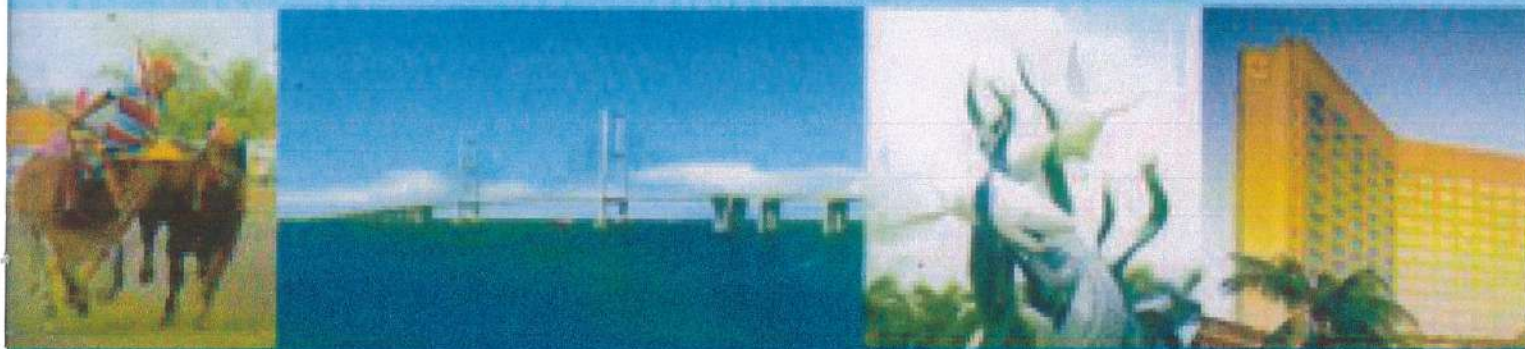




Joint Scientific Meeting on Neurology Continuing Medical Education and Pain 2009



*Dept. of Neurology Medical Faculty Airlangga University
Indonesian Pain Society Surabaya Chapter
Indonesian Neurological Association (INA) Surabaya Chapter*



Editor:
M. Hasan Machfoed
Leksmono R. Partoatmodjo
Hendro Susilo
Isti Suharjanti
Abdulloh Machin



Joint Scientific Meeting on Neurology Continuing Medical Education and Pain 2009

*Dept. of Neurology Medical Faculty Airlangga University
Indonesian Pain Society Surabaya Chapter
Indonesian Neurological Association (INA) Surabaya Chapter*

Editor:

Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr, Sp.S(K), MS.
Leksmono R. Partoatmodjo, dr, MHPEd, PDG-Pall Med(ECU), Sp.S (K)
Hendro Susilo, dr, Sp.S(K)
Isti Suharjanti, dr, Sp.S
Abdulloh Machin, dr, Sp.S

DAFTAR ISI

Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga	v
Sambutan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Saraf	vii
Sambutan Ketua IPS Surabaya Chapter	ix
1. Depression and Pain Margarita M. Maramis	1
2. New Insight to the Basic Mechanisms of Etoricoxib in the Treatment of Tension-type Headache Patients Moh Hasan Machfoed	15
3. The Role of Inflammation in Mixed Pain Joewono Soeroso	27
4. Lumbar Degenerative Disc Disease dan Low Back Pain (LBP) I Ketut Martiana	41
5. Update Pengobatan Nyeri Kanker Boediwarsono	51
6. Acupuncture Treating Cancer Pain Koosnadi Saputra	59
7. Chronic Low Back Pain and its Medical Management Tata- laksana Medis Nyeri Punggung Bawah Khronik Leksmono R. Partoatmodjo	63
8. Neurostimulation for Pains Agus Turchan	77
9. Program Latihan pada Penderita Nyeri Punggung Bawah Kronis Bayu Santoso	85
10. Clinical and Therapeutic Approach to the Chronic Headache Patients Moh Hasan Machfoed	93
11. The Role of Interventional Procedures in the Management of Low Back Pain Anne Cipta	105
12. Acute Treatment and Intervention in Ischemic Stroke (an Update) Djoenaidi Widjaja	111
13. The New Paradigm in Management of Neuropathic Pain Isti Suharjanti	121

14. Management of Posterior Neck Pain in Daily Practice (Tata-laksana Nyeri Leher Belakang di Praktik Sehari-hari) J. Eko Wahono	135
15. Cognitive Impairment (Gangguan Kognitif Ringan) Wijoto	149
16. Vascular Dementia Troeboes Poerwadi	167
17. Management of Patients with Dementia: from Evidence to Clinical Practice Gunawan Budiarto	199
18. Fibromyalgia: Current Challenges and Therapeutic Options Isti Suharjanti	215
19. Restless Legs Syndrome Muh. Hamdan, Abdullah Machin	225
20. Tic dan Myoclonus Paulus Sugianto	241
21. Mechanism and Treatment Strategies in Parkinson's Disease Roongroj Bhidayasiri	255
22. Peranan TCD dan CD pada Kasus Stroke Masihkah Dianggap Perlu? Mudjiani Basuki	277
23. General Management of Acute Ischemic Stroke	283
24. Applied Skills in the Clinical Investigation of Elderly Patients, Including History, Physical Examination and Mental Status Assessment Robert K. Penhall	309
25. Delirium, Depression and Dementia (a Clinical Perspective) Marlina S. Mahajudin	317
26. Pelayanan Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya Riani Wisnujono	325
27. Basic Mechanism of Insomnia and Hypersomnia Aboe Amar Joesoef	333
28. Break Through in the Management of Hypersomnia/Excessive Daytime Sleepiness Hari Purnomo	353

