

Patofisiologi dan Tatalaksana Sindrom Ekstrapiramidal

Rahma Khairani Ramsi^{1*}, Afrina Zulaikha²

¹Departemen Jiwa, RSUD Cut Meutia, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Aceh Utara

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Aceh Utara

*Corresponding Author : rahma.khairaniramsi@gmail.com

Abstrak

Sindrom ekstrapiramidal adalah salah satu efek samping yang sering ditimbulkan akibat penggunaan antipsikotik. Insidensi sindrom ekstrapiramidal lima kali lebih beresiko terjadi pada penggunaan antipsikotik tipikal dibandingkan atipikal. Gejalanya berupa distonia akut, parkinsonisme, akathisia dan diskinesia tardif. Kondisi ini perlu diperhatikan karena dapat mengakibatkan ketidakpatuhan untuk minum obat secara rutin yang berakibat pada frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Penelitian di Malang pada tahun 2019 menunjukkan (53,12%) pasien skizofrenia mengalami ketidakpatuhan dalam mengkonsumsi obat karena adanya efek samping yang membuat pasien tidak nyaman. Tatalaksana yang tepat perlu diberikan untuk mencegah terjadinya sindrom ekstrapiramidal akibat penggunaan antipsikotik.

Kata Kunci : Sindrom Ekstrapiramidal; Patofisiologi; Antipsikotik; Talaksana

Pathophysiology and Treatment for Extrapyrimal Syndrome

Abstract

Extrapyrimal syndrome is one of the side effects that are often caused by the use of antipsychotics. The incidence of extrapyramidal syndrome is five times more dangerous in treatment with typical antipsychotics than atypical antipsychotics. The symptoms are acute dystonia, parkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia. This condition needs to be considered because it can lead to non-adherence to taking medication regularly which results in an increased frequency of recurrence. Research in Malang (2019) showed that (53.12%) of schizophrenic patients experienced non-compliance in taking drugs because of the side effects that made them uncomfortable. Appropriate management needs to be given to prevent the occurrence of extrapyramidal events in the use of antipsychotics.

Keyword : Extrapyrimal Syndrome; Pathophysiology; Antipsychotics; Treatment

Pendahuluan

Jaras Ekstrapiramidal dan Piramida adalah jalur di mana sinyal motorik dikirim dari otak ke neuron motorik bawah yang kemudian secara langsung mempersarafi otot

untuk menghasilkan gerakan. Adanya gangguan pada bagian tersebut dapat menyebabkan timbulnya gerakan tidak terkontrol yang berisiko mengganggu aktivitas. Obat-obatan antipsikotik merupakan salah satu penyebab munculnya gangguan pada ekstrapiramidal(1).

Antipsikotik merupakan terapi utama pada skizofrenia, yang dibagi ke dalam dua jenis golongan yaitu antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua. Antipsikotik generasi pertama atau *First Generation Antipsychotics* (FGAs) atau antipsikotik tipikal (klorpromazin, haloperidol, dan fluphenazin), menyebabkan efek samping yang lebih berat dibandingkan antipsikotik generasi kedua atau *Second Generation Antipsychotics* (SGAs) atau antipsikotik atipikal (risperidon, olanzapin, klopazin, aripiprazol dan quetiapin)(2).

Kategori pengobatan yang paling banyak digunakan adalah pengobatan antipsikotik tipikal (56,79%), atipikal (3,7%) dan kombinasi tipikal dan atipikal (39,5%). Terapi tunggal antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah haloperidol dan risperidon dengan persentase yang sama (2,46%) dan pada terapi kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah haloperidol dan klorpromazin (37,03%)(3). Data hasil pengamatan di Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Aceh pada tahun 2020 persentase angka kejadian *Extrapyramidal Syndrome* (EPS) pada pasien skizofrenia adalah sebesar (28,3%). Angka kejadian EPS ini terjadi pada pemberian terapi antipsikotik haloperidol-klorpromazin yaitu sebesar (6%), terapi haloperidol-tifluoperazin sebesar 4,3 persen, terapi klorpromazin-trifluoperazin sebesar (2,8%), dan terapi haloperidol-clorpromazin-trifluoperazin sebesar (15,3%)(4).

Mekanisme terjadinya EPS karena terdapat pengikatan antagonis reseptor dopaminergik D2 dalam jalur mesolimbik dan mesokortikal otak. Aksi antidopaminergik di nukleus kaudatus dan ganglia basalis lainnya juga dapat berkontribusi secara signifikan terhadap terjadinya EPS(1). *Extrapyramidal syndrome* dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik atau setelah penggunaan terapi selama 4 minggu, bergantung dari besarnya dosis yang diberikan(2).

