



KUMPULAN MAKALAH
The 12th CONTINUING NEUROLOGICAL
EDUCATION (12th CNE)

Surabaya, May 21–23, 2010

Editor:

Moh. Hasan Machfoed
Hendro Susilo
Isti Suhajanti
Pagan Pambudi

Neurology Department of Medical Faculty
of Airlangga University/Dr Soetomo General Hospital
and Indonesian Neurological Association (INA)
Surabaya Chapter

KUMPULAN MAKALAH
The 12th CONTINUING NEUROLOGICAL
EDUCATION (12th CNE)

Surabaya, May 21–23, 2010

Editor

Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., Sp.S(K), MS
Hendro Susilo, dr., Sp.S(K)
Isti Suharjanti, dr., Sp.S(K)
Paqan Pambudi, dr., M.Si

**Neurology Department of Medical Faculty
of Airlangga University/Dr Soetomo General Hospital
and Indonesian Neurological Association (INA)
Surabaya Chapter**

Daftar Isi

Kontributor.....	v
Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga	vii
Sambutan Kepala Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR/ RSD Dr. Soetomo Surabaya	ix
1. Kerugian Terapi Opioid Kronis pada Nyeri Kepala Kronis Moh Hasan Machfoed	1
2. Mudah Lupa: Kapan Kita harus Waspada? Trochoes Poerwadi	8
3. Pencegahan Stroke: Penurunan Resiko dan Prevensi dengan Obat Anti Lipid Hendro Susilo	29
4. Paradigma Baru Penanganan Nyeri Sentral Paska Stroke Fokus pada Pengobatan <i>Triad</i> Nyeri Isti Suharjanti	39
5. Managemen Gejala Non-motor dari Penyakit Parkinson Aboe Amar Joesoef	49
6. Beberapa Pengalaman Klinis Tatalaksana Penyakit Parkinson Gunawan Budiarto	65
7. Efikasi dan Keamanan Ropinilole pada Penyakit Parkinson Muhamad Hamdan, Abdullah Machm	74
8. Vertigo Migrain Bagaimana Mendiagnosa? Aboe Amar Joesoef	84
9. Tinitus: Tinjauan Sudut Neurologi Kurnia Kusumastuti	91
10. Aspek Neurobehavior Stroke Hemisier Kiri Wijoto	101
11. Penatalaksanaan Gangguan Kognitif Pasca Stroke sebagai Upaya Antisipasi untuk Meningkatkan Angka Harapan Hidup Penderita Stroke Ratna Anggraeni	117
12. Penurunan Fungsi Kognisi dan Perubahan Perilaku pada Penderita HIV Yudha Harvono	132



© 2010 Airlangga University Press

AUP 600/16.361/05.10-B4E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2010

Penerbit:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aupsby@rad.net.id.

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
(0603/05.10/AUP-B4E)

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

KUM Kumpulan makalah the 12th Continuing Neurological Education (12th CNE)/

Editor: Moh. Hasan Machroed ... [dkk.] — Cet. 1 — Surabaya:

Airlangga University Press, 2010

xii, 247 hlm., ilus., 15,5 x 23 cm

Bibliografi: ada

ISBN 978-979-1330-82-4

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| I. Ilmu Neurologi | 1. Hendro Susilo |
| II. Neurologi-penelitian | 2. Isti Suharjanti |
| | 3. Pagan Pambudi |

616.855

10 11 12 13 14 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

Kontributor

Mon Hasan Machloed

Djoenaidi Widjaja

Gunawan Budiarto

Troeboes Poerwadi

Aboe Amar Joesoef

Hasan Sjahrir

Ratna Anggraeni

Herainy Hartono

Riani Wisnujono

Wijoto

Hendro Susilo

Narnia Musumasiati

J. Eko Wahono R

Mudjiani Basuki

Muhamad Hamdan

Isti Suhanjanti

Paulus Sugianto

Yudha Haryono

Abdullah Machin

Efikasi dan Keamanan Ropinirole pada Penyakit Parkinson

(Efficacy and Safety of Ropinirole in Parkinson Disease)