29. The Established and Emerging Antiplatelet Therapy in the Secondary Prevention of Noncardioembolic Stroke Hendro Susilo	373
30. Farmakologi Clopidogrel Obat Antiplatelet Baru untuk Pencegahan Achmad Basori	387
31. Seizure Related Headache and Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy Margono Imam	405
32. Secondary Headache Associated with Brain Tumours Herainy Hartono	411

RESTLESS LEGS SYNDROME

Muh. Hamdan
Abdullah Machin

Departement/SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo/FK Unair Surabaya

Abstrak

Restless Legs Syndrome (RLS) adalah suatu syndrome yang di tandai dengan adanya dorongan pada penderita untuk menggerakkan tungkai yang biasanya disertai atau didahului adanya rasa yang tidak nyaman pada tungkai, gejala dimulai atau memburuk saat istirahat, gejala menghilang sebagian atau seluruhnya saat bergerak dan gejala tersebut memburuk saat sore atau malam hari. Penyebab RLS bisa primer (idiopatik, maupun sekunder (oleh karena penyakit lain). Beberapa penelitian membuktikan bahwa RLS merupakan akibat dari disfungsi subcortical pada sistem saraf pusat, selanjutnya beberapa penelitian imaging fungsional telah membuktikan terdapat sedikit penurunan reseptor dopamine D2 pada striatum. Hipotesis disfungsi dopaminergik sentral akibat kekurangan zat besi menjadi dasar penggunaan agen dopaminergik dan suplemen zat besi untuk terapi RLS.

Key word: RLS, disfungsi dopamin

Pendahuluan

Restless Legs Syndrome (RLS) adalah suatu syndrome yang di tandai dengan adanya dorongan pada penderita untuk menggerakkan tungkai yang biasanya disertai atau didahului adanya rasa yang tidak nyaman pada tungkai, gejala dimulai atau memburuk saat istirahat (tidak beraktivitas), gejala menghilang sebagian atau seluruhnya saat bergerak paling tidak pada saat aktivitas kontinyu dan gejala tersebut memburuk saat sore atau malam hari (de Weerd, 2007; Bidhayasiri, 2009).

Penyakit ini dikenal sudah lama, diskripsi sindroma dilaporkan pertama kali oleh Thomas Willis pada tahun 1672 yang menunjukkan faktor provokatif istirahat dan malam. Sedangkan istilah Restless Legs kemudian diperkenalkan oleh Karl Axel Ekbom pada tahun 1944 yang mendefinisikan semua gambaran klinis tersebut berdasarkan obserfasi pada 34 orang sehingga penyakit ini dikenal sebagai ekbom disease. Tetapi baru dipelajari secara serius pada akhir tahun 1950–1960 dan pada tahun 1995 pertama kali dicoba membuat diskripsi secara formal yang kemudian diperbaiki pada tahun 2003 seperti diskripsi yang sampai saat ini dipakai (de Weerd, 2007; Bidhayasiri, 2009).

Prevalensi penyakit ini di negara-negara barat cukup tinggi yaitu sekitar 6–12%, sedangkan pada populasi di Negara Asia lebih rendah prevalensinya sekitar 0,1–0,6%, di Singapura 0,1%, di Indonesia belum ada angka yang pasti. Prevalensi meningkat berdasarkan umur, pada wanita lebih banyak daripada pria. Prevalensi meningkat pada kondisi medis tertentu, juga bersifat familial dan sekarang dianggap sebagai movement disorder yang paling banyak (Hening W, 2005).

Epidemiologi

Hasil Penelitian The Rest (RLS Epidemiologi, Syntom and Treatment) membuktikan bahwa sebagian besar penderita RLS tidak terdiagnosa atau terobati, tetapi dengan penelitian yang sistematis dan sampel yang luas di negara-negara barat menunjukkan bahwa prevalensi RLS secara umum cukup tinggi yaitu sekitar 6–12%. Di Negara Denmark tahun 2005 prevalensinya 11,5% (Pria 9,4% dan Wanita 13,4%) sedangkan di Jerman tahun 2004 prevalensinya 10,6% pria 7,6% dan wanita 13,4%, di Swedia tahun 2001 Pria 5,8% dan wanita 11,4%, di Perancis prevalensinya 8,5% pria 5,8% dan wanita 10,8%, di Uni Eropa dan Amerika Serikat tahun 2004 prevalensinya 7,2%, di Turki tahun 2003 prevalensinya 3,2% dan di Asia memiliki prevalensi antara 0,1–0,6%, Singapura 0,1%, dan di Indonesia belum ada angka yang pasti (Hening W, 2005; de Weerd, 2007).

Dari penelitian epidemiologi tersebut telah menunjukkan bahwa prevalensi RLS lebih banyak pada wanita, dapat terjadi pada berbagai usia tetapi prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia terutama di atas dekade 7 atau 8, intensitas RLS fluktuatif pada kondisi awal dan cenderung progresif pada RLS yang berat (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara RLS dengan beberapa kondisi medis antara lain neuropati perifer, kekurangan zat besi dan penyakit ginjal stadium akhir, pada penyakit Parkinson dengan kadar perifer yang rendah (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Etiologi dan Patofisiologi

Patofisiologi pada umumnya untuk membedakan antara RLS primer dan sekunder sebagian besar RLS adalah primer (Etiologinya belum diketahui secara pasti), sedangkan proporsi RLS bentuk sekunder antara 20–50%. Banyak penyakit medis dan penggunaan obat-obat tertentu yang dikaitkan dengan RLS bentuk sekunder, beberapa penyakit dan obat-obatan yang dikaitkan dengan RLS antara lain:

