagai *unchanged drug*, sekitar 5-15% diekskresi di urine sebagai metabolitnya, yaitu asetil*amantadine*,  $t_{1/2} = 16$  jam (rentang = 9-31 jam),  $t_{1/2} = 18,5-81,3$  jam pada pasien arkinsonism dengan gangguan ginjal yang  $Clcr = 13,7-43,1$  mL/menit,  $t_{1/2} = 8,3$  hari (rentang = 7-10,3 hari) pada pasien arkinsonism dengan hemodialisis kronik (McEvoy, 2011).

Dosis dinyatakan dalam bentuk garam. *Amantadine* diberikan secara peroral. Untuk dewasa, sehari 2 kali 100 mg. Pasien dengan kesakitan yang serius atau menerima obat antiparkinsonian lain: sehari 1 kali 100 mg untuk lebih dari sama dengan 1 minggu, kemudian ditingkatkan menjadi sehari 2 kali 100 mg bila perlu. Dosis dapat dinaikkan menjadi sehari 400 mg dalam dosis terbagi. Dosis diturunkan

bila digunakan oleh pasien parkinsonism dengan gagal hati kongestif, edema perifer, hipotensi ortostatik, atau gangguan fungsi renal. Regimentasi dosis *amantadine* hidroklorida pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal ditunjukkan pada Tabel II.1. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain status mental, fungsi renal, pemeriksaan ekstremitas bawah, serta edema pada pergelangan (McEvoy, 2011).

**Tabel II.1** Regimentasi dosis *amantadine* pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal (McEvoy, 2011)

Clcr (mL/menit)	Dosis <i>amantadine</i>
- 30-50	Hari pertama 200 mg, kemudian 100 mg tiap hari
- 15-29	Hari pertama 200 mg, kemudian 100 mg tiap hari lain
- <15	200 mg tiap 7 hari
- Pasien hemodialisis	200 mg tiap 7 hari

### 2.3.3.3 Levodopa

Levodopa merupakan prekursor metabolik DA. Levodopa merupakan terapi farmakologi yang paling efektif untuk mengatasi gejala Parkinsonian, terutama *bradykinesia* dan *rigidity* (Miyasaki, 2002). Levodopa di otak dikonversi melalui dekarboksilasi menjadi DA oleh *l-amino acid decarboxylase* (L-AAD). Dopamin hasil konversi tersebut kemudian disimpan di neuron presinaps sampai kemudian dirangsang untuk dilepaskan ke celah sinaps, kemudian akan berikatan dengan reseptor D<sub>1</sub> dan D<sub>2</sub>. Aktivitas DA diakhiri dengan *reuptake* ke neuron presinaps melalui DA transporter atau dimetabolisme oleh MAO dan COMT (Brunton, 2010). Dosis L-Dopa yang dapat menembus sawar darah otak kurang dari 1% dari dosis awal karena adanya konversi oleh L-AAD di perifer. Oleh karena itu, L-Dopa dikombinasikan dengan L-AAD inhibitor (misal *carbidopa* atau *benserazide*), yang tidak dapat menembus sawar darah otak, sehingga jumlah L-Dopa yang masuk ke otak meningkat serta mengurangi efek samping DA di perifer, misal mual dan hipotensi (Rao, 2006). Dosis L-Dopa, setelah dikombinasi dengan

*carbidopa*, yang dapat menembus sawar darah otak hanya sekitar 10% dari dosis awal. Oleh karena itu, L-Dopa/*carbidopa* juga dikombinasikan dengan COMT inhibitor, misal *entacapone*. Terdapat tiga bentuk sediaan L-Dopa/*carbidopa*, yaitu tablet konvensional (*immediate-release*), tablet pelepasan diperpanjang (*extended-release*), dan tablet *orally disintegrating* (ODT) (McEvoy, 2011). Sediaan *Carbidopa*/L-Dopa ODT ditujukan untuk pasien parkinsonism yang mengalami kesulitan dalam menelan. Walaupun diformulasi secara cepat terlarut pada kontak dengan saliva, sediaan ini tidak mengalami absorpsi transmukosal dan akan mencapai absorpsi di duodenum proksimal (Chen, 2014).

Ketika L-Dopa diberikan tanpa L-AAD inhibitor, sekitar 80% pasien akan mengalami efek samping berupa anoreksia, mual, dan muntah. Bila L-Dopa dikombinasikan dengan *carbidopa*, efek samping pada saluran pencernaan tersebut dapat berkurang hingga kurang dari 20%, namun efek samping pada status mental pasien tersebut akan muncul, misal depresi, agitasi, insomnia, halusinasi, kebingungan, pusing, dan mimpi buruk (Aminoff, 2012). Penggunaan L-Dopa jangka panjang diasosiasikan dengan bermacam komplikasi motorik, misal “*end-of-dose wearing off*” (fluktuasi motorik) serta *dyskinesia*. Risiko perkembangan komplikasi tersebut meningkat 10% tiap tahun penggunaan L-Dopa. Komplikasi tersebut dapat muncul 5-6 bulan setelah menggunakan L-Dopa dengan dosis besar (Chen, 2014). *Dyskinesia* terjadi pada 80% pasien PP pengguna L-Dopa selama lebih dari 10 tahun (Aminoff, 2012). Penambahan COMT inhibitor, MAO-B inhibitor, atau DA agonis digunakan untuk mengatasi komplikasi motorik akibat penggunaan L-Dopa (Jankovic, 2007).

Diet tinggi protein dapat menghambat absorpsi L-Dopa. Penggunaan bersama *selegiline* dapat menyebabkan hipotensi ortostatik,

adanya makanan dan penggunaan antikolinergik dapat menghambat pengosongan lambung, sehingga menyebabkan peningkatan degradasi L-Dopa di lambung, kemudian menunda, serta menurunkan kadar L-Dopa yang diabsorpsi, penggunaan bersama sediaan besi dapat menurunkan absorpsi L-Dopa/*carbidopa*. Penggunaan bersama obat yang dapat menurunkan efek terapi L-Dopa, misal: antipsikosis, isoniazid, metoklopramid, papaverin, dan fenitoin. Penggunaan bersama antideresan trisiklik dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan *dyskinesia* (McEvoy, 2011). Penggunaan bersama antihipertensi dan obat gagal jantung dapat meningkatkan efek hipotensi, penggunaan bersama metildopa dapat menyebabkan *dyskinesia*, penggunaan bersama nonselektif MAO inhibitor dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, hipertermia, dan aritmia, penggunaan bersama anestesi umum atau senyawa yang mudah menguap berpotensi menyebabkan aritmia, penggunaan bersama vitamin B6 dapat mengurangi efek terapi L-Dopa (Karalliedde, 2010).

L-Dopa dapat diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan, terutama di usus halus, melalui sistem transport asam amino aromatis. Masuknya L-Dopa ke sistem saraf pusat melewati sawar darah otak juga dimediasi oleh sistem transport asam amino aromatis, sehingga dapat terjadi kompetisi antara protein dengan L-Dopa. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemisahan dalam pemberian L-Dopa dengan makanan tinggi protein atau suplemen asam amino (Brunton, 2010).  $t_{maks}$  bentuk konvensional = 0,5 jam,  $t_{maks}$  bentuk *extended-release* = 2 jam, OOA bentuk konvensional dan ODT = 30 menit, distribusi luas, ikatan L-Dopa dengan protein plasma = 10-30%, ikatan *carbidopa* dengan protein plasma = sekitar 36%, mengalami *first passed metabolism*, dimetabolisme di lambung dan usus,  $t_{1/2}$  L-Dopa/*carbidopa* = 1,5 jam,



$t_{1/2}$  L-Dopa/*carbidopa*/COMT inhibitor (misal *entacapone*) = 2-2,5 jam (McEvoy, 2011). L-Dopa diekskresi di urine (80% sebagai DA, norepinefrin, dan asam homovanilat) (Lacy, 2003).

Dosis untuk dewasa, awali penggunaan L-Dopa dengan dosis 300 mg per hari dalam dosis terbagi. *Carbidopa* dikombinasi dengan L-Dopa untuk mencapai respon yang adekuat. *Carbidopa*/L-Dopa diberikan secara peroral. Dosis maksimal L-Dopa biasanya 800-1.000 mg per hari. Sekitar 75 mg *carbidopa* dapat memblok L-AAAD di perifer, namun beberapa pasien memerlukan dosis *carbidopa* yang lebih besar (Chen, 2014). Rerata pasien parkinsonism sehari memerlukan 75-100 mg *carbidopa* dalam kombinasi ini untuk dapat menghambat reaksi enzimatis dekarboksilase (DeMaagd, 2015). Dosis harian *carbidopa* minimal 70-100 mg, dibawah dosis tersebut pasien dapat mengalami mual-muntah. Pasien parkinsonism biasanya mengawali terapi dengan sehari 3 kali 1 tablet konvensional/ODT *carbidopa*/L-Dopa 25 mg/100 mg, kemudian tingkatkan sebesar 25 mg/100 mg tiap hari sampai tercapai dosis harian sebesar 200 mg/800 mg. Alternatif lain, awali dengan sehari 3-4 kali 1 tablet konvensional/ODT *carbidopa*/L-Dopa 10 mg/100 mg, kemudian tingkatkan sebesar 25 mg/100 mg tiap hari sampai tercapai dosis harian sebesar 80 mg/800 mg. Bila menggunakan tablet *extended-release*, awali dengan sehari 2 kali 1 tablet *extended-release carbidopa*/L-Dopa 50 mg/200 mg. Atur regimen dosis pada interval lebih dari sama dengan 3 hari berdasarkan respon pasien. Bila digunakan sediaan *fixed-combination* yang mengandung L-Dopa 50-150 mg, *carbidopa* 12,5-37,5 mg, dan *entacapone* 200 mg, sehari maksimal 8 tablet. Bila digunakan sediaan *fixed-combination* yang mengandung L-Dopa 200 mg, *carbidopa* 50 mg, dan *entacapone* 200 mg, sehari maksimal 6 tablet. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain monitor tekanan darah, mengantuk

sepanjang hari yang dapat diatasi dengan pengurangan dosis, serta ketidaknormalan pergerakan yang dapat diatasi dengan penambahan *amantadine* (McEvoy, 2011).

#### **2.3.3.4 Monoamine Oxidase B Inhibitor**

Monoamin oksidase B inhibitor merupakan salah satu terapi lini pertama untuk mengatasi gejala Parkinsonian (Tuite, 2003). Pasien parkinsonism yang memerlukan pengobatan gejala parkinsonism yang ringan atau yang lebih menyukai regimen terapi yang sederhana, MAO-B inhibitor merupakan terapi pilihan pertama yang tepat. MAO-B inhibitor juga dapat digunakan bersama L-Dopa untuk mengurangi tingkat “*wearing off*” pada parkinsonism stadium lanjut (Robottom, 2011). MAO-B inhibitor dengan struktur molekul propargilamin telah diteliti memiliki sifat neuroprotektif. Obat golongan ini menghambat deaminasi oksidatif DA yang menghasilkan hidrogen peroksida dan akhirnya radikal bebas dapat merusak neuron nigrostriatal. MAO-B inhibitor melindungi neuron dari stress oksidatif karena MAO-B inhibitor mengalihkan katabolisme DA ke rute lain yang tidak menghasilkan peroksida. *Selegiline* dan *rasagiline* merupakan contoh obat MAO-B inhibitor. *Selegiline* memiliki keuntungan untuk mengatasi gejala Parkinsonian stadium awal (Miyasaki, 2002).

*Selegiline* relatif selektif menghambat MAO-B yang mengubah DA menjadi metabolit tidak aktif, yaitu 3,4-dihidrofenilasetat dan asam homovanilat, sehingga meningkatkan ketersediaan DA pada sinaps pusat dan memperpanjang masa kerja DA. Penggunaan *selegiline* bersama simpatomimetik (misal efedrin dan fenilpropanolamin) serta ketika mengkonsumsi makanan yang mengandung banyak tiramin (terjadi *cheese reaction*) dapat menyebabkan krisis hipertensi, penggunaan

bersama L-Dopa dapat meningkatkan plasma puncak L-Dopa, sehingga menyebabkan delusi, dapat diatasi dengan menurunkan 10-30% dosis L-Dopa setelah 2-3 hari penggunaan *selegiline* (McEvoy, 2011). Penggunaan bersama obat yang memiliki efek serotonergik yang besar (misal *selective serotonin reuptake inhibitors* atau SSRIs, meperidin dan golongan opiat agonis, serta trisiklik antidepressan) dapat menyebabkan sindrom serotonin, penggunaan bersama insulin dan sulfonilurea dapat meningkatkan risiko hipoglikemi episodik (Karalliedde, 2010). Efek samping pada kardiovaskular antara lain hipotensi ortostatik, hipertensi, aritmia, palpitasi, angina, takikardi, bradikardi, edema perifer, mual, pusing, nyeri perut, halusinasi, mulut kering, sakit kepala, *dyskinesia* (Lacy, 2003).

*Selegiline* digunakan bentuk garamnya, yaitu *selegiline* hidroklorida, diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 0,5-0,9$  jam (pasien puasa), mengalami *first passed metabolism* di dinding usus dan hati, bioavailabilitas *selegiline* hidroklorida = 10%, penggunaan *selegiline* hidroklorida oral tunggal 10 mg, konsentrasi plasma puncak *first passed metabolism* metabolitnya lebih tinggi 3-20 kali lipat daripada konsentrasi plasma puncak *selegiline*. Konsentrasi plasma puncak *selegiline* dan metabolitnya lebih tinggi 2,6-4 kali dan 1,5-2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan konsentrasi pada penggunaan oral tunggal pada kondisi *steady state*. Adanya makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas *selegiline* hingga 3-5 kali lipat, namun tidak mempengaruhi efek *first passed metabolism*. *Selegiline* dan metabolitnya terdistribusi luas ke jaringan tubuh, kemudian menembus sawar darah otak, dengan akumulasi terbesar pada thalamus, BG, mesensefalon, dan *cingulate gyrus*, juga terdeteksi di hati dan rambut, ikatan *selegiline* dan/atau metabolitnya dengan protein plasma sekitar 94%, dimetabolisme

secara berlebihan di lambung dan usus menjadi l-desmetil*selegiline*, l-metilamfetamin, kemudian menjadi l-amfetamin. Metabolit amfetamin dihidroksilasi kemudian dikonjugasi dengan asam glukoronat, l-desmetil*selegiline* memiliki efek MAO-B inhibitor irreversibel, namun kontribusinya selama terapi *selegiline* tidak besar, diekskresi melalui ginjal sebagai metabolit terkonjugasi dan tak terkonjugasi (20-63% l-metamfetamin, 9-26% l-amfetamin, dan 1% l-desmetil*selegiline*), ekskresi amfetamin melalui ginjal dapat meningkatkan keasaman urine,  $t_{1/2}$  *selegiline* = 1,2-2 jam (penggunaan oral tunggal 10 mg),  $t_{1/2}$  metabolit = 2 jam (l-desmetil*selegiline*), 20,5 jam (l-metamfetamin), 17,7 jam (l-amfetamin) (McEvoy, 2011).

Dosis dinyatakan dalam bentuk garam. *Selegiline* diberikan secara peroral. Untuk dewasa, sehari 2 kali 5 mg sebelum atau sesudah makan. *Selegiline* diberikan tiap pagi dan siang untuk menghindari gangguan tidur saat malam hari, misal insomnia. Dosis diturunkan menjadi 2,5 mg bila digunakan bersama L-Dopa/*carbidopa*. Dosis *selegiline* maksimal 10 mg dalam sehari. Pasien yang menggunakan *selegiline* HCl lebih dari 10 mg dalam sehari memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipertensi. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain monitoring status mental, tekanan darah, serta munculnya rasa pusing dapat diatasi dengan pengurangan dosis (DeMaagd, 2015).

*Rasagiline* merupakan MAO-B inhibitor irreversibel. Mekanismenya belum sepenuhnya dipahami, diperkirakan menghambat MAO-B di otak, hati, dan jaringan usus, dan platelet secara irreversibel sehingga meningkatkan kadar DA kemudian meningkatkan aktivitas dopaminergik pada striatum. Pada manusia tidak sepenuhnya dapat dijelaskan mengenai selektivitasnya dalam menghambat MAO. Bila digunakan sebagai monoterapi, *rasagiline* dapat menyebabkan sindrom

flu, arthralgia, depresi, dispepsia, dan jatuh. Bila digunakan bersama L-Dopa, *rasagiline* dapat menyebabkan *dyskinesia*, penurunan berat badan, hipotensi ortostatik, mual, muntah, anoreksia, arthralgia, konstipasi, mulut kering, muncul bintik merah pada kulit, ecchymosis, mengantuk, dan paresthesia (McEvoy, 2011).

*Rasagiline* dimetabolisme berlebihan oleh CYP1A2, tidak menghambat CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, atau 4A secara *in vitro*. *Rasagiline* dianggap dapat berinteraksi dengan nonselektif MAO inhibitor. Hambatan pada CYP1A2 (misal karena ciprofloxacin) dapat meningkatkan konsentrasi *rasagiline* dalam plasma sampai 2 kali lipat (peningkatan sekitar 83%), bila digunakan bersamaan, batasi dosis *rasagiline* menjadi sehari 0,5 mg, dapat menyebabkan efek samping yang fatal (misal hipertermia, *rigidity*, *myoclonus*, ketidakstabilan otonom dengan fluktuasi yang cepat pada tanda vital, agitasi yang ekstrim, delirium, dan koma) bila digunakan bersama antidepresan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* atau SNRIs (misal duloxetine dan venlafaxin) dan antidepresan SSRI (misal fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin), dapat menyebabkan efek samping yang fatal (misal perubahan kebiasaan dan status mental, hiperpireksia, *diaphoresis*, hipertensi, kaku otot, dan *syncope*) bila digunakan bersama antidepresan tetrasiklik (misal mirtazepin) dan antidepresan trisiklik (misal amitriptilin dan protriptilin), dapat menyebabkan psikosis bila digunakan bersama dekstrometorfan dan siklobenzaprin, bersama dengan konsumsi makanan yang mengandung banyak tiramin dan penggunaan bersama amin simpatomimetik (misal amfetamin, efedrin, fenilefrin, fenilpropanilamin, dan pseudoefedrin) dapat menyebabkan krisis hipertensi, penggunaan bersama L-Dopa dapat meningkatkan aktivitas dopaminergik, sehingga menyebabkan *dyskinesia* dan hipotensi ortostatik, dapat diatasi dengan

menurunkan dosis L-Dopa, bila digunakan bersama nonselektif MAO inhibitor (misal fenelzin dan tranilsipromin) dapat meningkatkan krisis hipertensi, dapat menyebabkan efek samping yang fatal (misal koma, hipotensi atau hipertensi, depresi pernapasan, seizure, hiperpireksia malignan, dan kolaps eksitasi vaskular perifer) bila digunakan bersama agonis opiat (misal meperidin, metadon, propoxifen, dan tramadol) (McEvoy, 2011). Penggunaan bersama insulin dan sulfonilurea dapat meningkatkan risiko hipoglikemi episodik (Karalliedde, 2010).