Muhamad Hamdan, Abdullah Machin

Department of Neurology
Medical Faculty of Airlangga University/Dr. Soetomo Hospital
Surabaya

ABSTRACT

The discovery of a dopaminergic deficit in the nigro-striatal pathway of patients with Parkinson's disease led to the introduction of levodopa therapy. The initial good therapeutic efficacy of levodopa is often confounded within a few years of the start of treatment by the development of motor complications. A number of drugs belonging to different classes and operating by distinct mechanisms have been shown to help patients with PD. Dopamine receptor agonists are effective as monotherapy in early disease or as adjunct to levodopa in later stages. Ropinirole is a non-ergot dopamine agonist that has demonstrated efficacy in early and advanced Parkinson disease (PD), when used as monotherapy or as an adjunctive therapy to levodopa.

Key words: Parkinson Disease, Dopamin Agonist, Ropinirole.

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson terjadi pada 80% parkinsonisme. Prevalensi penyakit parkinson adalah sekitar 160 kasus tiap 100.000 penduduk. Insiden penyakit Parkinson adalah sekitar 20 kasus dalam 100.000 penduduk tiap tahun. Prevalensi dan insiden penyakit Parkinson meningkat dengan bertambahnya usia. Prevalensi pada usia 70 tahun sekitar 550 kasus tiap 100.000 penduduk dan insiden sekitar 120 kasus tiap 100.000 penduduk. Usia rata-rata menderita penyakit Parkinson adalah 56 tahun. Walaupun kebanyakan penderita penyakit Parkinson adalah usia tua, namun dapat pula terjadi pada usia muda (< 40 tahun). Riwayat keluarga berhubungan dengan peningkatan resiko menderita Penyakit Parkinson (DeGiuseppe A, 2007).

Penyakit Parkinson disebabkan oleh karena defisit neuron dopaminergik pada jalur nigrostriatal. Hal ini menyebabkan berkembangnya terapi levodopa pada penyakit parkinson. Setelah kurang lebih 40 tahun sejak diperkenalkannya levodopa sebagai terapi penyakit Parkinson, kini ditemukan bahwa levodopa memiliki efikasi pada awal terapi, namun dalam jangka panjang akan

menimbulkan komplikasi-komplikasi di antaranya timbulnya fluktuasi motorik (Rascol O, 2007; Nisipeanu PF, 2008).

Oleh karena keterbatasan ini, maka terapi penyakit Parkinson memerlukan tambahan pendekatan farmakologis yang lain. Salah satu pendekatan farmakologis adalah dengan diunikannya dopamin agonis sebagai terapi anti Parkinson (Rascol O, 2007; Nisipeanu PF, 2008).

Semua dopamin agonis berikatan dengan keluarga reseptor D2 (D2, D3, D4). Dan semuanya memiliki profil farmakodinamik dan farmakokinetik yang spesifik (Nisipeanu, 2007).

DOPAMIN AGONIS

Agonis dopamin meningkatkan efek farmakologi dengan cara mengaktifasi reseptor dopamin, melalui sintesis dopamin pre sinaps. Reseptor dopamin secara tradisional dibagi menjadi 2 tipe: kelompok reseptor D1 (terdiri dari sub tipe D1 dan D5) yang terikat enzim adenilat siklase dan reseptor D2 (terdiri dari D2, D3 dan D4) yang berpasangan untuk menghambat protein G dan adenilat siklase (Jankovic, 2002; Shannon, 2004).

Terdapat sembilan dopamin agonis yang telah disetujui sebagai terapi neurokit Parkinson yaitu, apomorfine, bromokriptin, cabergoline, dihidroergocriptin, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexole dan ropinilole. Dari sembilan dopamin agonis lima di antaranya termasuk derivat ergot (Bromokriptine, cabergoline, dihidroergocryptine, lisuride dan pergolide) dan empat yang lainnya bukan termasuk derivat ergot (apomorphine, piribedil, pramipexole, dan ropinilole). Semua dopamin agonis tersedia dalam bentuk tablet kecuali apomorfine yang digunakan sebagai injeksi sub kutan atau infus (Rascol O, 2007; Nisipeanu PF, 2008).