- Anemia (Ferritin < 20 ug/l)
- Uremia, dialysis
- Rheumatoid arthritis
- Defisiensi Folat, Magnesium
- Gangguan tidur lain: Narkolepsi, Obstructive sleep apnea syndrome, REM sleep behavior Disorder
- Penyakit Parkinson
- Myelopati: termasuk efek lambat dari anestesi spinal
- Radikulopati, polineuropati

Dan obat-obatan antara lain:

- Anti depresan (trisiklik dan SSRI)
- Lithium
- Neuroleptik
- Antiemetik sentral
- Calcium Chanel Blocker

Juga didapatkan prevalensi yang tinggi pada kehamilan trimester tiga. Sedangkan RLS primer sering dikaitkan dengan factor genetic, factor genetic dianggap berperan pada RLS terutama jika gejalanya dimulai sebelum umur 40 tahun (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Beberapa peneliti telah menemukan adanya gen yang telah berperan dalam terjadinya RLS antara lain:

- 12 q 13-23
- 14 q 13-21
- 9 p 24-22

Penemuan tiga lokus genetic untuk RLS pada tiga kromosom yang berbeda ini menunjukkan bahwa RLS merupakan penyakit yang secara genetic sangat heterogen (Paulus W, 2005).

Beberapa pemeriksaan menunjukkan bahwa RLS merupakan akibat dari disfungsi subcortical pada system saraf pusat, selanjutnya beberapa penelitian imaging fungsional dengan PET dan SPECT juga telah membuktikan terdapat sedikit penurunan reseptor dopamine D2 pada striatum yang mendukung hipotesis disfungsi sub cortical sebagai pusat dari system dopaminergik ((Bidhayasiri, 2009; Montplaisir J, 2005).

Gejala Klinis dan Diagnosa

Diagnosa RLS didasarkan pada evaluasi klinik, sedangkan investigasi laboratorium tidur hanya merupakan kriteria lanjutan atau pendukung tetapi tidak esensial. Kriteria diagnose RLS menurut The International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) meliputi,

Kriteria utama:

1. Adanya dorongan untuk menggerakkan tungkai, disertai atau disebabkan oleh rasa tidak nyaman ditungkai.
2. Gejala dimulai atau memburuk saat istirahat atau tidak beraktivitas.
3. Gejala menghilang sebagian atau seluruhnya saat melakukan gerakan.
4. Dorongan untuk menggerakkan atau rasa tidak nyaman memburuk saat sore atau malam hari dibandingkan siang hari.

Kriteria suportif:

1. Ada keluarga yang positif riwayat RLS
2. Respon positif dengan terapi dopaminergik.
3. Adanya Periodic limb movement (PLM) saat terjaga (PLMW) atau saat tidur (PLMS)

Kriteria tambahan:

1. Ada gangguan tidur terutama insomnia
2. Pemeriksaan neurologi normal
3. Perjalanan penyakitnya progresif (de Weerd, 2007)

Untuk membuat diagnosa RLS cukup didasarkan pada empat kriteria klinis esensial seperti yang disebutkan di atas, jadi sebenarnya cukup mudah untuk membuat diagnose RLS jika terdapat gejala yang khas. Sebagian besar kasus RLS terdiagnosa karena laporan penderita atas ketidakmampuan untuk beristirahat karena adanya perasaan tidak nyaman yang meningkat jika penderita mencoba untuk tetap beristirahat, Rasa tidak nyaman tersebut digambarkan oleh penderita dengan istilah yang berbeda-beda misalnya: rasa seperti merangkak, merayap, gatal, terbakar, lesu, belaian, panas atau dingin yang menyakitkan. Yang khas gejala ini mengenai tungkai, namun hampir separuh penderita lengannya juga terkena dan gejala tersebut dapat terjadi unilateral maupun bilateral. Terkenanya tungkai biasanya mendahului lengan sampai beberapa tahun, sangat jarang pada RLS terkena lengannya tanpa mengenai tungkai. Munculnya gejala tersebut tidak terkait dengan aktivitas utama melainkan dengan posisi tubuh yaitu saat berbaring, bukan saat duduk atau berjalan. Dorongan internal untuk menggerakkan anggota spesifik tubuh didiskripsikan sebagai fokal akathisia, karena komponen utama gejalanya adalah perasaan mendesak untuk menggerakkan bagian tubuh tertentu. Gambaran khas inilah yang sangat kuat untuk mendukung diagnose yaitu rasa tidak nyaman yang menimbulkan dorongan internal untuk menggerakkan bagian tubuh yang dipengaruhi. Hal ini dianggap sebagai petunjuk yang sangat berguna untuk membedakan RLS dengan syndrome rasa sakit yang lain (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Pola sirkadian dari gejala-gejala tersebut sering terjadi saat sore atau malam hari, perburukan gejala di saat sore atau malam hari terjadi tanpa

mempertimbangkan apakah penderita tertidur atau tidak. Penderita yang tidak diberi perlakuan akan mengalami keseluruhan gejala antara jam sebelas malam sampai dini hari dan merasakan beas gejala maksimal antara jam 5 sampai 11 pagi. Penderita dengan RLS yang parah biasanya mampu melaporkan polasirkadian dari gejala-gejalanya. Pada saat awal gejala RLS umumnya penderita tidak intens (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Untuk membuat diagnose RLS yang pasti ke empat gambaran diagnostic utama harus ada, tiga gambaran klinis dapat mendukung diagnose dalam menghadapi kasus ketidakpastian klinis dan tiga gambaran tambahan layak dipertimbangkan saat mengevaluasi penderita yang didiagnosa potensi RLS. Gambaran pendukung tidak terlalu penting untuk membuat diagnose RLS, namun pada kasus yang meragukan hal tersebut dapat dipertimbangkan sebagai kriteria pendukung agar diagnose dapat lebih dipercaya terutama pada populasi khusus, misalnya pada anak-anak di mana pada umumnya sulit untuk dapat gambaran diagnostic (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Aktigrafi dan tes imobilisasi yang disarankan telah diimplementasikan sebagai tes diagnose penguat pada percobaan terapeutik, tetapi tidak dapat diaplikasikan dalam penggunaan klinis secara umum. Pada RLS idiopatik riwayat keluarga yang positif RLS dapat ditemukan pada penderita hingga 50% atau lebih. Pusat RLS Hopkins dalam penelitiannya telah menemukan 3,3 kelipatan meningkat pada kerabat tingkat pertama penderita (Bidhayasiri, 2009; de Weerd, 2007).