Efek samping EPS dapat mengganggu aktivitas sehingga berujung pada ketidakpatuhan pasien dalam melanjutkan pengobatan, akibatnya frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Penatalaksanaan yang optimal perlu dilakukan sebagai upaya untuk mengurangi risiko *extrapyramidal syndrome*.

Tinjauan Pustaka

Definisi

Extrapyramidal Syndrome (EPS) adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan berbagai macam gangguan gerakan. EPS dapat dibagi menjadi sindroma akut (yang berkembang umumnya dalam beberapa jam atau hari pasca pengobatan) yaitu berupa distonia akut, akatisia, parkinsonisme dan sindroma kronis (gangguan gerakan yang berkembang setelah periode pengobatan yang berkelanjutan) berupa diskinesia tardif(5).

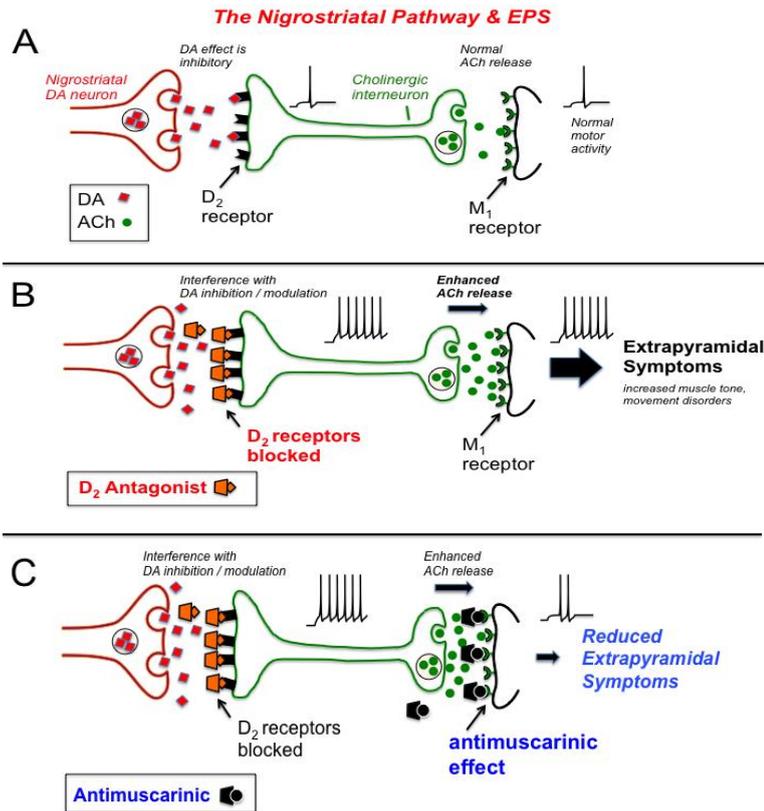
Epidemiologi

Kejadian EPS ini dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik, hal ini bergantung dari besarnya dosis yang diberikan. EPS akut paling sering terjadi pada awal pengobatan antipsikotik atau ketika dosis ditingkatkan. EPS kronis biasanya terjadi setelah pengobatan jangka panjang dan muncul sebagai diskinesia tardif. Persentase diskinesia tardif dilaporkan (0,5-70%) dari pasien yang menerima antipsikotik tipikal, dengan rata-rata berkisar (24-30%)(5).

Data menunjukkan antipsikotik atipikal memiliki risiko menyebabkan EPS lima kali lebih rendah dibandingkan dengan haloperidol pada tahun pertama penggunaan, terutama pada dosis haloperidol yang lebih tinggi. Di antara antipsikotik atipikal, risperidon menyebabkan resiko EPS lebih tinggi daripada klopazin dan quetiapin, sementara efek samping hipotensi lebih sering terjadi pada penggunaan klorpromazin(1).

Patofisiologi

Efek semua obat antipsikotik yang ada saat ini diperantarai oleh pelemahan transmisi dopamin melalui aksi antagonis atau agonis parsial berefikasi rendah pada reseptor dopamin D2. Namun demikian, “ruang” antara dosis terapeutik dan dosis yang menghasilkan efek samping, sangat bervariasi pada semua jenis obat ini. Gejala motorik ekstrapiramidal (misalnya distonia akut dan gejala parkinsonisme seperti bradikinesia dan tremor) adalah efek samping utama antipsikotik yang diperantarai oleh blokade pengiriman sinyal ke reseptor D2 di sirkuit dopaminergik nigrostriatal dan tuberoinfundibular(6).