Dopamin agonis generasi pertama telah digunakan sebagai terapi adjuvan penyakit Parkinsons stadium lanjut dan sebagai monoterapi pada penyakit parkinson stadium awal. Agen ini digunakan untuk mengurangi fluktuasi motorik baik karena penggunaan l-dopa dan mengurangi kebutuhan l-dopa. Keuntungan dopamin agonis generasi pertama ini dibatasi oleh berbagai macam efek samping termasuk mual, *dizziness*, *somnolence*, hipotensi ortostatik, halusinasi dan *dyskinesia*. Penggunaan dopamin generasi pertama ini juga dibatasi oleh berbagai efek samping yang serius seperti edema tungkai, fibrosis pleuropulmunal, dan retroperitoneal. Keuntungan dopamin agonis atas l-dopa adalah peningkatan sensitifitas reseptor dopamin D2, lama durasi masa kerja obat, kemungkinan efek neuroproteksi oleh karena kerangnya metabolisme oksidasi, meningkatnya *therapeutic window*, menurunnya resiko *syiskinesia*, dan berkurangnya fluktuasi kadar obat dalam darah (Olanow CW, 2001).

Dopamin agonis derivat ergot memiliki afinitas ringan sampai sedang dengan reseptor non-dopaminergik seperti reseptor α -adrenergik (α_1 dan α_2) dan serotoninergik (5-HT₁ dan 5-HT₂) (Rascol, 2007).

Dopamin agonis derivat ergot lebih kurang selektif terhadap reseptor dopamin ataupun reseptor non dopamin lainnya. Interaksi dengan reseptor adrenergik maupun serotoninergik ini secara teoritis akan memberikan efek anti parkinson yang lebih baik dari pada agen yang selektif dopaminergik. Aksi terhadap reseptor non dopaminergik ini juga akan menyebabkan efek samping yang serius seperti psikosis, atau gejala disotonomik. Studi klinis belum membuktikan adanya efek samping yang serius ini (Nisipeanu, 2008).

Ropinilole dan pramipexole adalah dua dopamin non ergot yang telah di aproved penggunaannya di USA. Kedua dopamin agonis non ergot ini tidak memiliki struktur yang mirip dengan derivat ergot. Tidak seperti apomorfina (derivat non ergot yang lain) yang memiliki waktu paruh yang singkat (30 menit), ropinilole dan pramipexole memiliki waktu paruh yang cukup panjang sehingga dapat diberikan per oral (Rascol, 2007; Asquith M, 1999).

ROPINILOLE

Farmakokinetika

Semua dopamin agonis yang diberikan per oral memiliki waktu paruh yang lebih panjang dari pada l-dopa. Apomorfina memiliki waktu paruh tersingkat yaitu 30 menit, lisurid memiliki waktu paruh 2–6 jam, cabergoline memiliki waktu paruh terpanjang yaitu 65–110 jam, sedang dopamin agonis lainnya memiliki waktu paruh yang bervariasi antara 6–20 jam. Secara umum dopamin agonis lebih kontinu dalam menstimulasi reseptor dopamin dibandingkan dengan l-dopa. Saat ini tidak ada penelitian yang menunjukkan hubungan antara waktu paruh dengan efektifitas keamanan dopamin agonis secara klinis (Rascol, 2007; Asquith M, 1999).

Ropinilole diabsorpsi secara cepat setelah diberikan melalui oral. Konsentrasi maksimal terjadi dalam 1–2 jam setelah pemberian. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi, walaupun dengan pemberian makanan waktu absorpsi melambat 2,5 jam. Ropinilole mengalami metabolisme lintas pertama, *clearance* setelah pemberian melalui oral adalah 47 L/hr dan waktu paruhnya adalah 6–8 jam. Ropinilole dimetabolisme di liver menjadi metabolit tidak aktif. Kinetika linier efektif pada rentang dosis 1–8 mg tiga kali sehari (Tompson D, 2007; Rascol, 2007).