*Rasagiline* tersedia dalam bentuk mesilat, diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 1$  jam, bioavailabilitas = 36%, makanan tinggi lemak dapat menurunkan 60% konsentrasi plasma puncak dan 20% *area under curve* (AUC), dapat menembus sawar darah otak, ikatan dengan protein plasma = 88-94% (dengan albumin = 61-63%), metabolisme melalui dealkilasi dan/atau hidroksilasi oleh isoenzym CYP1A2, diekskresi sebesar 62% di urine dan di feses sebesar 7% sebagai metabolit, <1% diekskresikan di urine sebagai *unchanged drug*,  $t_{1/2} = 1,34$  jam (McEvoy, 2011).

Dosis dinyatakan dalam bentuk *rasagiline*. Untuk dewasa, sehari 1 kali 1 mg bila digunakan sebagai monoterapi, sehari 1 kali 0,5 mg sebelum atau sesudah makan. Bila digunakan bersama L-Dopa/*carbidopa*, dapat ditingkatkan menjadi sehari 1 kali 1 mg bila belum tercapai respon yang adekuat. Bila terjadi efek samping dopaminergik (misal *dyskinesia* dan halusinasi), kurangi dosis L-Dopa sebesar 9-13% (McEvoy, 2011).

### 2.3.3.5 *Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor*

*Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor*, misal *entacapone* dan *tolcapone*, telah dikembangkan sebagai terapi parkinsonism yang digunakan untuk meningkatkan efek L-Dopa dan diindikasikan untuk

mengatasi “*wearing off*” (Pahwa, 2006). COMT inhibitor bekerja dengan menghambat enzim COMT yang mengkonversi L-Dopa menjadi DA di perifer, sehingga dapat mengurangi konversi tersebut, kemudian meningkatkan bioavailabilitas sentral L-Dopa. COMT inhibitor tidak memiliki efek pada gejala parkinsonism bila digunakan tanpa bersama L-Dopa. Penambahan COMT inhibitor pada *carbidopa*/L-Dopa lebih baik daripada sediaan *carbidopa*/L-Dopa *controlled release* (CR) dalam mempertahankan efek L-Dopa. COMT inhibitor dapat menurunkan “*off time*” secara signifikan dengan meningkatkan AUC L-Dopa. Oleh karena itu, COMT inhibitor dapat meningkatkan total “*on time*” harian sekitar 1 sampai 2 jam. Dosis L-Dopa, setelah dikombinasi dengan *carbidopa*/COMT inhibitor, yang dapat menembus sawar darah otak sekitar 35% dari dosis awal. Efek dopaminergik dapat muncul dan dapat diatasi dengan pengurangan dosis *carbidopa*/L-Dopa. Penggunaan baik *entacapone* maupun *tolcapone* dapat menyebabkan perubahan warna urine menjadi coklat/jingga. *Entacapone* lebih dipilih untuk digunakan daripada *tolcapone* karena *tolcapone* diasosiasikan dengan hepatotoksisitas. Hindari penggunaan COMT inhibitor bersama nonselektif MAO inhibitor karena dapat menyebabkan hambatan pada jalur metabolisme katekolamin normal (Chen, 2014).

*Entacapone* merupakan obat golongan COMT inhibitor yang reversibel. *Entacapone* menghambat enzim COMT di jaringan perifer yang mengubah L-Dopa menjadi metabolit yang tidak aktif, yaitu 3-OMD, sehingga meningkatkan distribusi L-Dopa ke sistem saraf pusat. Efek sampingnya antara lain memperburuk efek samping L-Dopa, diare, dan terjadi perubahan warna urine menjadi jingga kecoklatan (DeMaagd, 2015).

*Entacapone* pada kadar yang tinggi dapat menghambat isoenzim CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, dan 3A. Penggunaan bersama obat yang dapat menurunkan ekskresi *entacapone*, misal: antiinfeksi (misal ampisilin, kloramfenikol, eritromisin, dan rifampin), probenesid, serta kolestiramin, penggunaan *entacapone* bersama obat yang dimetabolisme oleh COMT (misal *apomorphine* dan metildopa) dapat menyebabkan aritmia dan meningkatkan *heart rate*. Penggunaan bersama obat yang dapat mempengaruhi tekanan darah antara lain golongan simpatomimetik (misal DA, epinefrin, dobutamin, isoproterenol, dan norepinefrin), penggunaan bersama L-Dopa dapat meningkatkan kadar L-Dopa dalam plasma, sehingga meningkatkan efek terapeutik L-Dopa dan risiko efek kardiovaskular serta *dyskinesia* (McEvoy, 2011). Penggunaan bersama oral antikoagulan dapat meningkatkan efek antikoagulan (Karalliedde, 2010).

*Entacapone* dapat diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 1$  jam, bioavailabilitas = 35%, adanya makanan tidak mempengaruhi farmakokinetika, tidak terdistribusi luas di jaringan, ikatan dengan protein plasma (terutama albumin) = 98%, dimetabolisme melalui isomerisasi, diikuti glukoronidasi menjadi konjugat tidak aktif, *entacapone* dan metabolitnya diekskresi di feses sebesar 90% melalui ekskresi bilier dan sebesar 10% di urine,  $t_{1/2} = 2,4$  jam. *Entacapone* diberikan secara peroral. Bila menggunakan kombinasi *carbidopa*/L-Dopa rasio dosis 1:4, pemberian terapi *entacapone* 200 mg dimulai ketika pasien parkinsonism dalam sehari mengkonsumsi  $\geq 800$  mg L-Dopa atau pasien mengalami *dyskinesia*, diiringi dengan pengurangan dosis L-Dopa sebesar 25%. Pasien yang menggunakan  $> 600$  mg L-Dopa dalam sehari atau dengan *dyskinesia*, pemberian terapi *entacapone* diberikan secara terpisah dengan *carbidopa*/L-Dopa. Pasien yang



menggunakan < 600 mg L-Dopa dalam sehari atau tanpa disertai *dyskinesia*, pemberian terapi *entacapone* diberikan dalam sediaan *fixed-combination*. Pasien parkinsonism maksimal dapat menggunakan *entacapone* sebanyak 1.600 mg dalam sehari (McEvoy, 2011)

*Tolcapone* juga merupakan obat golongan COMT inhibitor yang reversibel. Efek sampingnya antara lain peningkatan enzim di liver, gagal liver, *dyskinesia*, *dystonia*, mual, anoreksia, gangguan tidur/insomnia, ketidakstabilan ortostatik, kram otot, mimpi berlebihan, mengantuk, dan diare. *Tolcapone* dimetabolisme sebagian oleh COMT, CYP3A4, dan CYP2A6, menghambat COMT dan CYP2C9, penggunaan bersama obat yang dapat menyebabkan gejala kompleks mirip sindrom neuroleptik malignant, antara lain nonselektif MAO inhibitor (misal fenelzin dan tranilsipromin) serta antidepresan SSRIs dan trisiklik, penggunaan *entacapone* bersama obat yang dimetabolisme oleh COMT (misal *apomorphine* dan metildopa) dapat menyebabkan aritmia, meningkatkan *heart rate*, serta penggunaan bersama obat yang dapat mempengaruhi tekanan darah secara berlebihan antara lain golongan simpatomimetik (misal DA, epinefrin, dobutamin, isoproterenol, dan norepinefrin), penggunaan bersama L-Dopa dapat meningkatkan AUC L-Dopa hingga 2 kali lipat dan meningkatkan  $t_{1/2}$  L-Dopa yang awalnya 2 jam menjadi 3,5 jam tanpa meningkatkan kadar puncak plasma L-Dopa atau mengubah  $t_{maks}$ , sehingga membuat kadar L-Dopa lebih stabil dan meningkatkan keefektifannya, penggunaan bersama warfarin dapat meningkatkan kadar warfarin dalam plasma (McEvoy, 2011).

*Tolcapone* cepat diabsorpsi oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 2$  jam, bioavailabilitas = 65-68%, penggunaan 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan dapat mengurangi bioavailabilitas *tolcapone* sebesar 10-20% dibanding penggunaan saat puasa, tidak terdistribusi luas di jaringan,

terdistribusi ke jaringan otak, ikatan dengan protein plasma (terutama albumin) > 99,9%, volume distribusi *tolcapone* tak terikat berkurang hingga 50% pada pasien parkinsonism dengan sirosis hati, dimetabolisme melalui glukoronidasi, dimetabolisme oleh COMT menjadi katekol-3-O-metiltolcapone, hidroksilasi diikuti oksidasi menjadi turunan asam karboksilat, kemudian direduksi melalui N-asetilasi, metabolit diekskresi di urine sebesar 60% dan di feses sebesar 40%, sebesar < 0.5% dalam bentuk *unchanged drug* di urine,  $t_{1/2}$  *tolcapone* = 2-3 jam,  $t_{1/2}$  katekol-3-O-metiltolcapone = 30-60 jam, namun tidak terjadi akumulasi karena *tolcapone* menghambat COMT, klirens *tolcapone* tak terikat berkurang hingga 50% pada pasien parkinsonism dengan sirosis hati. *Tolcapone* diberikan secara peroral. Dosis untuk dewasa, biasanya sehari 3 kali 100 mg sebelum atau sesudah makan. Bila perlu tingkatkan dosis menjadi sehari 3 kali 200 mg untuk mendapatkan manfaat tambahan, namun perlu dihentikan penggunaan obat tersebut bila pasien gagal menunjukkan manfaat klinik yang diharapkan dari penggunaannya selama 3 minggu (McEvoy, 2011). Monitor dengan ketat fungsi liver pasien parkinsonism pengguna *tolcapone* berkenaan dengan adanya toksisitas liver yang fatal akibat penggunaan *tolcapone* (Chen, 2014).

### 2.3.3.6 Dopamin Agonis

Dopamin agonis yang bekerja langsung pada DA reseptor memiliki kelebihan dibandingkan dengan L-Dopa, yaitu tidak memerlukan konversi enzim untuk menjadi metabolit aktif serta tidak berkompetisi dengan senyawa lain yang melalui transport aktif menuju darah dan menembus sawar darah otak (Aminoff, 2012). Dopamin agonis dibagi menjadi dua subtype, yaitu turunan ergot agonis (misal *bromocriptine*) dan turunan nonergot agonis (misal *pramipexole*,

*ropinirole*, dan *apomorphine*). Turunan nonergot lebih aman digunakan dibandingkan dengan turunan ergot (Zanettini, 2007). Turunan nonergot efektif sebagai terapi tunggal gejala parkinsonism ringan sampai sedang, juga sebagai tambahan terapi L-Dopa pada pasien parkinsonism yang mengalami fluktuasi motorik (Olanow, 2009). DA agonis dapat mengurangi “*off time*” dan dapat mengurangi dosis L-Dopa. Penelitian lain yang membandingkan pasien parkinsonism yang menggunakan terapi tunggal L-Dopa atau DA agonis mengungkapkan terjadi penurunan risiko perkembangan komplikasi motorik yang diasosiasikan dengan DA agonis (Chen, 2014).

Pasien parkinsonism yang lebih muda, berusia kurang dari 60 tahun, lebih sesuai menggunakan DA agonis karena pasien tersebut lebih mudah mengalami perkembangan fluktuasi motorik. Pasien parkinsonism yang lebih tua, berusia lebih dari sama dengan 60 tahun, lebih mudah mengalami psikosis dan hipotensi ortostatik setelah menggunakan DA agonis. Oleh karena itu, *carbidopa/L-Dopa* mungkin dapat menjadi terapi awal yang terbaik pada pasien ini, khususnya bila pasien mengalami masalah kognitif dan demensia. Efek samping yang umum terjadi antara lain mual, kebingungan, halusinasi, edema pada ekstremitas bawah, hipotensi postural, dan sedasi. Jarang terjadi, namun merupakan efek samping yang serius, yaitu kebiasaan menuruti kata hati (misal berjudi, belanja, hiperseksual), psikosis, dan serangan tidur yang datangnya tiba-tiba dan tidak diharapkan. Memulai terapi DA agonis paling baik dengan titrasi dosis yang lambat untuk menghindari munculnya efek samping yang tidak dapat ditoleransi serta untuk mengetahui dosis terkecil yang memberikan keuntungan yang optimal (Chen, 2014).

*Bromocriptine* merupakan turunan ergot DA reseptor agonis. *Bromocriptine* merangsang reseptor D<sub>2</sub> pada korpus striatum.

*Bromocriptine* tidak umum diresepkan untuk pasien parkinsonism karena efikasinya kurang dibandingkan dengan DA agonis lain (Chen, 2014). Selain itu, *bromocriptine* juga memungkinkan terjadinya perkembangan fibrosis paru, fibrosis klep jantung, serta retroperitoneal (Selbach, 2012). Efek samping yang terjadi lebih dari 10% antara lain mual, pusing, dan sakit kepala. Efek samping yang terjadi antara 1-10% antara lain hipotensi ortostatik, kelelahan, mengantuk, muntah, pergerakan tidak terkendali, halusinasi, bingung, efek “*on-off*”, mengantuk, rasa tidak nyaman pada perut, dan napas pendek pingsan. Efek samping yang terjadi kurang dari 1% antara lain aritmia, rambut rontok, insomnia, paranoid, dan halusinasi (Lacy, 2003).

*Bromocriptine* dimetabolisme oleh CYP3A. Penghambat CYP3A4 dapat meningkatkan kadar *bromocriptine* dalam plasma, penggunaan bersama obat yang dapat menurunkan efek terapi *bromocriptine* antara lain metildopa, reserpin, antidepresan trisiklik (misal amitriptilin, imipramin), antipsikosis (misal haloperidol, fenotiazin), dan DA antagonis (misal metoklopramid, pimizid) (McEvoy, 2011). Penggunaan obat yang dapat meningkatkan kadar *bromocriptine* antara lain oktreotid dan antibiotik golongan makrolida (misal eritromisin) (Karalliedde, 2010). *Bromocriptine* tersedia dalam bentuk mesilat. Bioavailabilitas = 28%,  $t_{maks}$  = 1-3 jam, OOA = 30-90 menit, ikatan dengan protein plasma (terutama albumin) = sekitar 90-96%, mengalami *first passed metabolism* berlebihan di hati oleh CYP3A dan hidrosilasi menjadi metabolit inaktifnya. *Bromocriptine* dan metabolitnya diekskresi di feses sebesar 85% melalui ekskresi bilier dan sebesar 6% di urine,  $t_{1/2}$  = 15 jam. Dosis dinyatakan dalam bentuk *bromocriptine*. *Bromocriptine* diberikan secara peroral. Untuk dewasa, awali dengan sehari 2 kali 1,25 mg saat makan. Bila perlu tingkatkan dosis

sehari menjadi 2,5 mg tiap 14-28 hari. Maksimal 100 mg dalam sehari. Bila dilakukan penurunan dosis L-Dopa akibat efek sampingnya, dosis *bromocriptine* dapat dinaikkan secara bertahap dengan kenaikan sebanyak 2,5 mg. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain monitoring status mental, tekanan darah, *chest radiograph*, serta munculnya kebingungan dan mual (McEvoy, 2011).

*Pramipexole* merupakan turunan nonergot DA reseptor agonis. *Pramipexole* menunjukkan adanya ikatan spesifik yang besar pada aktivitas intrinsik reseptor D<sub>2</sub> agonis secara in vitro dibandingkan DA reseptor agonis lain (misal *bromocriptine* dan pergolid), memiliki afinitas yang besar terhadap reseptor subtype D<sub>3</sub> dibanding subtype D<sub>2</sub> maupun D<sub>4</sub>. Efek samping yang terjadi lebih dari 10% antara lain hipotensi ortostatik, mual, dan konstipasi (masing-masing bergantung pada dosis), insomnia, pusing, serta sakit kepala. Efek samping yang terjadi kurang dari 1% antara lain takikardi, nyeri dada, dan kebingungan (Lacy, 2009). Efek samping lain yang dapat terjadi, yaitu ICD (DeMaagd, 2015).

Penggunaan *pramipexole* bersama obat yang dapat menurunkan keefektifan *pramipexole* antara lain antipsikosis (misal fenotiazin, butirofenon, dan tioxantin) dan DA antagonis (misal metoklopramid), penggunaan bersama obat yang dapat meningkatkan hambatan sekresi basa organik tubular ginjal melalui melalui sistem transport kationik organik (misal simetidin) dapat meningkatkan AUC dan memperpanjang  $t_{1/2}$  *pramipexole*, penggunaan bersama obat yang disekresi melalui melalui sistem transport kationik organik sehingga dapat menurunkan klirens *pramipexole*, antara lain diltiazem, quinidin dan quinin, ranitidin, triameren, dan verapamil, penggunaan bersama L-Dopa dapat menambah efek terapi maupun efek samping, misal *dyskinesia* (McEvoy, 2011).

Penggunaan bersama *amantadine* dapat meningkatkan efek samping karena menurunkan ekskresi renal (Karalliedde, 2010).

*Pramipexole* tersedia dalam bentuk garamnya, yaitu *pramipexole* dihidroklorida. *Pramipexole* diabsorpsi secara baik oleh saluran pencernaan.  $t_{maks} = 2$  jam, bioavailabilitas  $> 90\%$ , adanya makanan dapat menurunkan laju absorpsi, waktu untuk mencapai  $t_{maks}$  tertunda hingga 1 jam, namun dapat diberikan bersama makan bila pasien mengalami mual, terdistribusi luas ke jaringan tubuh, ikatan dengan protein plasma =  $15\%$ , diekskresi sebesar  $90\%$  di urine sebagai *unchanged drug*, disekresi melalui tubulus ginjal melalui sistem transport kationik organik,  $t_{1/2} = 8$  jam. Pasien parkinsonism usia lebih dari 65 tahun, total klirens *pramipexole* berkurang sebesar  $30\%$  dan  $t_{1/2} = 12$  jam. Dosis dinyatakan dalam bentuk garam. *Pramipexole* diberikan secara peroral. Dosis untuk dewasa, awali dengan dosis kecil, kemudian ditingkatkan dosis tiap 5-7 hari sampai tercapai respon terapeutik maksimal (McEvoy, 2011). Regimentasi dosis *pramipexole* dihidroklorida ditunjukkan pada Tabel II.2.