Gambaran pendukung lainnya meliputi penggerakan tungkai periodik (PLM) selama tidur (PLMS) dan saat terjaga (PLMW) serta respon positif terhadap terapi dopminergik. Kebanyakan penderita RLS mempunyai gejala lain yang mengacu pada kelainan tidur, yang paling umum adalah gerakan tungkai periodik (PLM) didapatkan pada 80% penderita. Meskipun PLM dianggap sebagai kriteria klinis pendukung diagnose RLS, hal tersebut tidak wajib bagi pembuatan diagnosa. Gerakan tungkai periodik di karakterkan sebagai gerakan kaki stereo type meliputi dorsofleksi ibu jari atau telapak kaki dan kadang disertai fleksi pada lutut serta pinggul menyerupai respon triple fleksion, gerakan ini periodik dan terjadi setiap 20–40 detik, periodesitas ini juga dihubungkan dengan tahapan tidur dengan interval yang meningkat di antara tahapanya, dari sekitar 19 detik ditahap satu hingga 30–35 detik ditahap tiga dan empat tanpa gerakan mata cepat (REM). Tidak seperti RLS yang didiagnosa secara klinis, PLM dapat didiagnosa dalam keadaan tidur dengan temuan yang tipikal. Kriteria nilai polisomnografi (PSG) didasarkan pada rekaman otot tibialis anterior, PLM dikarakterisasi oleh munculnya EMG otot tibialis anterior yang bertahan 0,5 detik dengan rata-rata 2,5 detik mereka dipisahkan dengan interval antar 4–90 detik (Montplaisir, 2005).

Jumlah PLMS berhubungan dengan keparahan penyakit dan merupakan pengukuran yang berguna untuk mendiagnosa RLS dan memonitor pengobatan. Sebagai tambahan untuk PLMS polisomnografi biasanya juga mengidentifikasi kelainan tidur yang lain, misalnya peningkatan keterlambatan tidur, penurunan waktu tidur total, efisiensi tidur dan gelombang tidur yang lambat. Jika PLM umum terjadi pada kasus RLS tetapi hanya sekitar 30% PLM mempunyai gejala RLS. PLM juga didapatkan pada kondisi lain misalnya kelainan perilaku tidur, gerakan mata cepat (REM), narkolepsi serta kelainan tidur lain yang berhubungan (Montplaisir, 2005).

Pada umumnya polisomnografi tidak dilakukan secara rutin untuk mendiagnosa RLS namun harus dipertimbangkan untuk dilakukan jika:

1. Riwayat penderita mengarah pada RLS tetapi diagnose belum pasti
2. Pengobatan awal pada anak-anak dan orang tua
3. Dengan pengobatan dopaminergik memiliki sedikit efek atau tidak ada efek sama sekali
4. Dicurigai ada kesamaan kelainan tidur (Montplaisir, 2005).

Pada sebagian kasus RLS idiopatik pemeriksaan fisik khususnya pemeriksaan neurologi umumnya tidak sebgus pemeriksaan laboratorium. Kebanyakan penelitian melaporkan respon trapiutik positif dengan obat-obatan dopaminergik dan hal ini dianggap sebagai salah satu kriteria klinis pendukung untuk mendiagnosa RLS. Tes L – Dopa telah dikembangkan untuk mengevaluasi akurasi kriteria pendukung dengan memberikan l – Dopa 100 mg kemudian di evaluasi validitas respon atas terapi dopaminergik pada penderita de novo. Tes ini bila dilakukan dengan benar dapat mendiagnosa hingga 90% dari semua penderita RLS dengan spesifikasi 100% baik gejala di tungkai, maupun dorongan untuk menggerakkan tungkai (Montplaisir, 2005; Bhidayasiri, 2009).

Diagnosa Banding

Beberapa kondisi ini perlu dipertimbangkan sebagai diagnose banding RLS:

1. Akathisia (neuroleptics)
2. Painful legs and moving toes
3. Pain syndromes, nocturnal leg cramps
4. Anxiety, psychiatric disorders, and AD/HD where RLS – like symptoms are common
5. Presence of sleep starts at sleep onset
6. Sleep – related breathing disorders
7. Positional discomfort and numbness
8. Hypotensive akathisia
9. Parkinson's disease – related RLS

10. Benign myokymia
11. Multiple sclerosis
12. Motor neuron diseases and fasciculations
13. Polyneuropathy
14. Entrapment neuropathy, carpal tunnel syndrome
15. Sciatic syndromes and radiculopathy
16. Diffuse chronic pain syndromes, especially fibromyalgia
17. Neurodermatitis and itching of the legs
18. Epileptic phenomena and other parasomnias (rare) (Trenkwalder, 2005)

Beberapa kondisi tersebut dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada tungkai dan mungkin menyerupai RLS. Diagnosa banding yang paling umum adalah Polineuropathy, yang seperti juga RLS sering menyebabkan parestesia dan nyeri pada tungkai. Pedoman diagnose klinis RLS sebagaimana digambarkan di atas, dapat sangat membantu untuk membedakan RLS dengan diagnose bandingnya. Selain itu pada Polineuropathy sering kali tidak terdapat kegelisahan, tidak ada perbaikan dengan gerakan, tidak ada ritme sirkadian yang kuat dan tidak berhubungan dengan pergerakan tungkai periodic (Bidhayasiri, 2009; trenkwalder, 2005).