Ropinilole dimetabolisme oleh sistem enzim mikrosoma (CYP1A2, CYP2D6, CYP2D6) sehingga siprofloksasin dapat meningkatkan kadar area bawah kurva plasma ropinilole. Volume distribusi ropinilole adalah 7,5 L/kg, sekitar 40% ropinilole terikat oleh protein plasma (Rascol, 2007).

Tabel 1. Profil farmakodinamik dan farmakokinetik dopamin agonis (Rascol, 2007)

Agonists	Recommended daily dose (mg)	Times daily	Oral bioavailability (%)	Elimination half-life (h)	Receptor affinity				
					D ₁ -like	D ₂ -like	5-HT ₁	α_1	α_2
Apomorphine	1-2	1	100	2-5	++	++	0+	0+	0+
Bromocriptine	10-60	3	6	3-8	-	++	++	++	++
Cabergoline	2-6	1	50	65-110	0+	+++	++	++	++
Pergolide	1-2	1	100	15-20	++	++	++	++	++
Ergocryptine	30-120	3	5	15	+/-	++	++	++	++
Lisuride	1-5	3	10-20	2-3	0+	+++	+++	+++	+++
Tasergole	1-5	1	20-50	20	+	+++	+	++	++
Piribedil	150-300	3	10	20	0+	+++	0	0+	++
Pramipexole	1.5-4.5	3	> 90	8-12	0+	+++	0+	0+	++
Ropinirole	6-24	3	50	6-8	0	+++	0	0	0

* Subcutaneous route
5-HT, serotonin

Farmakodinamika

1. Ikatan dengan reseptor non-dopamin

Dopamin agonis derivat ergot memiliki afinitas ringan sampai sedang dengan reseptor non-dopaminergik seperti reseptor α adrenergik (α_1 dan α_2) dan serotoninergik (5-HT₁ dan 5-HT₂). Dopamin agonis derivat ergot lebih kurang selektif dibandingkan dengan derivat non ergot seperti ropinilole, pramipexole dan piribedil. Interaksi dengan reseptor adrenergik maupun serotoninergik ini secara teoritis akan memberikan efek anti parkinson yang lebih baik dari pada agen yang selektif dopaminergik. Aksi terhadap reseptor non dopaminergik ini juga kan menyebabkan efek samping yang serius seperti psikosis, atau gejala disotonomik. Studi klinis belum membuktikan adanya efek samping yang serius ini (Rascol, 2007; Tompson D, 2009).

2. Afinitas relatif terhadap reseptor dopamin

Dopamin agonis memiliki afinitas relatif untuk kelompok reseptor D₁ dan D₂. bromokriptin adalah agonis D₂ dan antagonis lemah terhadap D₁. Apomorfin dan pergolid adalah agonis reseptor D₂ dan D₁. Agonis yang lain seperti Ropinilole dan Pramipexole selektif terhadap kelompok reseptor D₂ (terutama D₂). Beberapa perbedaan ini secara teoritis memiliki korelasi klinis, namun literatur yang ada berhubungan dengan hal ini masih kontroversi. Kemungkinan adanya aktivasi sinergis antara reseptor D₁ dan D₂ sangat diperlukan untuk terjadinya efek anti Parkinson yang maksimal. Beberapa penulis berpendapat bahwa Clozapine yang merupakan neuroleptik atipik yang memiliki aktifitas antagonis reseptor D₁ dapat menyebabkan terjadinya dyskinesia. Klaim ini tidak sesuai dengan observasi yang menyatakan bahwa agonis selektif D₂ dapat menyebabkan dyskinesia dengan sendirinya (Rascol O, 2007; Tomson, 2008; Nisipeanu PF, 2008).