**Tabel II.2** Regimentasi dosis *pramipexole* (McEvoy, 2011)

Terapi minggu ke-	Total dosis harian (mg)	Tablet <i>pramipexole</i> konvensional	Tablet <i>pramipexole</i> extended-release
1	0,375	Sehari 3 kali 0,125 mg	Sehari 1 kali 0,375 mg
2	0,75	Sehari 3 kali 0,25 mg	Sehari 1 kali 0,75 mg
3	1,5	Sehari 3 kali 0,5 mg	Sehari 1 kali 1,5 mg
4	2,25	Sehari 3 kali 0,75 mg	
5	3	Sehari 3 kali 1 mg	
6	3,75	Sehari 3 kali 1,25 mg	
7	4,5	Sehari 3 kali 1,5 mg	

Pada peningkatan dosis lebih besar dari rentang 1,5-6 mg dalam sehari, terjadi peningkatan insiden munculnya hipotensi postural, mual, konstipasi, mengantuk, dan amnesia. Bila *pramipexole* digunakan bersama dengan L-Dopa, perlu dikurangi dosis L-Dopa. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain monitoring status mental, tekanan darah, *chest*

*radiograph*, serta munculnya kebingungan dan mual. Dosis dan frekuensi pemberian *pramipexole* dihidroklorida perlu dimodifikasi bila digunakan oleh pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal (McEvoy, 2011). Regimentasi dosis *pramipexole* dihidroklorida pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal ditunjukkan pada Tabel II.3.

**Tabel II.3** Regimentasi dosis *pramipexole* pada pasien parkinsonism dengan gangguan fungsi renal (McEvoy, 2011)

Ciqr (mL/menit)	Dosis awal	Dosis maksimal
- >60	Sehari 3 kali 0,125 mg	Sehari 3 kali 1,5 mg
- 35-59	Sehari 2 kali 0,125 mg	Sehari 2 kali 1,5 mg
- 15-34	Sehari 1 kali 0,125 mg	Sehari 1 kali 1,5 mg
- <15 dan pasien hemodialisis	Tidak dipelajari secara adekuat, tidak ada rekomendasi spesifik	

*Ropinirole* merupakan turunan nonergot DA reseptor agonis. *Ropinirole* digunakan sebagai monoterapi pada terapi awal untuk mengatasi gejala parkinsonism. *Ropinirole* dikombinasi dengan L-Dopa untuk mengatasi gejala parkinsonism pada pasien parkinsonism stadium lanjut. Pasien parkinsonism stadium awal (belum menggunakan L-Dopa) dapat mengalami efek samping berupa mual, pusing, mengantuk, muntah, kelelahan, infeksi virus, dyspepsia, nyeri nyeri kaki, peningkatan ekskresi keringat, asthenia, gejala ortostatik, nyeri perut, faringitis, ketidaknormalan dalam penglihatan, mulut kering, hipertensi, kebingungan, halusinasi, infeksi saluran kemih. Pasien parkinsonism yang menggunakan *ropinirole* bersama L-Dopa dapat mengalami efek samping berupa *dyskinesia*, mual, pusing, mengantuk, sakit kepala, halusinasi, jatuh, nyeri perut, kebingungan, infeksi saluran napas atas, peningkatan ekskresi keringat, muntah, tremor, infeksi saluran kemih, konstipasi, nyeri, hipokinesia, diare, amnesia, gelisah/gugup, arthralgia, dan paresthesia (McEvoy, 2011). Efek samping lain yaitu ICD (DeMaagd, 2015).

*Ropinirole* dimetabolisme oleh CYPIA2, penggunaan bersama obat yang dapat menurunkan keefektifan *ropinirole*, antara lain DA antagonis (misal metoklopramid) serta antipsikosis (misal fenotiazin, butirofenon, dan tioxantin) karena antipsikosis memiliki efek DA antagonis, penggunaan bersama ciprofloksasin dapat meningkatkan kadar puncak plasma dan AUC *ropinirole*, penggunaan bersama obat penekan sistem saraf pusat (misal alkohol, antidepresan, antipsikosis, dan benzodiazepin) menyebabkan efek sedasi, penggunaan bersama estrogen (misal etinilestradiol) dapat mengurangi klirens *ropinirole*, penggunaan bersama L-Dopa dapat menambah efek terapi maupun efek samping (misal *dyskinesia*), merokok dan penggunaan bersama florokuinolon dapat meningkatkan CYPIA2 sehingga meningkatkan klirens *ropinirole* (McEvoy, 2011).

*Ropinirole* digunakan bentuk garamnya, yaitu *ropinirole* hidroklorida, cepat diabsorpsi oleh saluran pencernaan,  $t_{maks} = 1-2$  jam, mengalami *first passed metabolism*, bioavailabilitas absolut = 55%, adanya makanan dapat menurunkan laju absorpsi, waktu untuk mencapai  $t_{maks}$  tertunda hingga 2,5 jam, serta menurunkan kadar puncak plasma, terdistribusi luas ke jaringan tubuh, ikatan dengan protein plasma = 40%, dimetabolisme di hepar melalui reaksi N-despropilasi dan hidroksilasi menjadi metabolit yang tidak aktif, metabolisme dimediasi oleh CYPIA2, metabolit diekskresi di urine, kurang dari 10% diekskresi di urine sebagai *unchanged drug*,  $t_{1/2} = 6$  jam. Pasien parkinsonism usia > 65 tahun, klirens *ropinirole* berkurang sebesar 30%. Dosis dinyatakan dalam bentuk *ropinirole*. *Ropinirole* diberikan secara peroral. Untuk dewasa, awali dengan dosis kecil, kemudian ditingkatkan dosis secara perlahan sampai tercapai respon terapeutik maksimal. *Ropinirole* dapat digunakan sebelum,



saat, atau sesudah makan (McEvoy, 2011). Regimentasi dosis *ropinirole* ditunjukkan pada Tabel II.4.

**Tabel II.4** Regimentasi dosis *ropinirole* (Lacy, 2009)

Terapi minggu ke-	Total dosis harian (mg)	Tablet <i>ropinirole</i> konvensional	Tablet <i>ropinirole</i> extended-release
1	0,75	Sehari 3 kali 0,25 mg	Sehari 1 kali 2 mg
2	1,5	Sehari 3 kali 0,5 mg	Sehari 1 kali 2 mg
3	2,25	Sehari 3 kali 0,75 mg	Sehari 1 kali 4 mg
4	3	Sehari 3 kali 1 mg	
> 4 minggu	Dapat dinaikkan hingga maksimal 24 mg		

Bila penggunaan *ropinirole* bersama dengan L-Dopa, perlu dikurangi dosis L-Dopa. Bila *ropinirole* dihentikan penggunaannya, kurangi frekuensi penggunaan dari sehari 3 kali menjadi sehari 2 kali selama 4 hari, kemudian menjadi sehari 1 kali selama 3 hari. Monitoring terapi yang dilakukan antara lain monitoring status mental, tekanan darah, *chest radiograph*, serta munculnya kebingungan dan mual (McEvoy, 2011).

*Apomorphine* merupakan turunan nonergot DA reseptor agonis yang diberikan sebagai injeksi subkutan. *Apomorphine* merangsang secara langsung reseptor DA postsinaps pada kaudatus-putamen, memiliki afinitas yang lebih besar terhadap reseptor subtype D<sub>4</sub> dibanding subtype D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, maupun D<sub>5</sub>. Efek sampingnya antara lain: mual, muntah, mengantuk, kepening, halusinasi, edema, nyeri dada, peningkatan ekskresi keringat, dan rhinorrhea. Penggunaan bersama antihipertensi dan vasodilator menyebabkan efek hipotensi, infark miokard, pneumonia, jatuh yang serius, serta luka pada tulang dan sendi, penggunaan bersama obat penekan sistem saraf pusat (misal alkohol, antidepresan, antipsikosis, dan benzodiazepin) menyebabkan efek sedasi, penggunaan bersama antagonis selektif reseptor 5-hidroksitriptamin (5-HT), misal dolasetron, granisetron, ondansetron,

dan palonosetron, dapat menyebabkan hipotensi dan hilangnya kesadaran, penggunaan bersama DA antagonis (misal fenotiazin, butirofenon, tioxantin, dan metoklopramid) dapat mengurangi keefektifan *apomorphine*, penggunaan bersama L-Dopa dapat menambah efek terapi L-Dopa (McEvoy, 2011).

*Apomorphine* digunakan bentuk garamnya, yaitu *apomorphine* hidroklorida, bioavailabilitas rute subkutan = 100%,  $t_{maks}$  = 10-60 menit, OOA = 10-20 menit, DOA = 60 menit, terjadi peningkatan kadar puncak plasma sebesar 25% serta AUC sebesar 10% pada pasien dengan pelemahan hati sedang dibandingkan dengan pasien tanpa pelemahan hati. Pasien dengan pelemahan ginjal sedang dapat terjadi peningkatan kadar puncak plasma sebesar 50% serta AUC sebesar 16% dibandingkan dengan pasien tanpa pelemahan ginjal. Kadar pada cairan serebrospinal kurang dari 10% kadar puncak plasma, rute metabolisme belum diketahui, kemungkinan rute metabolik: sulfasi, N-demetilasi, glukoronidasi, dan oksidasi,  $t_{1/2}$  = 40 menit (McEvoy, 2011).

Pasien perlu menggunakan antiemetik (misal trimetobenzamid HCl sehari 3 kali 300 mg) selama 3 hari sebelum menggunakan *apomorphine*, kemudian dilanjutkan selama 2 bulan masa penggunaan *apomorphine* sampai muncul toleransi mual dan muntah (Chen, 2014). Hindari penggunaan antiemetik lain. *Apomorphine* digunakan pada perut, paha, dan lengan atas melalui injeksi subkutan menggunakan *dosing pen*. *Apomorphine* tidak diperbolehkan digunakan melalui rute intravaskular (IV) karena dapat menyebabkan thrombosis dan emboli paru. Lakukan tes dosis untuk menentukan dosis *apomorphine*. Tes ini dilakukan ketika pasien mengalami "off time". Induksi "off time" dengan cara pasien tidak menggunakan antiparkinsonian dalam 1 malam. Dosis *apomorphine* dinyatakan dalam bentuk *apomorphine* HCl. Dosis awal untuk tes dosis

sebesar 0,2 mL (2 mg). Jika dosis ini dapat ditoleransi dan efektif, dosis ini dapat digunakan. Bila perlu dosis dinaikkan sebesar 0,1 mL (1 mg) tiap beberapa hari. Ukur tekanan darah pasien saat telentang dan berdiri pada 20, 40, dan 60 menit setelah penggunaan *apomorphine*. Pasien tidak dapat menggunakan *apomorphine* bila terjadi hipotensi ortostatik. Pasien yang dapat menoleransi, tapi tidak merespon dosis 0,2 mL (2 mg), perlu berikan dosis kedua untuk tes dosis sebesar 0,4 mL (4 mg) pada “*off time*” selanjutnya, juga harus lebih dari 2 jam setelah penggunaan dosis pertama. Jika dosis ini dapat ditoleransi dan efektif, dosis 0,3 mL (3 mg) dapat digunakan. Bila perlu dosis dinaikkan sebesar 0,1 mL (1 mg) tiap beberapa hari. Pasien yang dapat merespon, tapi tidak menoleransi dosis 0,4 mL (4 mg), perlu berikan dosis ketiga untuk tes dosis sebesar 0,3 mL (3 mg) pada “*off time*” selanjutnya, juga harus lebih dari 2 jam setelah penggunaan dosis kedua. Jika dosis ini dapat ditoleransi dan efektif, dosis 0,2 mL (2 mg) dapat digunakan. Bila perlu dosis dinaikkan menjadi 0,3 mL (3 mg) setelah beberapa hari. Dosis tidak diperkenankan dinaikkan menjadi 0,4 mL (4 mg) pada pasien ini. Pada beberapa penelitian, dosis yang biasanya digunakan sebesar 0,3-0,6 mL (3-6 mg), rerata penggunaan sehari 3 kali. Jika terapi dihentikan selama 1 minggu, awali kembali dengan dosis 0,2 mL (2 mg), kemudian titrasi secara bertahap untuk mendapat efeknya. Pasien parkinsonism dengan pelemahan ginjal ringan hingga sedang, dosis pertama tes dosis sebesar 0,1 mL (1 mg). Monitoring terapi antara lain monitoring tekanan darah, serta munculnya kebingungan dan mual (McEvoy, 2011).

## **2.4 Tinjauan tentang *Drug Utilization Study***

### **2.4.1 Definisi**

*Drug Utilization Study* (DUS) atau studi penggunaan obat didefinisikan sebagai studi pemasaran, pendistribusian, persepan, dan penggunaan obat pada masyarakat, dengan penekanan khusus dalam hal menghasilkan konsekuensi kesehatan, sosial, dan ekonomi. Studi penggunaan obat merupakan bagian dari *pharmacoepidemiology*. *Pharmacoepidemiology* adalah studi tentang penggunaan obat, efek terapi atau efek samping terkait obat pada masyarakat dengan tujuan mendukung penggunaan obat yang rasional dan ekonomis, sehingga dapat meningkatkan *health outcome*. Studi penggunaan obat dan *pharmacoepidemiology* dapat memberikan pemahaman mengenai aspek berikut:

- a. Pola penggunaan obat yang meliputi profil penggunaan obat serta kecenderungan dalam penggunaan obat dan biaya dari waktu ke waktu.
- b. Kualitas penggunaan obat: aspek ini diputuskan berdasarkan audit yang membandingkan penggunaan obat secara aktual terhadap pedoman persepan nasional atau formularium obat lokal.
- c. Penentu penggunaan obat: aspek ini meliputi karakteristik pengguna, karakteristik penulis resep, dan karakteristik obat.
- d. *Outcome* penggunaan obat yang meliputi konsekuensi *health outcome*, baik menguntungkan maupun merugikan serta konsekuensi ekonomi.

(WHO, 2003)

### **2.4.2 Tujuan**

Tujuan utama DUS antara lain: mendeskripsikan profil penggunaan obat pada populasi, mengidentifikasi dan mendefinisikan masalah terkait obat, menganalisis masalah secara umum, menegakkan pilihan dalam menyelesaikan masalah, dan menafsirkan efek tindakan yang diambil (Suman, 2014).

## **2.5 Tinjauan tentang *Drug Related Problem***

### **2.5.1 Definisi**

*Drug Related Problem* (DRP) adalah kejadian tidak diinginkan yang dialami oleh pasien, yang terkait atau diduga terkait terapi farmakologi, yang berpengaruh pada pencapaian tujuan terapi, serta membutuhkan pertimbangan dan keputusan dari profesional untuk menyelesaikan permasalahan tersebut (Cipolle, 2012).

### 2.5.2 Klasifikasi

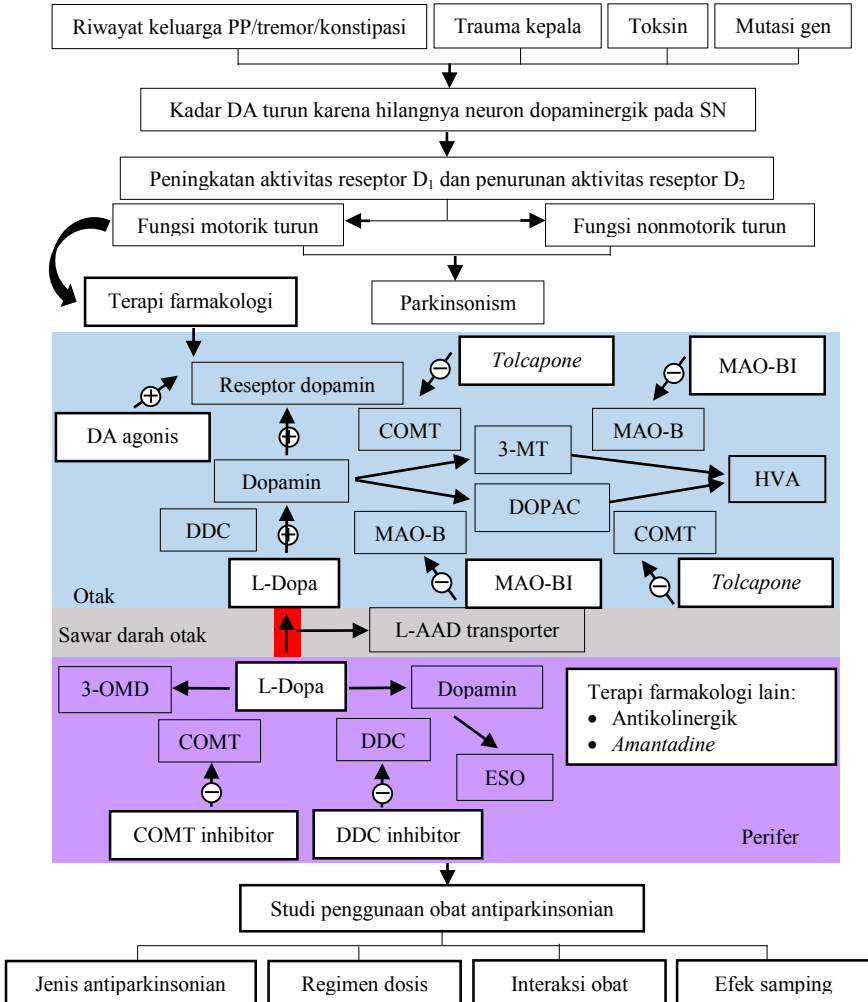
Tabel II.5 berikut ini berisi klasifikasi DRP menurut Cipolle.

**Tabel II.5** Klasifikasi DRP (Cipolle, 2012)

No.	<i>Drug Therapy Problem Category</i>	<i>Drug Therapy Problem Subcategory</i>
1.	<i>Unnecessary Drug Therapy</i>	<i>No medical indication</i>
		<i>Duplicate therapy</i>
		<i>Nondrug therapy indicated</i>
		<i>Treating avoidable ADR</i>
		<i>Addictive/recreational</i>
2.	<i>Needs Additional Drug Therapy</i>	<i>Untreated condition</i>
		<i>Preventive/prophylactic</i>
		<i>Synergistic/potentiating</i>
3.	<i>Needs Different Drug Product</i>	<i>More effective drug available</i>
		<i>Condition refractory drug</i>
		<i>Dosage form inappropriate</i>
		<i>Not effective for condition</i>
4.	<i>Dosage Too Low</i>	<i>Wrong dose</i>
		<i>Frequency inappropriate</i>
		<i>Drug interaction</i>
		<i>Duration inappropriate</i>
5.	<i>Adverse Drug Reaction</i>	<i>Undesirable Effect</i>
		<i>Unsafe drug for patient</i>
		<i>Drug interaction</i>
		<i>Dosage administered or change too rapidly</i>
		<i>Allergic reaction</i>
6.	<i>Dosage Too High</i>	<i>Contraindications present</i>
		<i>Wrong dose</i>
		<i>Frequency inappropriate</i>
		<i>Drug interaction</i>
		<i>Duration inappropriate</i>
7.	<i>Noncompliance</i>	<i>Incorrect administration</i>
		<i>Directions not understood</i>
		<i>Patient prefers not to take</i>
		<i>Patient forgets to take</i>
		<i>Drug product too expensive</i>
		<i>Cannot swallow/administer</i>
		<i>Drug product not available</i>

### BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan:  : variabel yang diamati

**Gambar 3.1** Alur kerangka konseptual

### 3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Seperti yang terlihat pada Gambar 3.1, penurunan kadar dopamin akibat hilangnya neuron dopaminergik pada *substantia nigra* menyebabkan peningkatan aktivitas reseptor D<sub>1</sub> dan penurunan aktivitas pada reseptor D<sub>2</sub>, kemudian menyebabkan terjadinya penurunan fungsi motorik dan nonmotorik yang merupakan karakteristik parkinsonism. Presentasi klinik utamanya adalah *bradykinesia*, tremor, *rigidity*, serta ketidaksabilan postural.