Neuroleptic induced akathisia sering memiliki gejala yang mirip dengan RLS, riwayat penggunaan agen pemblok dopamine adalah kunci diagnosanya. Selanjutnya pasien dengan *Neuroleptic induced akathisia* biasanya memiliki gambaran ekstrapiramidal ringan yang dapat menimbulkan ketidaknyamanan pada penderita, berbeda dengan ketidaknyamanan pada RLS yang biasanya terjadi pada tungkai. *Neuroleptic induced akathisia* juga memiliki sedikit pola sirkadian dan parameter tidur yang berubah (Bidhayasiri, 2009; trenkwalder, 2005)..

Gejala-gejala klaudikasio arterial dapat menyerupai RLS. Berbeda dengan RLS, pada klaudikasio arterial terdapat gejala eksaserbasi pada gerakan dan mengalami perbaikan saat istirahat (Bidhayasiri, 2009; trenkwalder, 2005).

Nocturnal leg cramp cukup membingungkan dalam kaitannya dengan RLS, karena kedua kondisi tersebut mempunyai gejala yang hampir sama. Misalnya terjadinya gejala saat istirahat, gejala teratasi saat berdiri dan istirahat, gangguan pola sirkadian (Bidhayasiri, 2009; trenkwalder, 2005).

Terapi

Hanya dalam 3 dekade terakhir ini telah banyak penelitian terkontrol acak yang telah dilakukan untuk mendapatkan manajemen RLS yang optimal. Pada tulisan ini akan dibahas masing-masing terapi RLS berdasarkan penelitian yang ada (Trenkwalder C, 2008).

Terapi dopaminergik

L-dopa

Levodopa (l-3,4,-dihydro-oxy-phenyl alanin) secara alami disintesa oleh sel-sel dopaminergik dan dimetabolisme menjadi dopamin atau 3-ortho-methyldopa (3-OMD). L-dopa oral akan secara cepat diabsorpsi oleh usus kecil secara aktif oleh transpor asam amino aromatik. Kadar l-dopa akan mencapai puncak setelah 0,5–2 jam setelah absorpsi (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 9 *randomized control trial* yang meneliti efektivitas l-dopa sebagai terapi RLS. L-dopa dikatakan memiliki efektivitas sebagai terapi RLS. L-dopa dengan dosis 100/25 sampai 200/50 yang diberikan 1 jam sebelum tidur efektif mengontrol gejala motorik dan gangguan sensorik. Dilaporkan pula pasien yang mengkonsumsi l-dopa memiliki kepuasan hidup yang lebih baik dan sedikit perasaan negatif, dan berkurangnya keparahan RLS. Efek samping l-dopa pada RLS masih dapat ditolerir, munculnya efek samping biasanya terjadi pada dosis yang besar. Studi oleh Trenkwalder C, dan kawan-kawan menunjukkan bahwa cabergoline memiliki efektivitas yang lebih baik daripada l-dopa. L-dopa/benzerazide sudah dilisensi sebagai terapi RLS oleh Jerman dan Swis pada tahun 2001, dan negara lain pada antara tahun 2004–2008 (Trenkwalder C, 2008).

Derivat ergot

Bromokriptin

Bromokriptin adalah komponen *tetracyclic ergoline* yang didapatkan dari tumbuhan alkaloid. Bromokriptin adalah alkaloid pertama yang dipasarkan sebagai terapi Parkinsons. Bromokriptin adalah agonis reseptor D2, agonis parsial reseptor 5-HT_{2B} dan memiliki efek adrenergik yang ringan. Bromokriptin dapat menurunkan kadar prolaktin, menyebabkan mual, dan menurunkan tekanan darah (Trenkwalder C, 2008).

Bioavailabilitas bromokriptin <10% oleh karena 90% nya dimetabolisme dihati. Half life adalah 6–8 jam. 90% bromokriptin terikat protein (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 1 penelitian kecil penggunaan bromokriptin pada RLS, yang menunjukkan efektivitas bromokriptin terhadap gejala RLS dan PLMS. Oleh karena sedikitnya data dan efek samping bromokriptin, maka pemakaian bromokriptin tidak direkomendasikan sebagai terapi RLS. Terjadinya serangan tidur juga patut dipertimbangkan (Walters, 1988).

Pergolide

Pergolide adalah agonis dopa sintesa ergolin yang bekerja pada reseptor D1 dan D2. Pergolide juga memiliki aktivitas intrinsik pada reseptor D2. Pergolide juga

menstimulasi aktivitas adenilat cyclase. Pergolid juga agonis reseptor 5-HT_{2B} sehingga hal inilah yang dicurigai menyebabkan efek samping fibrosis. Pergolid juga menurunkan kadar prolaktin plasma dan tekanan darah (Trenkwalder C, 2008).

Farmakokinetik pergolid belum sepenuhnya diketahui. Kadar maksimal pergolide adalah 1–2 jam. Half life pergolide sekitar 24 jam (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 4 penelitian *randomized control trial* yang meneliti efektivitas pergolide pada RLS. Hasil penelitian tersebut menunjukkan efektivitas pergolide terhadap RLS. Gangguan tidur dan keluhan RLS membaik dengan pemberian pergolide, namun oleh karena efek samping yang berbahaya terutama terjadinya fibrosis maka pergolide tidak direkomendasikan sebagai terapi RLS (Trenkwalder C, 2008).