Terdapat pula spekulasi adanya efek bermanfaat terhadap reseptor D3. Konsentrasi reseptor D3 terbesar di daerah mesolimbik, yang berperan pada motivasi. Beberapa percobaan psikofarmakologi pada hewan menunjukkan bahwa agonis D3 memiliki efek sebagai anti depresan. Studi klinik tentang hal ini masih lemah dalam menunjang asumsi ini (Rascol O, 2007; Nisipeanu PF, 2008).

Ropinilole memiliki aktifitas maksimal pada reseptor D2 dan D3 dan agonis lemah terhadap reseptor 5 HT1a. Afinitasnya terhadap sub tipe reseptor D2 adalah D3 > D2 > D4, hampir sama dengan efek dopamin, namun ropinilole 20 kali lebih sensitif pada reseptor D2 dibandingkan dengan D3. Ropinilole tidak memiliki efek terhadap D1, benzodiazepine, GABA, kolinergik dan reseptor adrenergik α atau β . Ropinilole dapat diabsorpsi dengan cepat dengan konsentrasi puncaknya kurang dari 2 jam dan *half timenya* antara 5-7 jam. Dalam penelitian ropinilole dapat digunakan sampai dengan dosis maksimal yaitu 24 mg. dibandingkan dengan bromokriptine, ropinilole dapat memperbaiki skala UPDRS dibandingkan dengan bromokriptine. Dibandingkan l-dopa angka dyskinesia pada pasien yang menerima ropinilole lebih rendah (Olanow, 2001).

Pada pasien Parkinson dengan stadium berat ropinilole dapat mengurangi waktu *off* lebih besar dibandingkan dengan pramipeksole walaupun secara statistik tidak signifikan. Dibandingkan placebo pasien yang mendapat ropinilole secara signifikan lebih banyak yang mengalami kemajuan (Pathwa R, 2007; Schapira AHV, 2008; Tomson D, 2009; Tompson DJ, 2007).

c. **Efek neuroprotektif dopamin agonis**

Teori terbaru tentang patogenesis penyakit Parkinson dalam beberapa tahun ini difokuskan terhadap pembentukan radikal bebas dan terjadinya stress oksidatif yang akan menyebabkan kerusakan oksidatif pada substansia nigra pars kompakta (Rascol, 2007; Jankovic, 2002).

Dopamin mungkin akan memproduksi metabolit toksik melalui auto oksidasi dan toksik semiquinon yang akan menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif. l-dopa dekarboksilase dapat meningkatkan fenomena ini. Atas dasar ini dopamin agonis yang dapat menunda kebutuhan l-dopa memiliki kemampuan menghambat progresifitas penyakit ini (Rascol, 2007; Nisipeanu, 2008).

Aktifitas autoreseptor pada dopamin pre sinaps akan menyebabkan berkurangnya dopamin yang dilepaskan menuju sinaps, dengan kata lain akan menyebabkan berkurangnya *turn over* dopamin pada sel neuron. Beberapa dopamin agonis memiliki aktivitas sebagai anti radikal bebas sehingga dapat menjaga sel dari kerusakan oksidatif, eksitotoksik dan memiliki efek anti apoptosis pada percobaan *in vitro* (Rascol, 2007).

Efikasi

1. Ropinilole pada penyakit Parkinson stadium dini

Terdapat beberapa studi prospektif *double blind* multi senter pada pasien Parkinson stadium dini (Hoehn dan Yahr stadium I sampai III). Pasien dimasukkan dalam studi ini bila belum mendapatkan terapi l-dopa, namun membutuhkan terapi simptomatik. Pada semua penelitian obat dititrasi sampai dengan dosis maksimal yaitu 24 mg. jumlah pasien yang mendapatkan dosis ini sangatlah sedikit (Stocchi F, 2006; Samson K, 2007; Rascol, 2000).

Korczyński dkk membandingkan efikasi ropinilole dengan bromokriptin dan menemukan bahwa skor motorik pada kedua golongan membaik pada kedua kelompok, namun pada kelompok ropinilole terlihat lebih baik setelah 6 bulan. Pada 3 tahun follow up didapatkan perkembangan di kedua kelompok, walaupun ADL (*activities of daily living*) kelompok ropinilole terlihat lebih baik secara signifikan (rata-rata dosis 12 ± 6 mg) daripada kelompok bromokriptin (rata-rata dosis 24 ± 8 mg) (Rascol, 2000).