Terapi farmakologi harus dimulai ketika pasien mengalami gangguan fungsional akibat gejala parkinsonian yang muncul. Pemilihan terapi farmakologi didasarkan pada gejala spesifik yang dialami serta usia pasien parkinsonism. Obat yang digunakan dalam terapi parkinsonism antara lain L-Dopa, DA agonis, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor, *amantadine*, dan antikolinergik. Menurut penelitian sebelumnya, pasien parkinsonism pengguna antiparkinsonian dapat mengalami masalah terkait obat antiparkinsonian. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji penggunaan antiparkinsonian yang meliputi jenis, kombinasi, regimentasi dosis, serta mengidentifikasi dan menganalisis adanya masalah terkait penggunaan obat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism.



## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif, selanjutnya dianalisis secara deskriptif. Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien parkinsonism.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 15 Maret sampai 31 Mei 2016.

#### **4.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **4.3.2 Sampel**

Sampel penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015, yang memenuhi kriteria inklusi, di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **4.3.3 Kriteria Inklusi**

Pasien dengan diagnosis parkinsonism yang memiliki data rekam medik, meliputi identitas, data terapi antiparkinsonian yang diterima oleh pasien, serta regimentasi dosisnya.

#### **4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel**

Sampel diambil dengan teknik *nonrandom sampling* dengan metode *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel dilakukan berdasarkan karakteristik tertentu yang diinginkan oleh peneliti.

#### **4.4 Instrumen Penelitian**

Instrumen penelitian yaitu data Rekam Medik (RM) pasien parkinsonism.

#### **4.5 Definisi Operasional dan Istilah dalam Penelitian**

##### **Pasien**

Pasien dengan diagnosis parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **Rekam medik**

Rekam medik pasien parkinsonism yang berisi identitas, data terapi antiparkinsonian yang diterima oleh pasien Parkinsonism, serta regimentasi dosisnya.

##### **Obat antiparkinsonian**

Obat antiparkinsonian yang diberikan kepada pasien parkinsonism, misalnya L-Dopa, DA agonis, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor, antikolinergik, atau *amantadine*.

##### **Regimen dosis**

Dosis serta aturan pemakaian obat antiparkinsonian yang diberikan kepada pasien Parkinsonism.

##### ***Drug related problem***

Permasalahan yang muncul terkait penggunaan antiparkinsonian, antara lain dosis yang tidak tepat, interaksi potensial obat, dan efek samping potensial obat.

### **Interaksi potensial obat**

Interaksi potensial obat antiparkinsonian satu dengan obat antiparkinsonian lain serta interaksi obat antiparkinsonian dengan obat selain obat antiparkinsonian.

### **Efek samping potensial obat**

Efek dari obat antiparkinsonian yang tidak dikehendaki pada pemberian dosis lazim. Efek ini dapat berakibat buruk atau membahayakan pasien.

## **4.6 Cara Pengumpulan Data**

Pengumpulan data dilakukan melalui tahapan sebagai berikut:

- a. Mencari dan mengumpulkan RM pasien.
- b. Pencatatan data ke dalam Lembar Pengumpulan Data (LPD), meliputi nomor rekam medik, identitas pasien, keluhan dan diagnosis, riwayat penyakit dan riwayat pengobatan, data klinik, profil pengobatan antiparkinsonian, dan DRP yang timbul selama penggunaan obat antiparkinsonian.

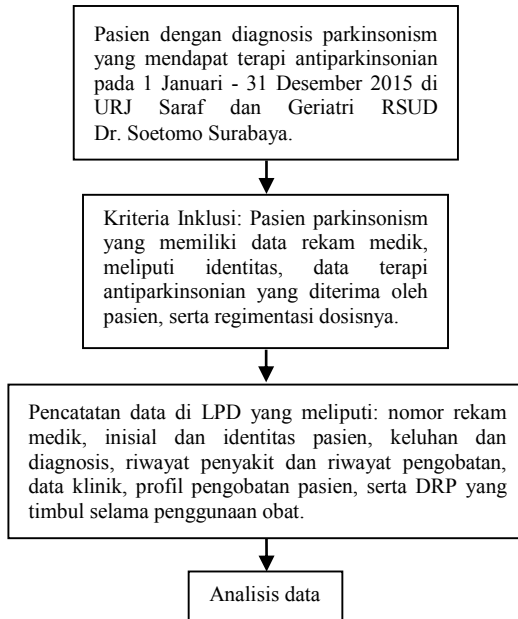
## **4.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data**

Pengolahan data dilakukan dengan melakukan pengelompokan berdasarkan demografi pasien yang meliputi jenis kelamin dan usia. Data yang telah dicatat dalam LPD dianalisis secara deskriptif dalam bentuk narasi, tabel, grafik, atau diagram. Analisis data yang diperoleh antara lain:

- a. Data demografi pasien, meliputi jenis kelamin dan usia.
- b. Profil penggunaan obat antiparkinsonian, meliputi jenis obat antiparkinsonian baik tunggal maupun kombinasi serta regimentasi dosisnya.

- c. *Drug Related Problem*, meliputi kesesuaian dosis, interaksi potensial obat, dan efek samping potensial obat.

#### 4.8 Kerangka Operasional



**Gambar 4.1** Alur kerangka operasional

## BAB V

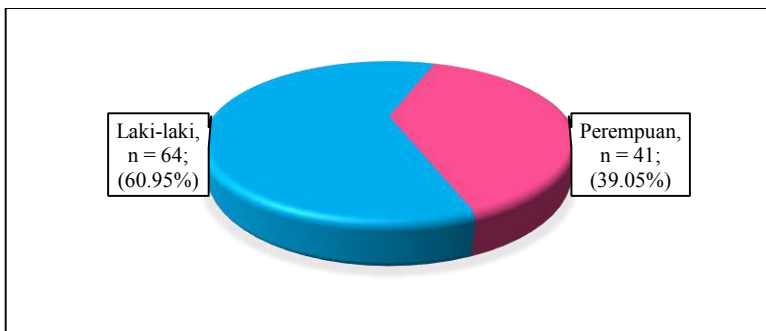
### HASIL PENELITIAN

Pasien parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015 dan memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini sebanyak 105 pasien. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan mendapat sertifikat berisi keterangan kelaikan etik dengan nomor 58/Panke.KKE/II/2016.

#### 5.1 Data Demografi Pasien

##### 5.1.1 Jenis Kelamin

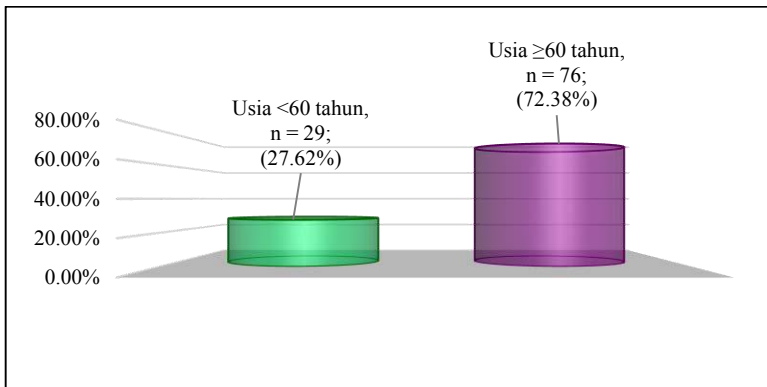
Distribusi berdasarkan jenis kelamin pasien parkinsonism dalam penelitian ini tersaji pada Gambar 5.1. Berdasarkan Gambar 5.1, parkinsonism 1,56 kali lebih banyak diderita oleh pasien laki-laki dibandingkan dengan pasien perempuan. Pada penelitian sebelumnya, PP dilaporkan 1,5 kali lebih banyak diderita oleh laki-laki daripada perempuan (Taylor, 2006).



**Gambar 5.1** Distribusi berdasarkan jenis kelamin pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

### 5.1.2 Usia

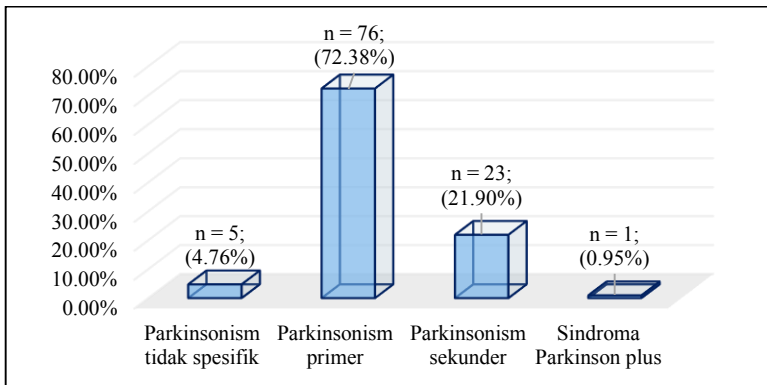
Parkinsonism pada penelitian ini lebih banyak diderita oleh pasien yang berusia  $\geq 60$  tahun dibandingkan dengan yang berusia  $< 60$  tahun (Gambar 5.2). Gambar 5.2 menunjukkan distribusi berdasarkan usia pasien parkinsonism pada penelitian ini. Pada penelitian sebelumnya, mayoritas pasien terdiagnosis PP pada usia 60 tahun atau lebih (Ishihara, 2007).



**Gambar 5.2** Distribusi berdasarkan usia pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

## 5.2 Klasifikasi Parkinsonism

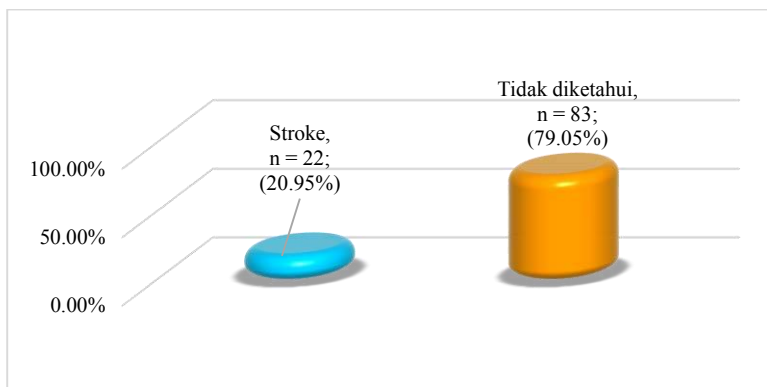
Parkinsonism diklasifikasikan menjadi 4 jenis, yaitu parkinsonism primer, parkinsonism sekunder, sindroma Parkinson plus, dan penyakit heredodegeneratif (Surjamihardja, 2013). Gambar 5.3 berikut menunjukkan klasifikasi parkinsonism yang diderita oleh pasien parkinsonism pada penelitian ini. Jenis parkinsonism yang paling banyak diderita adalah parkinsonism primer. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian lain yang menyebutkan bahwa PP merupakan bagian dari Parkinsonism yang paling banyak diderita (Seijo-Martinez, 2011).



**Gambar 5.3** Klasifikasi parkinsonism pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

### 5.3 *Underlying Disease*

Parkinsonism dianggap sebagai penyakit multifaktorial yang dapat disebabkan oleh faktor lingkungan dan genetik (Mark, 2010). *Underlying disease* (penyakit yang mendasari terjadinya suatu penyakit) pada pasien parkinsonism dalam penelitian ini tersaji pada Gambar 5.4. Pada penelitian ini, didapatkan data bahwa 79,05% pasien tidak diketahui penyakit yang mendasari terjadinya parkinsonism yang diderita, sedangkan 20,95% pasien lainnya memiliki riwayat penyakit *post cerebral infarction* (stroke). Stroke merupakan salah satu *underlying disease* parkinsonism, di mana terjadinya pemutusan integrasi sensimotori dan jalur retikular desenden ke sejumlah pusat yang ada di batang otak menyebabkan munculnya gejala parkinsonism (Husni, 2013).

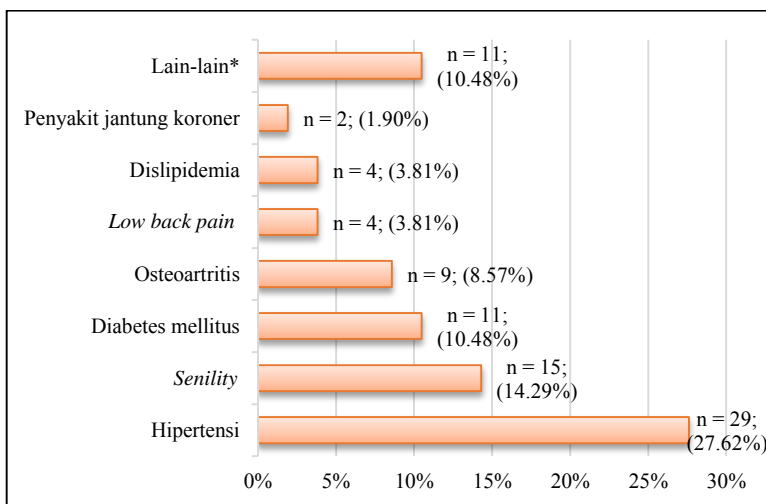


**Gambar 5.4** *Underlying disease* pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015



#### 5.4 Komorbid

Penderita PP yang umumnya berusia lanjut seringkali juga menderita penyakit sistemik lainnya, misal diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung koroner, penyakit serebral vaskular, penyakit degeneratif spinal, gangguan ortopedi, dan gangguan neurodegeneratif lainnya (Chen, 2010). Hal tersebut serupa dengan hasil penelitian ini, dimana selain menderita parkinsonism, pasien juga memiliki komorbid (penyakit penyerta). Komorbid yang paling banyak diderita antara lain: hipertensi, *senility*, diabetes mellitus, dan osteoartritis. Komorbid pada pasien parkinsonism dalam penelitian ini tersaji pada Gambar 5.5.



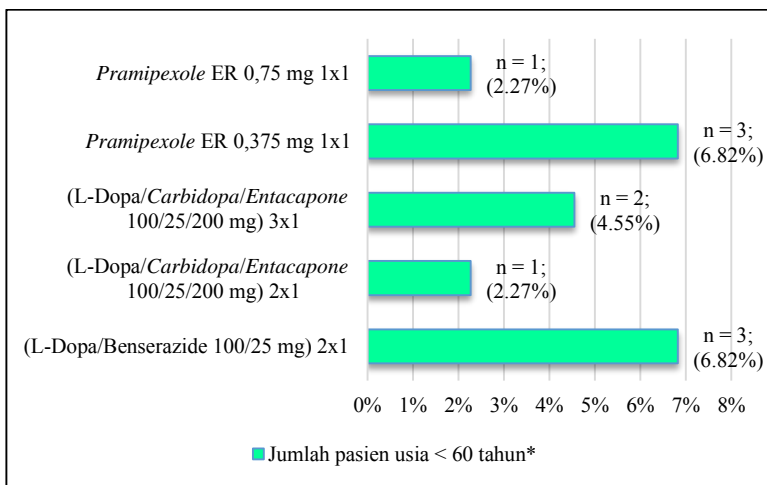
**Gambar 5.5** Komorbid pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Keterangan: \* *Carpal Tunnel Syndrome*, epilepsi, *cluster headache*, *tension-type headache*, keratitis, aterosklerosis, gastritis, *muscle spasm*, penyakit paru obstruksi kronik, bipolar, dan *frozen shoulder*  
Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat memiliki lebih dari satu komorbid)

## 5.5 Profil Penggunaan Antiparkinsonian

### 5.5.1 Antiparkinsonian Tunggal

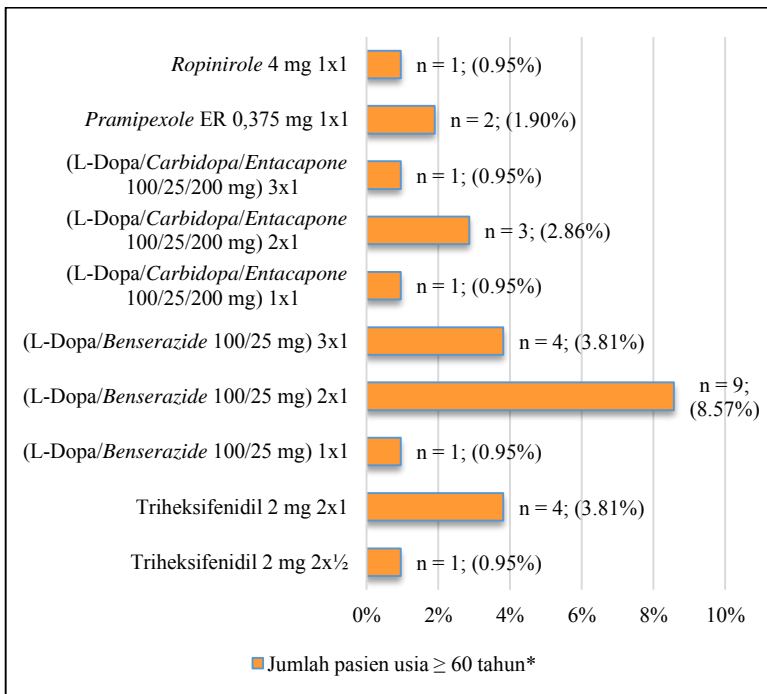
Pasien parkinsonism pada penelitian ini yang mendapatkan satu jenis antiparkinsonian berjumlah 37 pasien, di mana 10 pasien berusia < 60 tahun, sedangkan 27 pasien berusia  $\geq$  60 tahun. Pembagian dua kelompok usia ini disesuaikan dengan pedoman penatalaksanaan penyakit Parkinson. Dalam pedoman tersebut, pemilihan terapi farmakologi untuk mengatasi gejala PP didasarkan pada gejala yang dialami serta usia penderita (<60 tahun dan  $\geq$ 60 tahun). Profil penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia < 60 tahun tersaji pada Gambar 5.6.