Cabergoline

Cabergoline adalah derivat *tetracyclic ergoline* oral yang bekerja selektif pada reseptor D2. Cabergolin juga merupakan agonis reseptor 5-HT_{2B} yang bertanggung jawab terhadap terjadinya fibrosis. Karakteristik cabergoline adalah waktu paruh yang panjang (\approx 65 jam). Cabergoline dapat mensupresi kadar prolaktin selama 21 hari hanya setelah pemberian 1 mg cabergoline (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 3 penelitian mengenai efek cabergolin terhadap RLS yang membuktikan bahwa cabergoline memiliki efektivitas sebagai terapi RLS, termasuk gejala RLS saat siang hari. Saat ini sedang dilakukan penelitian yang membandingkan cabergoline dengan L-dopa yang menunjukkan bahwa cabergoline lebih baik daripada l-dopa. Efek samping cabergoline dalam penelitian *double blind* adalah mual, konstipasi, dan nyeri kepala. Fibrosis tidak didapatkan pada penelitian ini, namun hal ini dikarenakan kurangnya pencatatan mengenai terjadinya fibrosis pada penggunaan cabergoline (Trenkwalder C, 2008).

Berdasarkan hasil 3 penelitian tersebut, maka cabergoline memiliki efektivitas dalam mengobati RLS baik pada derajat sedang, maupun yang parah. Gangguan tidur dan keparahan RLS dapat membaik dengan pemberian Cabergoline. Pemberian cabergoline yang paling efektif adalah 2–3 jam sebelum tidur dengan dosis 2 mg (Trenkwalder C, 2008).

Dehidroergocryptine (DHEC)

DHEC adalah derivat ergocryptine yang bekerja pada D2 dan secara parsial pada D1. DHEC memiliki farmakokinetik yang hampir sama dengan bromokriptin. Bioavailabilitas DHEC setelah pemberian per oral adalah $< 5\%$. DHEC memiliki kinetika linier dan juga memiliki metabolit aktif. Eliminasi DHEC adalah melalui feces dan tidak memengaruhi kinetika l-dopa (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu penelitian *open label* DHEC pada RLS. Pengaruh DHEC pada RLS ini masih perlu ditindaklanjuti (Tergau F, 2001).

Lisuride

Lisuride adalah alfa-amino-ergoline yang merupakan agonis D2, D3, dan D4. Lisurid memiliki antagonisme parsial terhadap reseptor D1. Berlawanan dengan derivat ergot yang lain lisuride merupakan antagonis reseptor 5-HT_{2B} dan agonis 5-HT_{1A}. Lisuride telah digunakan sebagai obat parkinson dan dapat menurunkan kadar prolaktin. Lisuride biasanya diberikan secara transdermal maupun secara per oral (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 1 penelitian terkontrol mengenai pengaruh lisuride transdermal pada RLS. Penelitian ini menunjukkan hasil yang menjanjikan pada pasien dengan RLS derajat sedang. Penggunaan lisuride pada RLS masih perlu diteliti lebih lanjut (Benes H, 2006).

Derivat non ergot

Rapinilol

Rapinilol adalah DA agonis yang memiliki struktur non ergolin. Penelitian in vitro maupun in vivo menunjukkan bahwa rapinilol adalah agonis D2 dan juga memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor D3 (Trenkwalder C, 2008).

Setelah pemberian per oral rapinilol diabsorpsi dengan cepat dan memiliki Tmax 1,5 jam. Bioavailabilitas rapinilol adalah 50% dan T1/2-nya sekitar 6 jam (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 7 penelitian *randomized placebo control trial* yang menunjukkan bahwa rapinilole bermanfaat secara klinis dalam penatalaksanaan RLS. Gangguan tidur dan keparahan RLS membaik pada ketujuh studi. Rapinilole dapat diberikan 2 mg dosis tunggal sebelum tidur. Dosis maksimal rapinilol adalah 4 mg walaupun pada studi sebelumnya dapat mencapai 6 mg (Trenkwalder C, 2008).

Pramipexole

Pramipexole adalah DA agonis non ergolin yang diberikan per oral. Pramipexole adalah agonis D2 dan memiliki afinitas terhadap D3 (Trenkwalder C, 2008).

Pramipexole diabsorpsi secara cepat setelah pemberian peroral dengan bioavailabilitas > 90%. Tmax pramipexole dapat dicapai dalam 1–3 jam. Pramipexole dieliminasi sebagian besar melalui urine dalam bentuk yang tidak berubah (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat lima penelitian *randomized placebo control trial* mengenai efek pramipexole terhadap RLS yang melibatkan lebih dari 1000 pasien yang menunjukkan bahwa pramipexole efektif sebagai terapi RLS tanpa perlu monitor khusus. Dosis efektif pramipexole pada RLS adalah 0,25–1 mg dosis tunggal pada malam hari. Dosis

maksimal pramipexole pada RLS adalah 0,5 mg di Amerika dan 0,75 mg di Eropa (Trenkwalder C, 2008).

Rotigotine

Rotigotine adalah agonis D3/D2/D1 dalam sediaan matrix transdermal dengan dosis sekali sehari. Rotigotine dimetabolisme oleh cyt P450. Rotigotine diekskresi melalui urine. Rotigotine juga tidak memiliki interaksi dengan obat lain. Seperti agonis D2 lainnya rotigotine dapat menurunkan kadar prolaktin, menyebabkan mual dan hipotensi (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu *randomized placebo control trial* mengenai pengaruh rotigotine pada RLS yang menunjukkan bahwa rotigotine efektif pada RLS tanpa monitoring spesial. Penggunaan rotigotine pada RLS masih sangat terbatas dan tampaknya sangat menjanjikan (Trenkwalder C, 2008).