Rascol dkk, (2000) membandingkan efikasi dan keamanan ropinilole dibandingkan dengan l-dopa pada studi besar selama 5 tahun. Pada studi ini didapatkan perbedaan insiden diskinesia pada kelompok ropinilole (rasio hazard 2.82 dengan CI 95% 1,78–4,44). diskinesia yang parah jarang didapatkan pada kelompok ropinilole. Angka efek samping dan *drop out* sama pada kedua kelompok. Terdapat sub group pasien dengan Parkinson dini yang dapat diberikan monoterapi dengan ropinilole selama 5 tahun.

Terdapat pula penelitian yang membandingkan ropinilole *24 h prolong release* dan ropinilole *immediate release* pada pasien Parkinsons, pada penelitian ini menunjukkan bahwa ropinilole *immediate release* efektif sebagai monoterapi pada pasien Parkinson stadium dini dan sebagai adjuvan pada penyakit Parkinsons stadium lanjut. Formulasi terbaru ropinilole *24 h prolong release* memiliki profil konsentrasi plasma dalam 24 jam yang lebih halus. Ropinilole *24 h prolong release* juga tidak berhubungan dengan berbagai fluktuasi konsentrasi dalam plasma. Lambatnya absorpsi pada ropinilole *24 h* meningkatkan toleransi dopamin di perifer (Tomson, 2009).

Dalam sebuah laporan dikatakan bahwa pemakaian jangka panjang ropinilole atau pramipexole dibandingkan dengan l-dopa pada pemeriksaan *bradykinesia* fungsional didapatkan fungsi dopaminergik striatum menurun lebih lambat dibandingkan dengan yang mendapatkan l-dopa (Rascol, 2007).

2. Ropinilole pada Penyakit Parkinsons stadium lanjut

Ropinilole juga diberikan sebagai terapi adjuvan pada penyakit Parkinsons yang mengalami *l-dopa induced motor complication*. Penelitian pertama

dilakukan oleh Lieberman dkk, pada studi ini menunjukkan adanya penurunan kejadian *off* pada kelompok ropinilole. Clark dan Deane menemukan terdapat pasien yang mengalami kemajuan pesat pada kelompok ropinilole dibandingkan dengan placebo (Rascol, 2007; Nisipeanu, 2008; Rascol, 2000).

Tomson, dkk melakukan penelitian untuk mengevaluasi ropinilole 24 h sebagai adjuvan pemberian l-dopa pada pasien Parkinsons yang mengalami fluktuasi motorik mendapatkan bahwa ropinilole 24 h dapat mengurangi waktu *off* dibandingkan placebo. Pengurangan waktu *off* ini rata-rata 2,1 jam. Manfaat ropinilole ini didapatkan sejak minggu ke-2 sampai dengan minggu ke-24. Peningkatan waktu *on* pada kelompok ropinilole ini tidak disertai dengan terjadinya diskinesia. Ropinilole 24 h juga memiliki efek pada perbaikan mood pada pasien Parkinsons dan tidak terdapat gangguan kognitif pada pemberian ropinilole. Ropinilole 24 h juga memiliki efek *l-dopa sparing* sehingga pemberian ropinilole dapat menurunkan kebutuhan dosis l-dopa (Tomson DJ, 2007; Tomson D, 2009).

Keamanan

Efek samping obat adalah setiap efek yang membahayakan atau menyebabkan ketidaknyamanan pasien yang berhubungan dengan obat yang dikonsumsi. Efek samping obat dibagi menjadi efek samping tipe A dan efek samping tipe B. Efek samping tipe A adalah reaksi yang secara umum dapat diperkirakan dan berhubungan dengan farmakologis obat tersebut. Efek samping tipe B adalah reaksi yang tidak dapat diprediksi, jarang, dan sering serius sehingga mengharuskan untuk menghentikan terapi tersebut (Rascol, 2007).