**Gambar 5.6** Profil penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan antiparkinsonian tunggal)

Jenis antiparkinsonian tunggal yang paling banyak diberikan kepada pasien parkinsonism usia  $\geq 60$  tahun dalam penelitian ini adalah levodopa yang merupakan obat terpenting dan terefektif untuk merawat gejala motorik PP (Connolly, 2014). Profil penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia  $\geq 60$  tahun tersaji pada Gambar 5.7.



**Gambar 5.7** Profil penggunaan antiparkinsonian tunggal pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan antiparkinsonian tunggal)

### 5.5.2 Kombinasi Dua Antiparkinsonian

Kombinasi dua jenis antiparkinsonian diberikan bila gejala parkinsonism memburuk. Pasien parkinsonism pada penelitian ini yang mendapatkan kombinasi ini berjumlah 79 pasien, di mana pasien yang berusia < 60 tahun dan berusia  $\geq$  60 tahun jumlahnya berturut-turut 20 dan 59 pasien. Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia < 60 tahun tersaji pada Tabel V.1.

**Tabel V.1** Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Dua Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg)	2x $\frac{1}{2}$	1	2,27
	2x $\frac{1}{2}$		
	2x $\frac{1}{2}$	1	2,27
	2x1		
	3x1		
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg)	2x1	1	2,27
	2x1		
Triheksifenidil 2 mg + Pramipexole ER 0,375 mg	2x1	3	6,82
	1x1		
	2x $\frac{1}{2}$	1	2,27
	1x1		
Triheksifenidil 2 mg + Pramipexole ER 0,75 mg	2x $\frac{1}{2}$	2	4,55
	1x1		
	2x1	1	2,27
	1x1		
Triheksifenidil 2 mg + Ropinirole 2 mg	2x1	1	2,27
	1x1		
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	1x1	1	2,27
	1x1		
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	1x1	1	2,27
	1x1		
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Ropinirole 2 mg	3x1	1	2,27
	1x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	1x1	1	2,27
	1x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	2x1	2	4,55
	1x1		

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan kombinasi dua antiparkinsonian)

Antiparkinsonian yang terbanyak diberikan dalam kombinasi kepada pasien parkinsonism usia  $\geq 60$  tahun dalam penelitian ini adalah levodopa yang dapat menjadi terapi awal terbaik pada kelompok pasien ini (Chen, 2014). Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism usia  $\geq 60$  tahun tersaji pada Tabel V.2.

**Tabel V.2** Profil penggunaan kombinasi dua antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Dua Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg)	1x1	1	0,95
	2x1		
	2x $\frac{1}{2}$	1	0,95
	1x1		
	2x1	1	0,95
	1x1		
	2x1		
	2x1	9	8,57
	2x1		
	2x2	1	0,95
	2x1		
	2x1	3	2,86
	3x1		
3x $\frac{1}{2}$			
2x $\frac{1}{2}$	1	0,95	
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg)	2x1	1	0,95
	1x1		
	2x1	2	1,90
	2x1		
	2x1	1	0,95
	3x1		
	3x1		
3x1	2	1,90	
3x1			
Triheksifenidil 2 mg + Prampipexole ER 0,375 mg	1x $\frac{1}{2}$	1	0,95
	1x1		
	1x1	1	0,95
	1x1		
	2x1	1	0,95
1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg)	2x1	1	0,95
	1x1		
	4x1	1	0,95
	3x1		
	4x1	1	0,95
4x1			

Tabel V.2 Lanjutan

Kombinasi Dua Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	1x1	1	0,95
	1x1		
	2x1	4	3,81
	1x1		
	3x1	2	1,90
1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	4x1	2	1,90
	1x1		
	5x1	1	0,95
1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	4x1	1	0,95
	2x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	3x1	3	2,86
	1x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	3x1	1	0,95
	1x1		
	3x1	1	0,95
	2x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole 0,125 mg	2x1	1	0,95
	1x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 4 mg	2x1	1	0,95
	1x1		
	3x1	4	3,81
	1x1		
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 2 mg	3x1	8	7,62
	1x1		

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan kombinasi dua antiparkinsonian)

### 5.5.3 Kombinasi Tiga Antiparkinsonian

Pasien parkinsonism pada penelitian ini yang mendapatkan kombinasi tiga jenis antiparkinsonian berjumlah 30 pasien, di mana yang berusia < 60 tahun berjumlah 13 orang dan yang berusia  $\geq$  60 tahun berjumlah 17 orang. Kombinasi ini diberikan kepada pasien bila gejala parkinsonism tidak membaik walaupun pasien tersebut telah menggunakan kombinasi dua jenis antiparkinsonian. Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia < 60 tahun tersaji pada Tabel V.3.

**Tabel V.3** Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Tiga Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)	
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	2x1	1	2,27	
	2x1			
	1x1			
	2x1	2	4,55	
	3x1			
	1x1			
	3x1	1	2,27	
	3x1			
	1x1			
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	2x1	2	4,55	
	2x1			
	1x1			
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	2x1	1	2,27	
	3x1			
	1x1			
	3x1	1	2,27	
	2x1			
	1x1			
		3x1	1	2,27
		3x1		
1x1				
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 4 mg	1x1	1	2,27	
	½-½-1			
	1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	1x1	1	2,27	
	2x1			
	1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 4 mg	1x1	1	2,27	
	2x1			
	1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 2 mg	3x1	1	2,27	
	2x1			
	2x1			

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan kombinasi tiga antiparkinsonian)

Semua pasien parkinsonism usia  $\geq 60$  tahun dalam penelitian ini mendapat L-Dopa dalam kombinasi tiga antiparkinsonian yang diberikan. Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia  $\geq 60$  tahun tersaji pada Tabel V.4.

**Tabel V.4** Profil penggunaan kombinasi tiga antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Tiga Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg)	2x1	1	0,95
	2x1		
	1x1		
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	2x½	1	0,95
	2x½		
	1x1		
	2x1	1	0,95
	2x1		
	1x1		
2x2	1	0,95	
2x1			
1x1			
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	2x1	1	0,95
	3x1		
	1x1		
	2x1	1	0,95
	4x1		
	1x1		
2-2-1	1	0,95	
2x1			
1x1			
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole 0,125 mg	2x1	1	0,95
	3x½		
	1x1		
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Ropinirole 4 mg	3x1	1	0,95
	3x1		
	2x½		
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	2x½	1	0,95
	3x1		
	1x1		
	2x1	1	0,95
	3x1		
	1x1		
	3x1	1	0,95
3x1			
1x1			



Tabel V.4 Lanjutan

Kombinasi Tiga Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Ropinirole 2 mg	1x1	1	0,95
	3x1		
	1x1		
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	1x1	1	0,95
	2x1		
	1x1		
	1x1	1	0,95
	3x1		
1x1			
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg	1x1	1	0,95
	2x1		
	1x1		
	1x1	1	0,95
	3x1		
1x1			

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat mengalami perubahan terapi menggunakan kombinasi tiga antiparkinsonian)

#### 5.5.4 Kombinasi Empat Antiparkinsonian

Terdapat 1 pasien PP berusia 58 tahun yang mendapatkan kombinasi lima jenis antiparkinsonian. Kombinasi ini diberikan karena gejala parkinsonism tidak membaik dengan kombinasi antiparkinsonian yang sebelumnya digunakan. Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia < 60 tahun tersaji pada Tabel V.5.

**Tabel V.5** Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia kurang dari 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Empat Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + Pramipexole ER 0,75 mg + Pramipexole ER 0,375 mg	3x1	1	2,27
	3x1		
	1x1		
	1x1		

Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia  $\geq 60$  tahun tersaji pada Tabel V.6.

**Tabel V.6** Profil penggunaan kombinasi empat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Empat Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole ER 0,375 mg	3x1	1	0,95
	4x1		
	1x1		
	1x1		

### 5.5.5 Kombinasi Lima Antiparkinsonian

Kombinasi ini diberikan kepada 1 pasien PP yang berusia 66 tahun karena gejala parkinsonism yang dialami tidak membaik dengan kombinasi antiparkinsonian yang telah digunakan sebelumnya. Profil penggunaan kombinasi lima antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia  $\geq 60$  tahun tersaji pada Tabel V.7.

**Tabel V.7** Profil penggunaan kombinasi lima antiparkinsonian pada pasien parkinsonism berusia lebih dari sama dengan 60 tahun di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Kombinasi Lima Antiparkinsonian	Frekuensi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Triheksifenidil 2 mg + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) + (L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) + Pramipexole 0,125 mg + Ropinirole 4 mg	3x1	1	0,95
	4x1		
	1x1		
	1x1		
	1x1		

### 5.5.6 Pola Penggantian Antiparkinsonian

Selama masa terapi farmakologi menggunakan antiparkinsonian, beberapa pasien parkinsonism mendapat perubahan terapi karena dengan terapi sebelumnya, gejala parkinsonian tidak membaik atau pasien mengalami efek samping obat antiparkinsonian. Pola penggantian antiparkinsonian pada pasien parkinsonism tersaji pada Tabel V.8.

**Tabel V.8** Pola penggantian antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

<b>Pola terapi</b>	<b>Penggantian 1</b>	<b>Penggantian 2</b>
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) 2x1	-
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	Triheksifenidil 2 mg 2x1	-
(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 3x1	-
Triheksifenidil 2 mg 2x½	Triheksifenidil 2 mg 2x2 + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	Triheksifenidil 2 mg 2-2-1 + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1 + Pramipexole ER 0,375 mg 1x1
Pramipexole ER 0,375 mg 1x1	Pramipexole ER 0,375 mg 1x1 + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	-
Pramipexole ER 0,375 mg 1x1	Triheksifenidil 2 mg 2x1 + Pramipexole ER 0,375 mg 1x1	-
Pramipexole ER 0,375 mg 1x1	Pramipexole ER 0,375 mg 1x1 + (L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 2x1	-
Triheksifenidil 2 mg 2x1 + Pramipexole ER 0,375 mg 1x1	Triheksifenidil 2 mg 2x1 + Pramipexole ER 0,75 mg 1x1	-
(L-Dopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg) 1x1 + Pramipexole ER 0,75 mg 1x1	(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 1x1 + Pramipexole ER 0,75 mg 1x1	(L-Dopa/Benserazide 100/25 mg) 1x1 + Pramipexole ER 0,375 mg 1x1

## 5.6 Drug Related Problem

### 5.6.1 Dugaan Efek Samping Aktual Obat Antiparkinsonian

Beberapa gejala yang terjadi pada pasien parkinsonism diduga merupakan efek samping dari obat antiparkinsonian yang digunakan. Data dugaan efek samping obat yang terjadi pada pasien parkinsonism selama menggunakan antiparkinsonian tersaji pada Tabel V.9 berikut.

**Tabel V.9** Dugaan efek samping aktual obat antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015

Jenis Anti-parkinsonian	Dugaan ESO Aktual	Jumlah Pasien*	Persentase (%)	Manajemen Terapi
Levodopa	Sulit tidur	8	7,62	Penurunan dosis dopaminergik, <i>Good sleep hygiene</i> : menghindari konsumsi stimulan, membuat kondisi nyaman, menghindari terapi farmakologi yang dapat menyebabkan kantuk, dll.
	Mimpi buruk	1	0,95	Mengurangi penggunaan obat antiparkinsonian pada malam hari
	Halusinasi	3	2,86	Atasi faktor pencetus (infeksi, gangguan metabolik, dehidrasi), mengurangi dosis dopaminergik,
	Hipotensi ortostatik	1	0,95	Meningkatkan konsumsi air dan garam, meninggikan posisi kepala saat tidur dan kaki saat duduk, bangun perlahan, mengurangi penggunaan obat lain yang dapat menyebabkan hipotensi, terapi menggunakan fludrokortison atau midodrin (agonis $\alpha$ -adrenergik)
Triheksifenidil	Mulut kering	1	0,95	Mengemut permen, mengunyah permen karet
Levodopa- <i>Pramipexole</i>	Pusing	1	0,95	Mengurangi dosis dopaminergik
	Mual	1	0,95	Titrasi lambat terapi dopaminergik, gunakan bersama makan
Levodopa- <i>Ropinirole</i>	Konstipasi	3	2,86	Konsumsi banyak serat dan air, OR teratur, terapi dengan laksatif
Levodopa- Triheksifenidil	Pusing	4	3,81	Mengurangi dosis dopaminergik
	Mual	3	2,86	Titrasi lambat terapi dopaminergik, gunakan bersama makan
	Konstipasi	2	1,90	Konsumsi banyak serat dan air, OR teratur, terapi dengan laksatif

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien dapat diduga memiliki lebih dari satu efek samping obat antiparkinsonian yang digunakan)

### 5.6.2 Interaksi Potensial Obat Antiparkinsonian

Selain menggunakan antiparkinsonian, beberapa pasien parkinsonism juga menggunakan obat selain antiparkinsonian untuk mengobati penyakit lain yang dideritanya. Antar obat antiparkinsonian yang digunakan pasien pun dapat terjadi interaksi obat. Tenaga medis perlu memahami adanya interaksi obat tersebut karena ada yang bersifat menguntungkan dan merugikan. Data interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien parkinsonism selama menggunakan antiparkinsonian tersaji pada Tabel V.10 berikut.

**Tabel V.10** Interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada 1 Januari sampai 31 Desember 2015.

Nama Obat	Mekanisme dan Efek Interaksi Obat	Tindakan Pencegahan	Jumlah Pasien*	Persentase (%)
L-Dopa dengan DA agonis (misal <i>pramipexole</i> , <i>ropinirole</i> )	Kedua obat tersebut merupakan dopaminergik, sehingga kombinasi keduanya dapat menginduksi efek dopaminergik	Dosis keduanya perlu diatur secara bertahap untuk mencapai terapi yang optimal. Bila dosis DA agonis dinaikkan, perlu diturunkan dosis L-Dopa	38	36,19
L-Dopa dengan obat yang memiliki efek antimuskarinik (misal amitriptilin, THD, parasetamol)	Efek antimuskarinik yang menunda pengosongan lambung menyebabkan mukosa lambung memiliki lebih banyak waktu untuk memetabolisme L-Dopa menjadi DA, sehingga dapat menurunkan kadar L-Dopa dalam plasma	Tidak perlu dihindari penggunaan L-Dopa bersama obat tersebut karena L-Dopa saat ini dikombinasi dengan PDDI, sehingga meminimalkan interaksi tersebut, dosis L-Dopa dinaikkan/ dosis obat yang berefek antimuskarinik diturunkan	59	56,19
THD dengan obat yang memiliki efek antimuskarinik (misal amitriptilin)	Kedua obat tersebut memiliki efek antimuskarinik, sehingga kombinasi keduanya dapat menginduksi efek antimuskarinik	Peringatkan pasien atas efek tambahan tersebut	2	1,90

Tabel V.10 Lanjutan

<b>Nama Obat</b>	<b>Mekanisme dan Efek Interaksi Obat</b>	<b>Tindakan Pencegahan</b>	<b>Jumlah Pasien*</b>	<b>Persentase (%)</b>
THD dengan ISDN	THD dapat mengurangi produksi saliva, sehingga dapat mengurangi disolusi tablet ISDN	Pertimbangkan untuk mengganti ISDN dengan nitrat sublingual <i>spray</i>	1	0,95
L-Dopa dengan antihipertensi (misal CCB, diuretik)	Kedua obat tersebut memiliki ES hipotensi, sehingga kombinasi keduanya dapat menginduksi risiko terjadinya hipotensi	Monitor TD sedikitnya tiap minggu sampai stabil. Peringatkan pasien untuk melapor bila ada gejala hipotensi, misal pusing saat berdiri, dll)	29	27,62
L-Dopa dengan $\beta$ -Blokер	Efek hipotensif tambahan. Namun, penambahan $\beta$ -Blokер dapat karena mengurangi risiko aritmia	Monitor TD sedikitnya tiap minggu sampai stabil	1	0,95
L-Dopa dengan antidepresan trisiklik (misal amitriptilin)	Mekanisme belum diketahui. Penggunaan bersama dapat menyebabkan krisis hipertensi	Penggunaan L-Dopa bersama antidepresan trisiklik secara normal tidak ada masalah, namun perlu diwaspadai terjadinya reaksi hipertensi	9	8,57
L-Dopa dengan antipsikosis (misal haloperidol)	Antipsikosis memiliki efek antagonis DA	Obat antipsikosis dikontraindikasikan terhadap pasien parkinsonism	5	4,76
L-Dopa/ antiparkinson lain dengan antikolinesterase (misal donepezil)	Antikolinesterase dapat meningkatkan asetilkolin di otak, sehingga dapat memicu perburukan gejala Parkinsonian	Dosis antiparkinsonian mungkin perlu dinaikkan dan/atau dosis antikolinesterase mungkin perlu diturunkan	1	0,95
L-Dopa dengan benzodiazepin	Mekanisme belum diketahui. Namun, studi pada hewan menunjukkan bahwa benzodiazepin dapat menurunkan kadar dopamin pada striatum	Interaksi ini jarang terjadi. Bila terjadi, efeknya mungkin hanya sementara. Tidak perlu dihindari penggunaan L-Dopa bersama obat tersebut, namun peringatkan pasien untuk melapor bila ada respon tak diinginkan selama terapi	9	8,57

Tabel V.10 Lanjutan

<b>Nama Obat</b>	<b>Mekanisme dan Efek Interaksi Obat</b>	<b>Tindakan Pencegahan</b>	<b>Jumlah Pasien*</b>	<b>Persentase (%)</b>
L-Dopa dengan SSRIs (misal fluoxetine)	Mekanisme belum diketahui. SSRIs dapat memicu perburukan gejala Parkinsonian	Efek SSRIs terhadap ekstrapiramidal jarang terjadi, namun perlu dimonitor <i>outcomenya</i>	1	0,95
<i>Ropinirole</i> dengan penghambat CYP1A2 (misal ciprofloxacin)	<i>Ropinirole</i> dimetabolisme oleh CYP1A2, sehingga bila digunakan bersama CYP1A2 inhibitor, dapat meningkatkan AUC <i>ropinirole</i>	Diperlukan pengaturan dosis <i>ropinirole</i> saat menggunakan CYP1A2 inhibitor	1	0,95

Keterangan: \* Tiap pasien dapat dihitung lebih dari satu (satu pasien berpotensi mengalami lebih dari satu interaksi obat)

## BAB VI PEMBAHASAN

Pasien parkinsonism yang mendapat terapi antiparkinsonian di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari sampai 31 Desember 2015 serta memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini berjumlah 105 pasien. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan diagnosis parkinsonism yang memiliki data rekam medik, meliputi identitas, data terapi antiparkinsonian yang diterima oleh pasien, serta regimentasi dosisnya.