Sumanirole

Sumanirole adalah agonis D2 non ergot. Secara farmakologis sumanirol dapat menurunkan kadar prolaktin dan menyebabkan hipotensi. Pada RLS sumanirole dapat digunakan dengan dosis antara 0,5–4 mg. sumanirole masih dikembangkan sebagai terapi PD dan RLS (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu *randomized placebo control trial* mengenai pengaruh sumanirole pada RLS. Sumanirole tidak memiliki efektivitas terhadap RLS (Garcia-borreguero D, 2007).

Opioid

Oxycodone

Secara kimia oxycodone berhubungan dengan morfin, namun lebih dekat dengan codein. Obat ini juga termasuk analog hidrocodon yang terhidroksilasi. Seperti jenis opioid yang lain obat ini juga bekerja melalui reseptornya (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu studi mengenai hidrocodon pada RLS yang menyimpulkan oxycodone sepertinya memiliki efektivitas dalam meringankan gejala RLS, namun sampai saat ini opioid secara umum tidak memiliki indikasi pada RLS (walters, 1993).

Methadon

Methadon adalah opioid sintesis yang strukturnya berbeda dari morfin, namun memiliki efek farmakologis yang sama. Methadone utamanya bekerja pada reseptornya. Methadon biasanya digunakan sebagai terapi substitusi (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu penelitian mengenai penggunaan methadone pada RLS, yang ternyata memiliki hasil negatif (Ondo WG, 2005).

Tramadol

Tramadol adalah derivat codein sintesis. Tramadol adalah agonis reseptor mu yang lemah, juga memiliki efek menghambat up take serotonin dan noradrenalin (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu studi penggunaan tramadol pada RLS yang menghasilkan bahwa penggunaan tramadol pada RLS dapat dipertimbangkan, namun secara klinis tidak memiliki indikasi (Laurema H, 1999).

Sedatif hipnotik

Secara umum obat sedatif bekerja melalui ikatan dengan sub unit alfa pada reseptor GABA_A dengan efek secara umum adalah pembukaan kanal klorida dengan efek hiperpolarisasi dan inhibisi (Trenkwalder C, 2008).

Clonazepam

Terdapat dua studi mengenai efek clonazepam pada RLS yang tidak menghasilkan hasil yang konsisten dan tidak menunjukkan manfaat klinis (Trenkwalder C, 2008).

Agonis reseptor benzodiazepin

Obat ini secara umum memiliki mekanisme mirip dengan benzodiazepin lain yang beraksi melalui sub unit alfa GABA_A. Perbedaannya adalah struktur pada inti benzodiazepin (Trenkwalder C, 2008).

Zolpidem

Zolpidem adalah imidazopyridin dengan T_{1/2} sekitar 2 jam. Berbeda dengan benzodiazepin Zolpidem tidak memengaruhi arsitektur tidur (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu penelitian mengenai efek zolpidem pada RLS yang mendukung manfaat klinis dan aman sehingga dapat digunakan pada RLS (Bezzera ML, 2002).

Antikonvulsan

Gabapentin

Gabapentin adalah analog GABA, namun memiliki mekanisme kerja yang berbeda dari GABA. Gabapentin memiliki T_{1/2} 5-7 jam dan disekresi di ginjal dalam bentuk yang tidak berubah (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat 4 *randomized control trial* mengenai efek gabapentin terhadap RLS. Hasil dari penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa gabapentin efektif sebagai terapi RLS. Pada kondisi fungsi ginjal yang normal Gabapentin dapat mengontrol RLS dengan dosis yang sama dengan penggunaan pada kejang dan nyeri (Trenkwalder C, 2008).

Gabapentin dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menimbulkan efek samping yang serius. Efek samping gabapentin di antaranya *dizziness*, *somnolens*, dan edema perifer. Efek samping ini tergantung dosis (Trenkwalder C, 2008).

Carbamazepine

Carbamazepine secara kimia berhubungan dengan tricyclic anti depressan. Efek utamanya adalah mengurangi eksitasi neuron melalui hambatan pada kanal natrium. Carbamazepin memiliki $T_{1/2}$ yang panjang dan dimetabolisme di hepar melalui *cyt P450* sehingga berinteraksi dengan banyak obat lainnya (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat dua *randomized control trial* yang meneliti efektivitas carbamazepin terhadap RLS di mana salah satunya tidak dapat disimpulkan sehingga carbamazepin tidak digunakan pada RLS (Trenkwalder C, 2008).

Asam valproat

Asam valproat adalah rantai cabang sederhana asam carboxilat dengan $T_{1/2}$ antara 9–16 jam. Asam valproat dimetabolisme di hepar. Asam valproat bekerja dengan mengurangi terjadinya eksitasi (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu *randomized control trial* yang menunjukkan asam valproat sepertinya memiliki efektivitas sebagai terapi RLS (Eissensehr I, 2004).

Topiramate

Topiramate adalah monosakarida substitusi sulfamate. Topiramate bekerja dengan menghambat kanal natrium dan merangsang reseptor GABA post sinaps dan memiliki aktivitas terbatas terhadap reseptor glutamat tipe AMPA-kainate. $T_{1/2}$ topiramate adalah 24 jam (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu studi prospektif topiramate pada RLS dan masih diperlukan penelitian lanjutan (Perez BA, 2004).