Efek samping tipe A

a. Perifer

Efek samping gastrointestinal dan kardioaskuler sering terjadi pada saat awal terapi dengan dopamin agonis dan akan menghilang dengan berjalannya waktu. Hal ini oleh karena adanya efek agonis dengan reseptor dopamin di daerah usus dan area postrema dan pada level pre sinaps sistem orthosimpatetik. Efek samping ini dapat dihindari dengan cara memberikan obat dengan cara *small frequent*. Anti emetik seperti domperidon, pemblokir reseptor dopamin yang tidak dapat melewati sawar darah otak dapat digunakan bila terjadi mual pada pemberian dopamin agonis (Asquith M, 1999; Rascol, 2007; Nisipeanu, 2008).

Edema tungkai juga didapatkan pada dopamin agonis baik derivat *ergot* maupun non *ergot*. Insiden terjadinya edema tungkai pada penggunaan dopamin agonis bila dibandingkan dengan l-dopa ini bervariasi, misalnya; edema tungkai

yang didapatkan pada penelitian terkontrol l-dopa adalah 14% pada ropinilole dibandingkan 6% pada l-dopa, 42% dengan pramipexole dengan 15% pada l-dopa dan 13% pada penggunaan cabergoline dibandingkan 3% pada l-dopa. Meskipun terjadinya edema tungkai ini tidak diketahui, efek samping ini kadang-kadang dosis, namun kadang pula merupakan reaksi idiosinkrasi. Efek ini akan menghilang setelah penghentian dopamin agonis dan pemberian diuretik (Rascol, DJ, 2007; Asquith M, 2008)

3. Sentral

Gejala psikiatri adalah efek samping penggunaan dopamin agonis yang paling mengganggu. Hal ini terjadi pada hampir semua golongan dopaminergik. Kejadian ini memiliki prevalensi antara 5–20% pada setiap penelitian l-dopa. Gejala psikiatri ini paling sering terjadi pada pemakaian dopamin agonis dibandingkan dengan pemakaian l-dopa. Gejala psikiatri yang terjadi antara lain waham terutama paranoid, halusinasi, terutama visual, walaupun halusinasi auditorik juga sering terjadi. Perilaku abnormal seperti hiperseks, berjudi patologis, dan perilaku yang berhubungan juga sering terjadi. Bila terjadi efek samping ini, maka pemberian dopamin agonis harus segera dihentikan. Efek psikiatri ini akan berlangsung beberapa minggu setelah penghentian obat ini (Rascol, 2007).

Gangguan tidur terutama "abnormal day time somnolence" tidak termasuk sebagai efek samping tipe A oleh karena pemberian obat anti Parkinsons sampai dengan adanya laporan kasus pada tahun 1999 tentang adanya serangan tidur pada pasien parkinsons yang mendapatkan ropinilole ataupun pramipexole. Prevalensi gangguan tidur ini bervariasi antara 6–76%, hal ini kemungkinan besar karena perbedaan definisi serangan tidur, populasi, dan metode penilaian (Gerstad MD, 2006).

Efek samping tipe B

Beberapa efek samping tipe B oleh karena dopamin agonis adalah, fibrosis pada pemberian pergolide, bromokriptin, lisuride, cabergoline. Hal ini oleh karena agonis dopamin tersebut juga agonis 5-HT_{2B} (Scahde R, 2007).

Efek samping lain yang pernah dilaporkan adalah reaksi anemia hemolitik Coombs positif, pada pemberian apomorfin, terutama yang mendapatkan infus subkutan. Alopesia juga terjadi pada pemberian Bromokriptin. Gangguan visual pada pemberian Bromokriptin, hilangnya sensitifitas terhadap warna pada pemberian pramipexole, juga reaksi alergi pada pemberian agonis dopamin. Tidak dilaporkan adanya efek samping ini pada ropinilole (Rascol, 2007).