Karakteristik jenis kelamin pasien parkinsonism pada penelitian ini terdiri dari pasien laki-laki sebanyak 64 orang (60,95%) dan pasien perempuan sebanyak 41 orang (39,05%), dengan rasio 1,56 (Gambar 5.1). Penyakit Parkinson, pada beberapa penelitian sebelumnya, dilaporkan 1,5 kali lebih banyak diderita oleh laki-laki daripada perempuan (Taylor, 2006), sedangkan penelitian lain menunjukkan bahwa rasio penderita laki-laki terhadap perempuan bervariasi mulai 1,37 hingga 3,7 (Gillies, 2014). Namun demikian, belum diketahui alasan kuat yang mendasari perbedaan jenis kelamin terhadap prevalensi parkinsonism. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat perbedaan gejala parkinsonism yang dialami laki-laki dan perempuan, dimana perempuan lebih sering menderita tremor, diskinesia, mudah gelisah, mudah sedih, depresi, dan konstipasi, sedangkan laki-laki lebih sering mengalami mengantuk pada siang hari, rigiditas, dan gangguan *behavior* REM (Martinez-Martin, 2012). Berdasarkan fakta tersebut, penyakit ini kemudian diduga dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin biologis dalam jalur DA nigostriatal (Gillies, 2014) serta kemungkinan dipengaruhi oleh faktor genetik (Taylor, 2006).



Pasien yang terdiagnosis penyakit Parkinson pada umumnya berusia 60 tahun (Ishihara, 2007). Parkinsonism pada penelitian ini diderita oleh 76 pasien yang berusia lebih dari sama dengan 60 tahun (72,38%) dan 29 pasien yang berusia kurang dari 60 tahun (27,62%), dengan usia pasien parkinsonism yang tertinggi adalah 88 tahun, sedangkan yang terendah adalah 44 tahun (Gambar 5.2). Hal ini menunjukkan bahwa penuaan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit parkinsonism. Pertambahan usia mungkin memicu hilangnya sel saraf (neuron) pada bagian SNc yang menjadi penanda terjadinya parkinsonism (Reeve, 2014). Degenerasi sel dopaminergik tersebut kemungkinan disebabkan oleh produksi radikal bebas oksigen yang berlebihan, akumulasi protein yang disebut dengan badan *Lewy* (mengandung  *$\alpha$ -synuclein* dan ubiquitin), disfungsi proteosomal dan lisosomal, disfungsi mitokondria (Goetz, 2014), serta inflamasi pada mikrogliia (Barcia, 2013).

Terdapat 4 jenis parkinsonism yang diderita oleh pasien parkinsonism pada penelitian ini. Data klasifikasi parkinsonism (Gambar 5.3) menunjukkan bahwa jenis parkinsonism yang paling banyak diderita adalah parkinsonism primer (idiopatik), berupa penyakit Parkinson yang dialami sebanyak 76 penderita (72,38%). Jenis parkinsonism yang kedua terbanyak diderita adalah parkinsonism sekunder, di mana merupakan kelainan yang menyerupai penyakit Parkinson yang penyebabnya diketahui, atau terjadinya gejala seperti penyakit Parkinson akibat infeksi (post ensefalitik), obat, toksin, gangguan vaskular (pasca stroke), trauma, dan tumor (Samatra, 2013). Jenis parkinsonism ini dialami oleh 23 pasien (21,90%), di mana 22 pasien mengalami parkinsonism vaskular dan 1 pasien mengalami parkinsonism karena obat trifluoperazin (neuroleptik yang bekerja dengan memblokir reseptor D2 postsinaps). Obat lain yang

menginduksi parkinsonism antara lain: penghambat sintesis dopamin atau pembentuk neurotransmitter palsu (misal  $\alpha$ -metilparatirosin dan  $\alpha$ -metildopa), penghambat penyimpanan DA presinaps (misal reserpin dan tetrabenazin), antipsikosis golongan neuroleptik (misal klorpromazin, flufenazin, haloperidol, perfenazin, loxapin, tioridazin, molindon, dan mesoridazin). Tidak semua individu yang menggunakan obat tersebut dapat mengalami parkinsonism karena obat (*drug-induced parkinsonism*), sebab penyakit ini dianggap didasari oleh multifaktorial, salah satunya faktor genetik (Ahmad, 2013). Jenis parkinsonism lain yang dialami pasien dalam penelitian ini adalah parkinsonism tidak spesifik yang diderita oleh 5 pasien (4,76%) dan *Parkinson plus syndrome* yang diderita oleh 1 pasien (0,95%) berusia 50 tahun, di mana pasien dengan *Parkinson plus syndrome* tersebut tidak merespon terhadap terapi L-Dopa selama 1 tahun.

*Underlying disease* atau penyakit yang mendasari penyebab Parkinsonism dalam penelitian ini adalah *post cerebral infarction* (stroke), sehingga disebut dengan parkinsonism vaskular. Jenis parkinsonism ini dialami oleh 22 dari 105 pasien (20,95%), sedangkan 83 pasien sisanya tidak diketahui penyakit yang mendasari parkinsonism yang dideritanya (79,05%) (Gambar 5.4). Parkinsonism vaskular timbul berkaitan dengan infark unilateral atau bilateral ganglia basalis pada striatum atau nukleus lentiformis, atau juga dapat terjadi karena infark unilateral atau bilateral ganglia basalis pada daerah mesensefalik dan frontal. Klinis parkinsonism ini berkaitan dengan lesi vaskular yang merusak lintasan serabut penghubung inti-inti ganglia basalis dan serabut yang menghubungkan dengan thalamus dan korteks motorik, sehingga terjadi pemutusan integrasi sensimotori dan jalur retikular desenden ke sejumlah pusat yang ada di batang otak. Faktor risiko terpenting untuk terjadinya parkinsonism

vaskular adalah hipertensi. Keadaan lain seperti kecelakaan serebrovaskular dan penyakit jantung atau kelainan patologis arteri karotis kemungkinan juga terlibat dalam perkembangan parkinsonism vaskular (Husni, 2013).

Penyakit penyerta yang paling banyak diderita oleh pasien parkinsonism dalam penelitian ini antara lain: hipertensi sebanyak 29 pasien (27,62%), *senility* sebanyak 15 pasien (14,29%), diabetes mellitus sebanyak 11 pasien (10,48%), dan osteoarthritis sebanyak 9 pasien (8,57%) (Gambar 5.5). Parkinsonism tidak berkaitan dengan penyakit penyerta tersebut karena parkinsonism ini dianggap sebagai penyakit multifaktorial, yang dapat disebabkan oleh faktor lingkungan, genetik, dan penuaan (Mark, 2010). Faktor risiko terkuat yang diasosiasikan menjadi penyebab terjadinya PP antara lain memiliki riwayat keluarga menderita PP atau tremor serta riwayat konstipasi (Noyce, 2012). Peneliti lain berspekulasi bahwa konstipasi dapat meningkatkan risiko PP dengan meningkatkan absorpsi neurotoksin pada usus atau terdapat faktor risiko lingkungan maupun genetik yang tidak diketahui baik pada konstipasi maupun PP (Lin, 2014). Konstipasi sendiri merupakan salah satu tanda awal bahkan muncul sebelum pasien mengalami gejala motorik PP (Ahmad, 2013).

Tujuan terapi parkinsonism yang diberikan kepada pasien parkinsonism adalah menjaga kemandirian, *activity daily living*, dan *quality of life* pasien parkinsonism dengan cara mengurangi gejala parkinsonian, meminimalkan perkembangan fluktuasi respon, serta meminimalkan terjadinya ESO antiparkinsonian (Brown, 2010). Pendekatan terapi parkinsonism saat ini adalah menunda terapi farmakologi sampai muncul gangguan fungsional yang memerlukan intervensi obat. Pemilihan antiparkinsonian didasarkan pada usia pasien, gejala dominan, dan stadiumnya (Suryamiharja, 2007). Antiparkinsonian

yang digunakan oleh pasien parkinsonism dalam penelitian ini antara lain: golongan antikolinergik (triheksifenidil), L-Dopa, dan DA agonis (*pramipexole* dan *ropinirole*).

Pasien PP stadium awal pada usia <60 tahun dengan gejala dominan tremor dapat diberikan antikolinergik, DA agonis, atau L-Dopa (Connolly, 2014). Baik monoterapi maupun kombinasi dengan dopaminergik, antikolinergik lebih efektif daripada plasebo dalam meningkatkan fungsi motorik pasien PP (Katzenschlager, 2008). Efek dopaminergik antiparkinsonian selain L-Dopa lebih rendah dibandingkan dengan L-Dopa, sehingga akhirnya pasien juga akan mendapat terapi tambahan L-Dopa bila mengalami perburukan gejala parkinsonian. Namun, sebaiknya L-Dopa ditunda penggunaannya sebagai terapi permulaan pada pasien ini karena penggunaan L-Dopa jangka lama dapat menimbulkan komplikasi fluktuasi motorik yang dapat berupa *wearing off* (*end of dose*), *delayed-on*, *no-on*, *on-off*, atau *yo-yoing* (Suryamiharja, 2007). Dibandingkan dengan L-Dopa, DA agonis lebih sedikit menimbulkan ESO diskinesia, dystonia, dan fluktuasi motorik, namun lebih sering menimbulkan ESO nonmotorik, misal udem, konstipasi, halusinasi, mual, mudah mengantuk, dan pusing. Belum jelas berapa tingkat keparahan ESO nonmotorik yang disebabkan oleh penggunaan DA agonis, namun cukup banyak pasien yang menghentikan penggunaan DA agonis (Stowe, 2008). Dalam penelitian ini, triheksifenidil yang diberikan secara tunggal tidak digunakan oleh pasien usia < 60 tahun, tetapi digunakan oleh 5 pasien usia  $\geq$  60 tahun (rentang usia 60-71 tahun). Antikolinergik sebaiknya tidak diberikan untuk pasien parkinsonism yang berusia > 60 tahun karena kemungkinan mudah timbul glaukoma, hipertrofi prostat, dan halusinasi pada golongan usia ini (Suryamiharja, 2007). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa antikolinergik harus

diawasi atau dihindari penggunaannya oleh pasien parkinsonism berusia lebih dari 70 tahun karena dapat menyebabkan terjadinya perkembangan efek samping yang tidak dapat ditoleransi, peningkatan risiko memburuknya fungsi kognitif, serta munculnya masalah neuropsikiatrik (Collins, 2015). Selain itu, triheksifenidil dapat menyebabkan takikardi, sehingga penggunaannya pada pasien dengan penyakit jantung atau hipertensi harus dimonitor (McEvoy, 2011). Antikolinergik dapat menyebabkan efek yang membahayakan untuk pasien lansia karena pasien tersebut berisiko mengalami keracunan antikolinergik. Efek tersebut dapat bersifat akut, subakut, maupun kronik, serta mempengaruhi fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien. Reaksi keracunan tersebut kemungkinan disebabkan oleh menurunnya neurotransmisi kolinergik serta menurunnya metabolisme dan eliminasi obat, meliputi perubahan aliran darah hepatic, penurunan aktivitas sitokrom, penurunan klirens renal karena penurunan laju filtrasi glomerular, dan peningkatan permeabilitas sawar darah otak (Persaud, 2014). Pasien pengguna antikolinergik yang bekerja di berbagai reseptor muskarinik, baik yang di pusat maupun perifer, berpotensi mengalami ESO pusat (misal halusinasi, sedasi, kebingungan) maupun perifer (misal mulut kering, mata kering, konstipasi). Efek samping tersebut meningkat seiring dengan penambahan usia dan pada pasien dengan demensia (Katzenschlager, 2008). Sementara itu, L-Dopa pada penelitian ini digunakan oleh 6 pasien usia  $< 60$  tahun dan 19 pasien usia  $\geq 60$  tahun. Pasien parkinsonism stadium awal I yang berusia  $< 60$  tahun sebaiknya tidak diberikan L-Dopa sebagai terapi permulaan karena penggunaannya akan lama dan pada usia tersebut akan mudah timbul komplikasi fluktuasi motorik. Sebanyak 25-30% pasien pengguna L-Dopa akan mengalami komplikasi motorik dan nonmotorik, dimana 50% diantaranya timbul setelah 5 tahun dan 80%

timbul setelah 10 tahun (Suryamiharja, 2007). Selain itu, beberapa tahun setelah menggunakan L-Dopa, respon pasien terhadap L-Dopa menjadi tidak stabil dan bervariasi, disebut dengan *short-duration response*, yang dapat menyebabkan dyskinesia. Peningkatan dosis L-Dopa tidak akan merubah menjadi *long-duration response*, dimana respon terhadap L-Dopa stabil dan tidak bervariasi (*long-duration response* terjadi pada tahun – tahun pertama pasien menggunakan L-Dopa) (Ahlskog, 2011). DA agonis yang diberikan secara tunggal dalam penelitian ini digunakan oleh 4 pasien usia  $< 60$  tahun dan 3 pasien usia  $\geq 60$  tahun. Pasien parkinsonism usia  $< 60$  tahun lebih sesuai mendapatkan DA agonis daripada L-Dopa karena golongan usia tersebut lebih mudah mengalami perkembangan fluktuasi motorik. Banyak kontroversi mengenai penggunaan DA agonis oleh pasien parkinsonism yang berusia lanjut dengan alasan pasien tersebut memiliki risiko lebih tinggi mengalami ESO nonmotorik setelah menggunakan DA agonis. Namun, tidak ada bukti yang mendukung hal tersebut karena hanya sedikit pasien berusia  $> 75$  tahun yang terlibat dalam *clinical trial* untuk pengobatan antiparkinsonian tersebut. Alasan penghentian penggunaan DA agonis pada pasien PP yang berusia lanjut antara lain karena PP yang diderita pasien tersebut telah berada dalam stadium lanjut dan pasien telah menggunakan L-Dopa dosis tinggi. Lebih sering munculnya ESO setelah menggunakan DA agonis pada pasien lansia ( $>70$  tahun) dibanding dengan yang  $< 70$  tahun terjadi karena metabolisme pasien lansia berbeda dengan yang lebih muda, sehingga pasien lansia lebih mudah mengalami efek samping (Castro, 2016).

Bila dengan terapi tunggal gejala parkinsonism yang dialami tidak membaik, maka kombinasi dua jenis antiparkinsonian dapat diberikan kepada pasien tersebut. Pasien parkinsonism pada penelitian ini

yang berusia < 60 tahun dan mendapat terapi kombinasi 2 antiparkinsonian, antikolinergik - DA agonis sebanyak 8 orang, kombinasi antikolinergik - levodopa sebanyak 6 orang, kombinasi DA agonis - levodopa sebanyak 6 orang, serta tidak ada yang mendapat kombinasi levodopa-levodopa. Kombinasi antikolinergik - DA agonis lebih sesuai diberikan sebagai terapi lanjutan kepada pasien usia < 60 tahun yang memiliki gejala tremor dominan daripada pemberian kombinasi dengan levodopa karena pada pasien tersebut lebih cepat mengalami komplikasi fluktuasi motorik yang merupakan efek penggunaan levodopa jangka panjang. L-Dopa dapat diberikan pada pasien usia < 60 tahun bila dengan peningkatan dosis antikolinergik atau DA agonis yang digunakan, gejala parkinsonian yang dialami belum membaik. Pasien berusia  $\geq$  60 tahun yang mendapatkan kombinasi 2 antiparkinsonian, antikolinergik - DA agonis sebanyak 3 orang, kombinasi antikolinergik - levodopa sebanyak 23 orang, kombinasi DA agonis - levodopa sebanyak 30 orang, serta 3 orang mendapat kombinasi levodopa-levodopa. Penambahan DA agonis pada pasien pengguna L-Dopa dapat dilakukan sebagai salah satu terapi fluktuasi motorik yang telah terjadi pada pasien parkinsonism. Selain itu, kombinasi DA agonis - levodopa lebih sesuai diberikan kepada pasien lansia daripada kombinasi antikolinergik - levodopa karena efek samping antikolinergik dapat terjadi karena akumulasi beberapa obat yang memiliki efek antikolinergik (misal L-Dopa/*Carbidopa*) (Persaud, 2014).

Bila gejala parkinsonism yang dialami masih belum membaik dengan terapi kombinasi dua jenis antiparkinsonian, maka kombinasi tiga jenis antiparkinsonian dapat diberikan kepada pasien tersebut. Pada penelitian ini, pasien parkinsonism baik usia < 60 tahun maupun  $\geq$  60 tahun yang mendapat terapi kombinasi 3 antiparkinsonian yang berbeda

(antikolinergik - DA agonis - levodopa) berturut-turut berjumlah 10 dan 12 pasien. Kombinasi ketiga jenis antiparkinsonian ini diberikan kepada pasien parkinsonism bila pasien tersebut belum atau tidak mendapat perbaikan gejala parkinsonian yang optimal saat menggunakan dua jenis antiparkinsonian. Pasien parkinsonism baik usia  $< 60$  tahun maupun  $\geq 60$  tahun yang mendapat terapi kombinasi 3 antiparkinsonian (antikolinergik/DA agonis - levodopa - levodopa) berturut-turut sebanyak 3 dan 5 orang. Empat kombinasi antiparkinsonian diberikan kepada 1 pasien parkinsonism  $< 60$  tahun dan 1 pasien. Sementara itu, terdapat 1 pasien usia  $\geq 60$  tahun yang mendapat terapi kombinasi 5 antiparkinsonian berbeda (antikolinergik - DA agonis - DA agonis - levodopa - levodopa).