Antagonis NMDA

Amantadine

Pada awalnya amantadine digunakan sebagai anti virus, namun ternyata memiliki aktivitas merangsang sekresi DA pada CNS dan merupakan reuptake bloker serta bloker kompetitif pada reseptor NMDA. $T_{1/2}$ obat ini adalah

12–18 jam dan diekskresi di urine dalam bentuk yang tidak berubah (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu studi prospektif yang tidak mendukung penggunaan amantadine pada RLS (Evidente VG, 2000).

Clonidine

Clonidine merangsang reseptor alfa adrenergik terutama pada α -adrenergik pada batang otak. T_{1/2} obat ini adalah ~12 jam (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu studi klinis yang dilakukan oleh Wagner, dan kawan-kawan yang menunjukkan manfaat selektif pada RLS terutama yang memiliki gejala pada waktu mau tidur, namun oleh karena kecilnya penelitian ini, maka masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek clonidine pada RLS (Trenkwalder C, 2008).

Vitamin dan mineral

Preparat besi

Zat besi sangat diperlukan terutama pada beberapa enzim dan protein seperti hemoglobin dan tyrosine hydroxylase. Absorpsi setelah penggunaan per oral adalah < 2% (Trenkwalder C, 2008).

Studi-studi pemberian zat besi baik per oral maupun intravena menunjukkan bahwa zat besi bermanfaat pada RLS yang disebabkan oleh karena kekurangan zat besi. Pemberian zat besi pada RLS nampaknya masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Trenkwalder C, 2008; Sloand JA, 2004).

Asam folat

Asam folat adalah zat yang diperlukan terutama pada sintesa DNA. Mekanisme peran folat pada RLS masih belum diketahui (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu serial kasus yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut, walaupun asam folat aman dikonsumsi (Botez MI, 1977).

Magnesium

Magnesium adalah mineral esensial yang bekerja sebagai cofaktor ribuan reaksi enzimatik. Kadar magnesium dielihara oleh ginjal dan traktus gastrointestinal. Magnesium bekerja sebagai stabilisator membran, peranan magnesium pada RLS masih belum diketahui (Trenkwalder C, 2008).

Terdapat satu serial kasus mengenai pemberian magnesium pada RLS yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Hornyak M, 1998).

Terapi lain

Terapi lain yang patut dipertimbangkan adalah aktivitas fisik dan counterpulsasi eksternal. Kedua modalitas ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Trenkwalder C, 2008).

Daftar pustaka

- Benes H. (2006). Transdermal lisuride: short-term efficacy and tolerability study in patient with severe Restless Leg Syndrome. *Sleep*. 7: 31–35.
- Bezzera ML, Martines JV (2002). Zolpidem in Restless Leg Syndrome. *Eur neurology*. 48: 180–1.
- Bhidayasiri R. (2009). Restless Leg Syndrome: a Common disorder, yet uncommonly diagnosed. Preceding in: lecture on movement disorder. Bandung.
- Botez MI, et al. (1977). Folate responsive neurological and mental disorder: report of 16 cases. *Eur Neurol*. 15: 230–46.
- Davis BC, et al. (2000). A randomized, double blind placebo –controlled trial of iron in Restless Leg Syndrome. *Eur Neurol*. 43: 70–75.
- De Weerd AW, Wolter ECh (2007). Restless Leg Syndrome. In: Wolter ECh, Van Laar T, Berendse. *Parkinsonism and Related Disorder*. Vu University press, Amsterdam. Pp: 405–12.
- Eisensehr I, et al. (2004). Treatment of idiopathic Restless Leg Syndrome (RLS) with slow release valproic acid compared with slow release levodopa/Benserazide. *J neurol*. 251: 579–83.
- Garcia-Borroguero. (2005). Long term experience with dopaminergic agent in: proceeding 4th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 24–27.
- Hening W. (2009). Daytime RLS Symptoms-what is the prevalence and severity? in: proceeding 5th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 20–23.
- Hornyak M, et al. (1998). Magnesium therapy for periodic leg movement insomnia. *Sleep*. 21: 501–5.
- Laurema H, Markkula J (1999). Treatment of Restless Leg Syndrome with tramadol; an open study. *J Clin Psychiatry*. 60: 241–4.
- Montplaisir. (2005). Complementary investigation. in: proceeding 4th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 6–9.

- Ondo WG (2005). Methadone for refractory Restless Leg Syndrome. *Mov disord.* 20: 345–8.
- Paulus W, Gotingen. (2005). Neuroanatomy and neurophysiology of RLS in: proceeding 4th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 6–9.
- Rye DB. (2005). Current status of the dopamine hypothesis of RLS. in: proceeding 4th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 10–13.
- Sloand JA, et al. (2004). A randomized, double blind placebo –controlled trial of intra venous iron dextran in patient with ESRD and Restless Leg Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 43: 663–70.
- Tergau F, Wischer S, Wolf C, Paulus W (2001). Treatment of Restless Leg Syndrome with dopamin agonis alpha dehydroergocryptine. *Mov Disord.* 16: 731–5.
- Trenkwalder C, et al (2008). Review: Treatment of Restless Leg Syndrome: an evidence-based review and implication for clinical practice. *Mov disord.* 23: 2267–2302.
- Trenkwalder C. (2005). Management of RLS (diagnosis and management strategy). in: proceeding 4th International scientific symposium: Parkinson disease and restless leg syndrome. Pp: 20–23.
- Walters AS, et al. (1993). Successful treatment of the idiopathic Restless Leg Syndrome in randomized double blind control trial of oxycodone versus placebo. *Sleep:* 16: 327–32.
- Walters AS, et al. (1998). A double blind randomized crossover trial of Bromocriptin and placebo in Restless Leg Syndrome. *Ann Neurol.* 24: 455–8.