RINGKASAN

Penyakit Parkinson disebabkan oleh karena defisit neuron dopaminergik pada jalur nigrostriatal oleh sebab itu terapi utamanya adalah pemberian substitusi dopamin. Pemberian dopamin dalam jangka panjang akan menimbulkan komplikasi motorik yang sangat mengganggu pasien. Agonis dopamin adalah obat yang efektif dalam menunda kebutuhan l-dopa pada parkinson dini maupun mengurangi komplikasi motorik pada parkinson stadium lanjut. Dopamin agonis terdiri dari dua kelompok yaitu derivat ergot dan non ergot. Agonis dopamin derivat ergot memiliki efek samping yang lebih besar oleh karena tidak spesifik terikat pada reseptor dopamin. Agonis dopamin generasi kedua memiliki efikasi dan *safety* lebih baik dari derivat ergot. Ropinilole adalah salah satu agonis dopamin generasi baru yang dapat digunakan sebagai monoterapi pada Parkinson stadium dini maupun sebagai adjuvan pada parkinson stadium lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rascol O, Slaloi T, Rezagui W, magne FO, et al. (2007). Dopamin Agonist in Koller EC, Melamed E. *Parkinsons Disease and related disorder Part II*. Elsevier. Pp: 74-92.
2. Nisipeanu PE, Korczyn AD. (2008). Dopamin agonist in: Factor SA, Weiner W. *Parkinsons Disease: Diagnosis and clinical management*. Demos medical publishing, New york. PP: 515-532.
3. Asquith M, Egan K. (1999). Pramipexole and Ropinilole: New dopamin Agonist for Parkinsons Disease. *Journal of the pharmacy society of Wisconsin*. Pp: 22-28.
4. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. (2000). A five Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patient with Early Parkinsons Disease who were treated with ropinilole or levodopa. *NEJM*. 342: 1484-91.
5. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. (2001). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinsons disease (2001): treatment guideline. *Neurology*. 56: 53-59.
6. Stocchi F, Giorgi L. (2006). Efficacy of ropinilole 24-hour prolonged release compared with immediate release formulation in early Parkinsons disease (PD): the Efficacy of PD Monotherapy study. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Glasgow.
7. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. (2006). Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: Is it the drugs or the disease? *Neurology*. 67:853-58.
8. Scahde R, Andersohn F, suissa S, et al. (2007). Dopamin Agonist and the risk of Cardiac-valve Regurgitation. *NEJM*. 356: 20-38.
9. Samson K. (2007). Prolonged Release Ropinilole for PD Found Effective in a Phase III Clinical Trial. *Neurology Today*; April 3: 9.

12. Jainwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, et al. (2007). Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*; 68:1108–1115.
13. Schapira AHV, Olanow CW. (2008). Drug Selection and Timing of Initiation of Treatment in Early Parkinson's Disease. *Ann Neurol*;64 (suppl):S47–S55.
14. Tomson D, Willwong RO. (2009). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Ropinirole 24-Hour Prolonged Release and Ropinirole Immediate Release in Patients With Parkinson's Disease. *Clin Neuropharm*;32: 140Y148.
15. Tompson DJ, Vearer D. (2007). Steady-State Pharmacokinetic Properties of a 24-Hour Prolonged-Release Formulation of Ropinirole: Results of Two Randomized Studies in Patients with Parkinson's Disease. *Clin Ther*;29:2654–2666
16. Shannon KM (2004). Movement disorder. In: *Neurology in clinical Practice 5th ed.* Eds: Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM, Jankovic J. Elsevier, Philadelphia. Pp: 2125–39.
17. Jankovic JJ. (2002). Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease and movement disorder*. Ed: Jankovic JJ, Tolosa E. Lipincott william & Wilkins. Philadelphia. Pp: 116–51.
18. Deligdisch A, Ford B, Geyer H, Bressman SB. (2007). Movement disorder. In: *Brust JCM. Current Diagnosis & Treatment*. Mc Graw Hill, singapore. Pp: 199–207.