Selama menggunakan terapi antiparkinsonian, beberapa pasien mendapat perubahan terapi karena pasien tersebut belum atau tidak mendapat perbaikan gejala parkinsonian yang optimal saat menggunakan satu atau dua jenis antiparkinsonian. Perubahan terapi tersebut dapat berupa perubahan dosis, pengurangan atau penambahan jenis antiparkinsonian, dan penggantian jenis antiparkinsonian, seperti yang terjadi pada beberapa pasien berikut. Seorang pasien PP *grade* I usia 83 tahun yang awalnya mendapat terapi (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 2x1 diganti menjadi (Levodopa/*Carbidopa/Entacapone* 100/25/200 mg) 2x1 karena pasien mengeluh tetap gemeteran serta kaki kanan agak sulit berjalan. Dosis yang diberikan sudah tepat. Bila total dosis harian L-Dopa (tanpa *entacapone*)  $< 600$  mg, maka penggantian menjadi L-Dopa (dengan *entacapone*) diberikan dengan dosis dan frekuensi yang sama, namun dapat juga dilakukan penurunan dosis L-Dopa (Lacy, 2009). Sementara itu, terdapat 1 pasien parkinsonism vaskular yang berusia 63 tahun awalnya mendapat terapi *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1. Karena pasien



masih sering jatuh saat berjalan, terapi ditambah dengan (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 2x1. Penambahan L-dopa pada pasien ini sudah tepat karena disamping usia pasien yang lebih dari 60 tahun, pasien tersebut memerlukan lebih banyak dopaminergik, sedangkan efek dopaminergik nonlevodopa lebih rendah dibanding dengan levodopa. Selain itu, pemberian levodopa kepada pasien tersebut sudah tepat karena L-Dopa merupakan terapi lini pertama untuk mengatasi gejala parkinsonism yang dialami pasien usia  $\geq 60$  tahun. Sementara itu, sebanyak 1 pasien parkinsonism karena obat trifluoperazin usia 62 tahun yang awalnya mendapat terapi (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 2x1 diganti menjadi triheksifenidil 2 mg 2x1 karena pasien mengeluh susah tidur setelah menggunakan levodopa. Sebelumnya pasien pernah menggunakan triheksifenidil. Penggunaan triheksifenidil oleh pasien yang berusia  $> 60$  perlu dimonitor karena dapat menyebabkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi, peningkatan risiko memburuknya fungsi kognitif, serta munculnya masalah neuropsikiatrik (Collins, 2015). Salah satu cara untuk mengatasi keluhan sulit tidur antara lain dengan mengurangi penggunaan antiparkinsonian, dengan risiko pasien lebih mengalami “*off*” (Mark, 2010). Tindakan nonfarmakologi seperti menghindari mengonsumsi stimulan (kopi, teh, dan kafein) pada sore hari, menciptakan kondisi tempat tidur yang nyaman, ventilasi udara cukup, dan faktor psikologi akan membantu mengurangi keluhan penderita (Grimes, 2012). Adapun terdapat 1 pasien PP yang berusia 65 tahun yang awalnya mendapat terapi (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 2x1 dinaikkan frekuensi penggunaannya menjadi 3x1 karena pasien mengeluh merasa bertambah pelan, berat, dan kaku saat berjalan, serta terdapat 1 pasien PP usia 43 tahun yang awalnya menggunakan *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1 dinaikkan dosisnya menjadi *pramipexole*

ER 0,75 mg 1x1 karena masih mengalami gemeteran. Peningkatan dosis ini sudah tepat dilakukan karena dengan dosis sebelumnya, pasien belum mendapatkan perbaikan gejala parkinsonian (dosis sebelumnya kurang efektif). Selain itu, terdapat 1 pasien PP usia 66 tahun awalnya mendapat terapi triheksifenidil 2 mg 2x½ karena tangan kirinya tremor, kemudian frekuensi penggunaannya dinaikkan menjadi 2x2 serta ditambah dengan (Levodopa/Benserazide 100/25 mg) 1x1 karena sudah 2 minggu tangan kanannya mulai mengalami tremor. Karena 2 bulan berikutnya tremor masih dominan, triheksifenidil 2 mg dinaikkan frekuensi penggunaannya menjadi 2-2-1, (Levodopa/Benserazide 100/25 mg) menjadi 2x1, serta ditambah dengan *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1. Penggunaan triheksifenidil oleh pasien yang berusia > 60 perlu dimonitor. Triheksifenidil merupakan salah satu terapi lini pertama untuk pasien parkinsonism usia < 60 tahun dengan gejala tremor dominan. Sedangkan DA agonis sebagai terapi lini keduanya. Bila dengan (Levodopa/Benserazide 100/25 mg) yang digunakan 2x1 belum memberikan efek yang optimal pada pasien tersebut, maka (Levodopa/Benserazide 100/25 mg) dapat ditingkatkan interval penggunaannya hingga maksimal 8x1 (Lacy, 2009). Disamping itu, sebanyak 1 pasien PP usia 49 tahun awalnya mendapat terapi *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1 untuk mengatasi tremor dan rigiditas yang dialami. Tiga minggu setelah menggunakan *pramipexole*, rigiditas yang dialami pasien berkurang, namun tremor masih ada, sehingga terapi ditambah dengan triheksifenidil 2 mg 2x1. Penambahan terapi triheksifenidil sudah tepat diberikan kepada pasien ini untuk mengatasi tremor yang dideritanya. Selain itu, terdapat seorang pasien PP usia 63 tahun awalnya mendapat terapi *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1. Pasien mengalami perbaikan gejala setelah menggunakan *pramipexole*, namun pasien masih mengeluh badan

masih belum stabil, sehingga terapi ditambah dengan (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 2x1. Penambahan terapi L-Dopa sudah tepat diberikan kepada pasien ini untuk karena L-Dopa merupakan antiparkinsonian yang direkomendasikan digunakan sebagai terapi lini pertama gejala parkinsonism yang dialami pasien usia  $\geq 60$  tahun. Selain itu, terdapat 1 pasien PP usia 54 tahun yang awalnya menggunakan *pramipexole* ER 0,75 mg 1x1 kemudian diberi tambahan terapi (Levodopa/*Benserazide* 100/25 mg) 1x1 karena mengeluh jalan masih lambat. Setelah keluhan membaik, dosis *pramipexole* diturunkan menjadi *pramipexole* ER 0,375 mg 1x1. Penggunaan L-Dopa oleh pasien usia  $< 60$  tahun diperbolehkan bila dengan *pramipexole* gejala parkinsonism belum membaik. Sebaiknya *pramipexole* ditingkatkan dosisnya (maksimal total dosis harian 4,5 mg), baru kemudian menggunakan L-Dopa.

Rentang dosis harian antiparkinsonian yang diberikan kepada pasien parkinsonism pada penelitian ini adalah sebagai berikut: triheksifenidil 1-6 mg, L-Dopa/*benserazide* 100/25-400/100 mg, *pramipexole* 0,125-1,5 mg, sedangkan *ropinirole* 2-4 mg. Regimen dosis antiparkinsonian menurut beberapa literatur adalah sebagai berikut: triheksifenidil mulanya digunakan sehari 1 kali 1 mg, kemudian dapat ditingkatkan dosisnya hingga tercapai dosis harian maksimal sebesar 6-10 mg. Triheksifenidil dapat digunakan sebelum, bersama, atau sesudah makan, tergantung kondisi pasien. Triheksifenidil paling baik digunakan bersama makan. Triheksifenidil digunakan sebelum makan bila pasien mengalami xerostomia, sedangkan digunakan bersama makan bila pasien mengalami mual. Bila triheksifenidil digunakan bersama L-Dopa, perlu diturunkan dosis triheksifenidil menjadi sehari 3 kali 1-2 mg. Penggunaan 3-6 mg triheksifenidil hidroklorida sudah cukup adekuat. Bila

triheksifenidil digunakan sebagai pengganti terapi antiparkinsonian lain yang telah digunakan, peningkatan dosis triheksifenidil sejalan dengan penurunan dosis obat tersebut sampai penggantian obat selesai (McEvoy, 2011). L-Dopa awalnya digunakan dengan dosis 300 mg per hari dalam 3 dosis terbagi. Disarankan untuk memulai menggunakan L-Dopa/PPDI dengan 1 tablet utuh karena biasanya dapat ditoleransi dengan baik, serta lebih cepat mencapai tujuan terapi, yaitu mencapai respon L-Dopa terbaik. Bila respon yang didapat kurang, L-Dopa dapat dinaikkan dosisnya menjadi sehari 3 kali 1½ tablet, kemudian sehari 3 kali 2 tablet, kemudian sehari 3 kali 2½ tablet, hingga sehari 3 kali 3 tablet (Ahlskog, 2011). Dosis maksimal L-Dopa biasanya 800-1.000 mg per hari. Bila digunakan sediaan *fixed-combination* yang mengandung L-Dopa 50-150 mg, *carbidopa* 12,5-37,5 mg, dan *entacapone* 200 mg, sehari maksimal 8 tablet. L-Dopa digunakan saat lambung kosong karena dengan adanya makanan, terutama protein dapat menghambat absorpsi L-Dopa. L-Dopa dapat digunakan bersama makan bila pasien mengalami mual. Total dosis harian *pramipexole* minimal 0,375 mg (tanpa gangguan ginjal), bila pasien mengalami gangguan ginjal, dosis *pramipexole* diturunkan menjadi 0,125-3 mg. Bila respon yang didapat kurang, *pramipexole* dapat dinaikkan total dosis hariannya menjadi 0,75; 1,5; 2,25; 3; 3,75; dan maksimal 4,5 mg. *Pramipexole* dapat digunakan bersama makan bila pasien mengalami mual, walaupun adanya makanan dapat menurunkan laju absorpsi serta menunda waktu untuk mencapai  $t_{maks}$  hingga 1 jam. Sedangkan total dosis harian *ropinirole* minimal 0,75 mg. Bila respon yang didapat kurang, total dosis harian *ropinirole* dapat dinaikkan menjadi 1,5; 2,25; 3; 4,5; 9, dan maksimal 24 mg. Baik *pramipexole* maupun *ropinirole*, bila digunakan bersama dengan L-Dopa, perlu dikurangi dosis L-Dopa. Bila dibandingkan dengan dosis

antiparkinsonian yang direkomendasikan beberapa literatur, secara umum dosis antiparkinsonian yang diberikan kepada pasien parkinsonism pada penelitian ini sudah memenuhi rekomendasi *guideline*. Namun dosis *pramipexole* yang diberikan kepada pasien parkinsonism dalam penelitian ini lebih rendah daripada yang direkomendasikan literatur. Perbedaan dosis ini terjadi pada 3 pasien usia  $\geq 60$  tahun. Salah satu pasien tersebut diduga mendapat dosis *pramipexole* yang rendah karena pasien tersebut juga mendapat 4 jenis antiparkinsonian lain. Serta kemungkinan lainnya adalah penggunaan *pramipexole* (DA agonis) pada usia lanjut yang dimulai dengan dosis rendah dapat menghindari munculnya efek samping yang tidak dapat ditoleransi serta untuk mengetahui dosis terkecil yang memberikan keuntungan yang optimal (Chen, 2014).

Pasien parkinsonism pada penelitian ini diduga mengalami DRP berupa ESO dan interaksi obat. Dugaan ESO aktual yang paling banyak dijumpai adalah sulit tidur yang dialami 8 pasien karena penggunaan L-Dopa, konstipasi dan pusing yang masing-masing dialami oleh 5 pasien, serta mual yang dialami 4 pasien. Semua gejala tersebut juga termasuk gejala parkinsonism. Proses neurodegeneratif bertanggungjawab atas terjadinya kerusakan sistem saraf otonom, namun terapi menggunakan antiparkinsonian juga dapat meningkatkan risiko terjadinya gejala tersebut (Sanchez-Ferro, 2013). Beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengatasi gejala tersebut adalah dengan mengurangi penggunaan antiparkinsonian, dengan risiko pasien lebih mengalami “*off*” atau bila pasien memerlukan peningkatan dosis antiparkinsonian, maka peningkatan dosis tersebut harus lambat (Mark, 2010). Insomnia sendiri merupakan salah satu gangguan tidur yang diderita hingga 60% pasien PP (Trotti, 2013). *Drug-induced insomnia* disebabkan oleh banyak faktor, antara lain: usia, ras, jenis kelamin, obat yang digunakan serta interaksi

obat, dan komorbid (Malangu, 2012). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa insomnia secara signifikan diasosiasikan dengan penderita perempuan, durasi penyakit PP, dan depresi. Literatur lain menyebutkan bahwa L-Dopa dan dopaminergik yang lainnya dapat mengganggu pola tidur karena efek langsung pada regulasi tidur/bangun atau karena gejala *end of dose* (Gjerstad, 2007). Tindakan nonfarmakologi seperti menghindari mengonsumsi stimulan (kopi, teh, dan kafein) pada sore hari, menciptakan kondisi tempat tidur yang nyaman, ventilasi udara cukup, dan faktor psikologi akan membantu mengurangi keluhan penderita (Grimes, 2012). Untuk terapi simptomatik, pasien dapat diberikan zolpidem dengan dosis maksimal 10 mg sesaat sebelum tidur untuk pasien dewasa (tanpa gangguan hepar dan renal) dan 5 mg zolpidem untuk pasien lansia dan pasien yang memiliki gangguan hepar (Lacy, 2009). Gejala lain yang diderita pasien parkinsonism setelah menggunakan antiparkinsonian pada penelitian ini adalah konstipasi. Menurut beberapa penelitian, terapi menggunakan dopaminergik dapat meningkatkan risiko konstipasi (Pagano, 2014). Saat ini masih belum ada bukti yang adekuat untuk menjelaskan mekanisme terjadinya ESO berupa konstipasi setelah menggunakan terapi dopaminergik (Muller, 2012). Pengobatan konstipasi meliputi diet tinggi serat, asupan cairan cukup, olahraga secara teratur yang dapat meningkatkan motilitas usus, serta mengurangi penggunaan antikolinergik. Obat pencahar dapat diberikan kepada pasien jika gejala tersebut telah persisten (Ahmad, 2013). Adapaun pusing atau *dizziness* yang seringkali juga diderita oleh pasien PP merupakan salah satu gejala hipotensi ortostatik dan ketidakstabilan postural, yang mungkin menjadi tanda awal PP atau berkaitan dengan berat dan lamanya penyakit parkinsonism yang diderita (Yilmaz, 2014). Hipotensi ortostatik sendiri pada penelitian sebelumnya terjadi pada

20-58% pasien PP (Ahmad, 2013). Penggunaan obat dopaminergik, misal L-Dopa dapat memperburuk hipotensi ortostatik karena memiliki efek vasodilatasi melalui renal dan *splanchnic vasculature* (Mosnaim, 2010). Sementara itu, mual yang dialami pasien parkinsonism pada penelitian ini dapat terjadi akibat efek samping penggunaan dopaminergik atau obat antiparkinsonian lain yang dapat dijelaskan dengan adanya stimulasi pada reseptor dopaminergik di pusat muntah batang otak dan jaringan perifer, seperti reseptor pada saluran cerna, sehingga menghasilkan peristaltik yang ireguler. Penggunaan antiparkinsonian bersama makan merupakan salah satu solusi untuk mengurangi mual (Lacy, 2009). Mual juga dapat diatasi dengan penggantian jenis antiparkinsonian menjadi kombinasi L-Dopa/*carbidopa/entacapone* (Mark, 2010). Pemberian antiemetik yang bekerja dengan memblokir reseptor dopaminergik, misal metoklopramid dan klorpromazin, sebaiknya dihindari karena dapat memperburuk gejala parkinsonism (Ahmad, 2013). Interaksi obat potensial terbanyak yang dapat terjadi pada pasien parkinsonism pengguna antiparkinsonian antara lain penggunaan L-Dopa dengan DA agonis dan penggunaan L-Dopa dengan obat yang memiliki efek antimuskarinik, sebanyak berturut-turut 36,19% dan 56,19%. Kemudian penggunaan L-Dopa dengan antihipertensi, misal CCB dan diuretik sebanyak 27,62%.

Respon terapi berdasarkan membaik atau berkurangnya frekuensi munculnya gejala parkinsonian sebagian besar telah tercapai. Namun, data tersebut hanya tercatat pada beberapa pasien, sehingga data respon terapi tidak seluruhnya dapat dianalisis. Oleh karena itu, disarankan pencatatan data rekam medik pasien dilakukan secara lebih lengkap, sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk evaluasi dan meningkatkan pelayanan rumah sakit.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian penggunaan antiparkinsonian pada pasien parkinsonism di URJ Saraf dan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 1 Januari - 31 Desember 2015 dengan jumlah 105 sampel, dapat disimpulkan bahwa:

1. Profil penggunaan obat antiparkinsonian adalah sebagai berikut:
  - a. Terapi yang digunakan oleh pasien parkinsonism usia  $< 60$  tahun adalah monoterapi levodopa (13,64%), monoterapi DA agonis (9,09%), kombinasi antikolinergik-DA agonis (18,18%), kombinasi antikolinergik-levodopa (13,64%), kombinasi DA agonis-levodopa (13,64%), kombinasi antikolinergik-levodopa-DA agonis (22,73%), kombinasi levodopa-levodopa-DA agonis (6,82%), dan kombinasi antikolinergik-levodopa-DA agonis-DA agonis (2,27%)
  - b. Terapi yang digunakan oleh pasien parkinsonism usia  $\geq 60$  tahun adalah monoterapi levodopa (18,10%), monoterapi DA agonis (2,86%), monoterapi antikolinergik (4,76%), kombinasi antikolinergik-DA agonis (2,86%), kombinasi antikolinergik-levodopa (21,90%), terapi kombinasi DA agonis-levodopa (28,57%), kombinasi levodopa-levodopa (2,86%), kombinasi antikolinergik-levodopa-DA agonis (12,38%), kombinasi antikolinergik-levodopa-levodopa (0,95%), kombinasi levodopa-levodopa-DA agonis (3,81%), kombinasi antikolinergik-levodopa-levodopa-DA agonis (0,95%), serta



kombinasi antikolinergik-levodopa-levodopa-DA agonis-DA agonis (0,95%)

2. *Drug Related Problem* pada terapi antiparkinsonian meliputi:
  - a. Dugaan efek samping aktual yaitu adalah sulit tidur (7,62%), konstipasi, dan pusing masing-masing (4,76%)
  - b. Interaksi obat potensial terdapat pada penggunaan bersamaan antara levodopa-obat yang memiliki efek antimuskarinik (56,19%), levodopa-DA agonis (36,19%), dan levodopa-antihipertensi (27,62%)

## 7.2 Saran

1. Pencatatan data rekam medik pasien dilakukan lebih lengkap, sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk evaluasi dan meningkatkan pelayanan rumah sakit.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan metode prospektif, dimana dengan metode ini diharapkan didapatkan data mengenai respon terapi yang lebih representatif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adams-Carr, K.L., Bestwick, J.P., Shribman, S., Lees, A., Schrag, A., Noyce, A.J., 2015. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, p. 1-7.
- Ahlskog, J.E., 2011. Cheaper, simpler, and better: tips for treating seniors with Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc*, Vol. 86 No. 12, p. 1211-16.
- Ahmad, B., 2013. Gejala nonmotorik penyakit Parkinson. Dalam: Husni, A., Suryamiharja, A., Ahmad, B., Samatra, D.P.G.P., Akbar, M., Tummewah, R., Subagya., Syamsuddin, T., Akbar, M., Dewanto, G. *Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya. Kelompok Studi Movement Disorder Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)*.
- Aminoff, M.J., 2012. Pharmacologic management of parkinsonism & other movement disorders. In: Katzung, B.G., Master, S.B., Trevor, A.J. *Basic & Clinical Pharmacology, Twelfth Edition*. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Barcia, C., 2013. Glial-mediated inflammation underlying parkinsonism. *Scientifica*, Vol. 2013, p. 1-15.
- Bartels, A.L., Leenders, K.L., 2009. Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, Vol. 45 No. 8, p. 915-21.
- Baxter, K., 2008. Antiparkinsonian and related drugs. In: *Stockley's Drug Interactions, Eighth Edition*. Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., 2016. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, Vol. 23, p. 1-9
- Blesa, J., Przedborski, S., 2014. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Frontiers in Neuroanatomy*, Vol. 8 No. 155, p. 1-12.

- Brown, K., Johnston, D., Kinsella, J., McMilan, F., Qureshi, S., Sonthalia, V., Twaddle, S., 2010. ***Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline***. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C., 2010. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: Goodman & Gilman's. ***The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition***. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Campellone, J.V., Zieve, D., Ogilvie, I., 2014. ***Substantia nigra and Parkinson's disease***. United State: National Institutes of Health.
- Castro, E.S., Santos-Garcia, D., Fonticoba, T.D., Ruiz, I.E., Gesto, C.T., Arribi, M.M., 2016. Causes and factors related to dopamine agonist withdrawal in Parkinson's disease. ***Brain and Behavior***, Vol. 6 No. 7, p. 1-7.
- Chemello, C., Souza, F., Patricio, E.S., Farias, M.R., 2014. Pharmaceutical care as strategy to improve the safety and effectiveness of patients' pharmacotherapy at a pharmacy school: a practical proposal. ***Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences***, Vol. 50 No. 1, p. 185-93.
- Chen, J.J., 2010. Parkinson's disease: health-related quality of life, Economic Cost, and Implication of Early Treatment. ***The American Journal of Managed Care***, Vol. 16 No. 4, p. 87-93.
- Chen, J.J., Swope, D.M., 2014. Parkinson's Disease. In: DiPiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. ***Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition***. McGraw-Hill Education.
- Chen, S-Y., Tsai, S-Z., 2010. The epidemiology of Parkinson's Disease. ***Tzu Chi Med J***, Vol. 22 No. 2, p. 1-9.
- Cipolle, R., Strand L., Morley P., 2012. ***Pharmaceutical Care Practice: The Clinician Guide, Second Edition***. McGraw-Hill.
- Cochrane Movement Disorders Group., 2009. ***The COMT Inhibitors entacapone and tolcapone show similar benefits in relieving levodopa-induced complication in Parkinson's disease but more data on the safety of tolcapone in required***. Chichester: John Wiley & Son, Ltd.

- Collins, L., Cummins, G., Barker, R.A., 2015. Parkinson's disease: diagnosis and current management. *Presciber*, p. 16-23.
- Connolly, B.S., Lang, A.E., 2014. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A Review. *JAMA*, Vol. 311 No. 16, p. 1670-83.
- Damier, P., 2008. Evidence for the use of Levodopa-*Carbidopa-Entacapone* (STALEVO) to improve motor fluctuations in Parkinson's disease. *European Neurological Review*, p. 37-40.
- de Lau, L.M.L., Breteler, M.M.B., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, Vol. 5, p. 525-35.
- DeMaagd, G., Philip, A., 2015. Parkinson's disease and its management part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P&T*, Vol. 40 No. 8, p. 504-10.
- DeMaagd, G., Philip, A., 2015. Parkinson's disease and its management part 2: Introduction to the pharmacotherapy of Parkinson's disease, with a focus on the use of dopaminergic agents. *P&T*, Vol. 40 No. 9, p. 590-600.
- DeMaagd, G., Philip, A., 2015. Parkinson's disease and its management part 3: Nondopaminegic and nonpharmacologic treatment options. *P&T*, Vol. 40 No. 10, p. 668-79.
- Elstner, M., Muller, S.K., Leidolt, L., Laub, C., Krieg, L., Schlaudraff, F., Liss, B., Morris, C., Turnbull, D.M., Masliah, E., Prokisch, H., Klopstock, T., Bender, A., 2011. Neuromelanin, neurotransmitter status and brainstem location determine the differential vulnerability of catecholaminergic neurons to mitochondrial DNA deletions. *Molecular Brain*, Vol. 4 No. 43, p. 1-10.
- Follet, K.A., Weaver, F.M., Stern, M., 2010. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, Vol. 362, p. 2077-91.
- Gillies, G.E., Pienaar, I.S., Vohra, S., Qamhawi, Z., 2014. Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, p. 1-15.
- Gjerstad, M.D., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., Larsen, J.P., 2007. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 78, p. 476-9.

- Goetz, C.G., 2014. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*, Vol. 349.
- Grimes, D., Gordon, J., Snelgrove, B., Lim-Carter, I., Fon, E., Martin, W., Wieler, M., Suchowersky, O., Rajput, A., Lafontaine, A.L., Stoessl, J., Moro, E., Schoffer, K., Miyasaki, J., Hobson, D., Mahmoudi, M., Fox, S., Postuma, R., Kumar, H., Jog, M., 2012. Canadian guidelines on Parkinson's disease introduction. *Can J Neurol Sci*, Vol. 39 Suppl. 4.
- Hendrik, L.S., 2013. *Depresi Berkorelasi dengan Rendahnya Kualitas Hidup Penderita Parkinson (Tesis)*. Denpasar: Universitas Udayana.
- Hisahara, S., Shimohama, S., 2011. Dopamine receptors and Parkinson's disease. *International Journal of Medicine Chemistry*, Vol. 2011.
- Husni, A., 2013. Parkinsonism vaskuler. Dalam: Husni, A., Suryamiharja, A., Ahmad, B., Samatra, D.P.G.P., Akbar, M., Tummewah, R., Subagya., Syamsuddin, T., Akbar, M., Dewanto, G. **Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya. Kelompok Studi Movement Disorder Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)**.
- Iacono, D., Geraci, E.M., Rabin, M.L., Adler, C.H., Serrano, G., Beach, T.G., Kurlan, R., 2015. Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? *Neurology*, Vol. 85 No. 19, p. 1670-9.
- Ikawati, Z., 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Ishihara, L.S., Cheesbrough, A., Brayne, C., Schrag, A., 2007. Estimated life expectancy of Parkinson's disease patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 78, p. 1304-9.
- Jankovic, J., Stacy, M., 2007. Medical management of Levodopa-associate motor complications in patient with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, Vol. 21, p. 677-92.
- Karalliedde, L., Clarke, S.F.J., Collignon, U., Karalliedde, J., 2010. *Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers*. Great Britain: Hodder Education.

- Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J., Less, A., 2008. *Anticholinergic for symptomatic management of Parkinson's disease (review)*. The Cochrane Collaboration-John Wiley & Son, Ltd, Issue 1, p. 1-20.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2003. *Drug Information Handbook, 11<sup>th</sup> Edition*. Ohio: Lexi-Comp, Inc.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2009. *Drug Information Handbook, 17<sup>th</sup> Edition*. Ohio: Lexi-Comp, Inc.
- Lanciego, J.L., Luquin, N., Obeso, J.A., 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, Vol. 2, p. 1-20.
- Lees, A.J., 2008. Evidence-based efficacy comparison of tolcapon and entacapon as a adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*, Vol. 14 No. 1, p. 83-93.
- Lieberman, A., Krishnamurthi, N., Dhall, R., Salins, N., Pan, D., Deep, A., 2014. Comparison of Parkinson disease patients who fell once with patients who fell more than once (recurrent fallers). *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, Vol.4 No. 140 Issue 2, p. 1-4.
- Lin, C., Lin, J., Liu, Y., Chang, C., Wu, R., 2014. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: A nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism and Related Disorders*, p. 1-5.
- Lyons, M., Koller, W., 2000. Tremor-predominant Parkinson's disease. Approaches to treatment. *Drugs Aging*, Vol. 16 No. 4, p. 273-8.
- Malangu, N., 2012. Drug Inducing insomnia as an adverse effect. In: Sahoo, S. *Can't sleep? Issues of being an insomniac*. China-InTech.
- Mark, M.H., 2010. *Parkinson's Disease Handbook: A Guide for Patients and Their Families*. New Jersey: American Parkinson Disease Association, Inc.
- Martinez-Martin, P., Falup, P.C., Odin, P., Van, H.J.J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J.M., Borges, V., Trenkwalder, C., Aarsland, D., Brooks, D.J., Chaudhuri, R., 2012. Gender related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, Vol. 259 No.3, p. 1639-47.

- McEvoy, G.K., 2011. *AHFS Drug Information Essentials*. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists.
- Miyasaki, J.M., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W.J., Lang, A.E., 2002. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, Vol. 58.
- Mosnaim, A.D., Abiola, R., Wolf, M.E., Perlmutter, L., 2010. Etiology and risk factors for developing orthostatics hypotension. *The American Journal of Therapeutics*, Vol. 17 No.1, p. 86-91.
- Muller, B., Assmus, J., Larsen, J.P., Haugarvoll, K., Skeike G.O., Tysnes, O.B., 2012. Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, p. 1-5.
- Muzerengi, S., 2015. Initial drug treatment in Parkinson's disease. *BMJ*, Vol. 351.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke., 2015. *Parkinson's Disease: Challenge, Progress, and Promise*. United State: National Institutes of Health.
- Nonino, F., Biagi, C., Giroladini, R., Magnano, L., Pasi, E., Trimaglio, F., 2014. *Review of the available evidence on Oral Dopamine Agonists For Parkinson's Disease: For the WHO Model List of Essential Medicines*. Bologna: Emilia Romagna Health and Social Care Agency-Drug Evaluation Unit.
- Noviani, E., Gunarto, U., Setyono, J., 2010. Hubungan Antara Merokok dengan Penyakit Parkinson di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Mandala of Health*, Vol. 4 No. 2, hlm. 81-86.
- Noyce, A.J., Bestwick, J.P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C.H., Giovannoni, G., Lees, A.J., Schrag, A., 2012. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *American Neurological Association Neurol*, Vol. 72 No. 6, p. 893-901.
- Olanow, C.W., Stern, M.B., Sethi, K., 2009. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 72 No. 21 Suppl. 4.

- Pagano, G., Tan, E.E., Haider, J.M., Bautista, A., Tagliati, M., 2014. Constipation is reduced by beta-blockers and increased by dopaminergic medication in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, p. 1-6.
- Pahwa, R., Factor, S.A., Lyons, K.E., 2006. Practice parameter: Treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, Vol. 66, p. 983-95.
- Patel, T., Chang, F., 2014. Parkinson's disease guidelines for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*, Vol. 147 No.5, p. 161-70.
- Patel, T., Chang, F., 2015. Practice recommendations for Parkinson's disease: Assessment and management by community pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*, Vol. 148 No.3, p. 142-49.
- Persaud, M., Holroyd-Leduc, J.M., 2014. Anticholinergic medications in the older adult: a hidden burden. *CGS Journal of CME*, Vol. 4 Issue 2, p. 4-7.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T.D., 2014. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, Vol. 29 No. 13, p. 1583-90.
- Rao, S.S., Hofmann, L., Shakil, A., 2006. Parkinson's Disease: Diagnosis and treatment. *American Academy of Family Physician*, Vol. 74 No. 12, p. 2046-54.
- Reeve, A., Simcox, E., Turnbull, D., 2014. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews*, Vol. 14, p. 19-30.
- Robottom, J.B., 2011. Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's Disease. *Patient Prefer Adherence*, Vol. 5, p. 57-64.
- Samatra, D.P.G.P., 2013. Parkinson Sekunder. Dalam: Husni, A., Suryamiharja, A., Ahmad, B., Samatra, D.P.G.P., Akbar, M., Tummewah, R., Subagya., Syamsuddin, T., Akbar, M., Dewanto, G. *Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya. Kelompok Studi Movement Disorder Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)*.



- Sanchez-Ferro, A., Benito-Leon, J., Gomez-Esteban, J.C., 2013. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, Vol. 4 No. 64, p. 1-11.
- Schroder, S., Martus, P., Odin, P., Schaefer, M., 2011. Drug-related problems in Parkinson's disease: the role of community pharmacists in primary care. *Int J Clin Pharm*, Vol. 33 No. 4, p. 674-82.
- Seijo-Martinez, M., del Rio, M.C., Alvarez, J.R., Prado, R.S., Salgado, E.T., Esquete, J.P., Sobrido, M.J., 2011. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): A community-based door-to-door survey. *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 304, p. 49-54.
- Selbach, A., Silburn, P., 2012. Management of Parkinson's disease. *Aust Prescr*, Vol. 35 No. 6, p. 183-8.
- Shahab, A., 2007. Clinical Features and Diagnosis of Parkinson Disease. Dalam: Sjahrir, H., Nasution, D., Gofir, G. *Parkinson's Disease & Other Movement Disorders*. Pustaka Cedekia Press bekerjasama dengan Panitia "The National Symposium of Parkinsons Disease & other movement disorders" dan Departemen Neurologi FK USU Medan serta PERDOSSI Cabang Medan.
- Stowe, R., Ives, N., Clarke, C.E, Hilten, V, Ferreira, J., Hawker, R.J., Shah, L., Wheatley, K., Gray, R., 2008. *Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease (review)*. The Cochrane Collaboration-John Wiley & Son, Ltd, Issue 2, p. 1-89.
- Suman, R.K., Mohanty, I.R., Deshmukh, Y.A., 2014. The concepts of drug utilization study. *World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 3 Issue 10, p.352-63.
- Suryamiharja, A., 2007. *Update on the management of Parkinson's disease*. Dalam: Sjahrir, H., Nasution, D., Gofir, A. *Parkinson's Disease & Other Movement Disorders*.
- Syamsudin, T., 2013. Penyakit Parkinson. Dalam: *Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya. Kelompok Studi Movement Disorder Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)*.
- Tarsy, D., 2015. Pharmacologic treatment of Parkinson disease.

- Taylor, K.S.M., Cook, J.A., Counsell, C.E., 2006. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 78, p. 905-12.
- Taylor, K.S.M., Counsell, C.E., Harris, C.E., Gordon, J.C., Smith, W.C.S., 2006. Pilot study of the incidence and prognosis of degenerative Parkinsonian disorders in Aberdeen, United Kingdom: Methods and preliminary results. *Movement Disorders*, Vol. 21 No. 7, p. 976-82.
- Temlett, J.A., Thompson, P.D., 2006. Reason for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J*, Vol. 36, p. 524-26.
- Ton, T.G.N., Heckbert, S.R., Longstreth Jr. W.T., Rossing, M.A., Kukull, W.A., Franklin, G.M., Swanson, P.D., Smith-Weller, T., Chekoway, H., 2007. Calcium channel blockers and  $\beta$ -blockers in relation to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, Vol. 13 No. 3, p. 165-69.
- Trotti, L.M., Bliwise, D.L., 2013. Treatment of sleep disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, Vol. 11, p. 68-77.
- Tuite, P., Riss, J., 2003. Recent development in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, Vol. 12 No. 8, p. 1335-52.
- Wagner, M.L., 2008. Parkinson's Disease. In: Chisholm-Burns, M.A., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Malone, P.M., P.M., Kolesar, J.M., Rotschafer, J.C., DiPiro, J.T. *Pharmacotherapy: principles & practice*. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Weintraub, D., Siderowf, A.D., Stern, M.B., 2006. Dopamine agonist Use is associated with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, Vol. 63 No. 7, p. 969-73.
- WHO., 2003. Introduction to drug utilization study.
- Yang, F., Lagerros, Y.T., Bellocco, R., Adami, H., Fang, F., Pedersen, N.L., Wirdefeldt, K., 2015. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, Vol. 138, p. 269-75.
- Yilmaz, L.C., Tunc, T., Inan L.E., 2014. The causes of dizziness in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Medicine*, Vol. 5, p. 667-73.

- Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., 2007. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, Vol. 356, p. 39-46.
- Zecca, L., Zucca, F.A., Albertini, A., Rizzio, E., Fariello, R.G., 2006. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 67 Suppl. 2.

## LAMPIRAN

## Lampiran 1

**Scan Sertifikat Kelaikan Etik**

F.LITB.003



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**  
**KETERANGAN KELAIKAN ETIK**  
**(" ETHICAL CLEARANCE ")**  
**58 / Panke.KKE / II / 2016**

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

**" Studi penggunaan Antiparkinsonian pada Pasien Parkinsonism "**

**PENELITI UTAMA : Silvia Nur Hamidah**

**PENELITI LAIN : 1. Wenny Putri Nilamsari, S. Farm., Sp. FRS., Apt**  
**2. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp. S**

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

**SURABAYA, 04 FEB 2016**  
**KETUA**  
  
**Prof. Hatri Sukanto, dr., Sp.KK (K)**  
**NIP. 19471115 197303 1 001**



## Lampiran 2

Tabel Induk

No.	Identitas Pasien	Tanggal	Subjective-Objective	Terapi Farmakologi
1.	JHW (L, 59) 12.06.58.48	29/1/15	TD=130/80 mmHg Riwayat penyakit: HT Diagnosis: PP	Levopar 3x1 Requib 2mg 1x1 Amlodipin 10mg 1x1 Lisinopril 5mg 1x1
		22/12/15	Keluhan=mengeluh sering bungkuk, susah untuk diluruskan TD=130/69 mmHg n=85x/menit	Levopar 3x1 Requib 2mg 1x1 Adalat OROS 30mg 1x1 Lisinopril 5mg 1x1
2.	AR (L, 54) 12.17.48.81	7/1/15	TD=120/80 mmHg n=68x/menit GCS=456 Diagnosis: PP	Leparson 3x1 THD 2mg 2x1 Sifrol ER 0,375mg 1x1 Vitamin B1 50mg 1x1 Vitamin B12 50µg 1x1 Amlodipin 10mg 1x1 Piracetam 1.200mg 1x1
3.	S (L, 58) 10.69.55.06	13/1/15	Lain-lain=pasien tidak datang Diagnosis: PP	Stalevo 3x1 THD 2mg 2x1 Sifrol ER 0,75mg 1x1
		3/6/15	Keluhan=masih gemetar TD=160/90 mmHg GCS=456	Stalevo 3x1 THD 2mg 3x1 Sifrol ER 0,75mg 1x1 Vitamin B kompleks 2x1 Adalat OROS 1x1
		27/8/15	Keluhan=tetap tremor, perlambatan berjalan TD=125/70 mmHg GCS=456	Stalevo 3x1 THD 2mg 3x1 Sifrol ER 0,75mg-0-0,375mg Vitamin B12 50µg 1x1

## Keterangan:

- Levopar dan leparson = (Levodopa/Benserazide 100/25 mg)
- Stalevo = (Levodopa/Carbidopa/Entacapone 100/25/200 mg)
- Sifrol ER = *pramipexsol* ER
- Requib = *roponirole prolonged release*