Gambar 1. Mekanisme yang mendasari gejala ekstrapiramidal & pengobatannya. A) Neuron dopaminergik di jalur nigrostriatal memiliki efek penghambatan pada interneuron muskarinik yang mengatur aktivitas motorik dalam tubuh. B) Antagonis D2 mengurangi efek penghambatan dopamin, menghasilkan peningkatan pelepasan interneuron kolinergik, peningkatan pelepasan asetilkolin, dan pengembangan gejala ekstrapiramidal. C) Obat antikolinergik (misalnya bentrופן) dapat menghambat transmisi kolinergik (muskarinik) sehingga mengurangi efek samping terkait EPS(6).

Patomekanisme EPS sendiri memiliki beberapa hipotesis, seperti penyebab distonia akut yang masih belum pasti tetapi mungkin melibatkan proses kerja antipsikotik sehingga terjadi sensitivitas yang lebih tinggi pada pengiriman sinyal dopamin selanjutnya. Teori lain juga mengaitkan keadaan hipodopaminergik yang menghasilkan aktivitas kolinergik yang lebih tinggi dan peningkatan sensitivitas reseptor muskarinik asetilkolin. Antipsikotik yang juga memblokir reseptor D2 dan menyebabkan akatisia atau parkinsonisme imbas obat, lama kelamaan akan menghasilkan diskinesia tardif. Salah satu teori penyebab diskinesia tardif berhubungan dengan hipersensitivitas reseptor dopamin (khususnya reseptor D2). Meskipun demikian, patomekanisme yang pasti belum sepenuhnya dipahami(5).

1. Distonia Akut

Distonia adalah kontraksi otot secara terus menerus yang menyebabkan

gerakan atau postur menjadi tidak normal. Gangguan ini terjadi lebih sering pada penggunaan antipsikotik tipikal, dan dapat mempengaruhi 3 hingga 10% individu. Distonia yang diinduksi antipsikotik biasanya bersifat fokal, meskipun dalam kasus yang jarang, dapat mempengaruhi beberapa kelompok otot. Reaksi distonia bervariasi dalam hal lokasi dan tingkat keparahan serta kadang-kadang menimbulkan nyeri. Manifestasi yang biasa terjadi adalah distonia orofasial, lengkungan punggung, dan ekstensi leher. Laringospasme yang mengancam jiwa juga dapat terjadi(1,7).

Beberapa waktu lalu sebelum agonis dopamin (seperti L-dopa) dan antikolinergik (seperti benztropin) dipakai untuk mengobati Parkinson, telah diketahui bahwa penyakit Parkinson disebabkan oleh penghancuran neuron dopamin di daerah nigrostriatal, hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan timbal balik antara asetilkolin dan dopamin di otak. Antikolinergik dianggap dapat memperbaiki gejala parkinson dengan meningkatkan kadar dopamin endogen(7).

Distonia akut akibat antipsikotik diperkirakan terjadi melalui jalur ini pada parkinson. Biasanya, neuron dopaminergik di jalur nigrostriatal memiliki efek penghambatan pada interneuron kolinergik yang mengatur gerakan motorik dalam tubuh. Ketika antagonis dopamin (yaitu antipsikotik) diberikan maka dopamin endogen akan menurun. Karena antipsikotik mengurangi efek penghambatan dopamin, hal ini menyebabkan peningkatan pelepasan interneuron kolinergik, dan peningkatan pelepasan asetilkolin. Kombinasi penurunan dopamin (blokade dopamin nigrostriatal pascasinaptik) dan asetilkolin yang berlebihan dianggap menciptakan ketidakseimbangan dopaminergik-kolinergik yang mengarah pada perkembangan gejala ekstrapiramidal (termasuk Parkinsonisme)(7).

Teori ini didukung oleh beberapa pengamatan dimana distonia akut biasanya terjadi setelah inisiasi agen antipsikotik, peningkatan dosis atau peralihan ke obat antipsikotik dengan potensi yang lebih tinggi, terutama yang diberikan secara injeksi. Distonia akut juga kurang umum pada orang tua karena tingkat aktivitas reseptor dopamin (D2) yang lebih rendah secara keseluruhan. Sebaliknya, ketika obat antikolinergik (seperti benztropin) diberikan, obat tersebut akan melawan aktivitas kolinergik yang berlebihan, dan mengurangi distonia akut dan Parkinsonisme. Hal ini juga menjelaskan bahwa antipsikotik yang tergolong antikolinergik (seperti klozapin, quetiapin) memiliki insiden EPS yang lebih rendah(7).

2. Parkinsonisme

Parkinsonisme adalah sindrom klinis berupa kekakuan, tremor, dan bradikinesia. Penyebab paling umum dari parkinsonisme adalah penyakit Parkinson, tetapi parkinsonisme juga dapat terjadi karena penggunaan antipsikotik (lebih tepatnya disebut sebagai Parkinsonisme yang diinduksi obat, atau pseudoparkinsonisme, karena gejalanya bukan dari Penyakit Parkinson yang sebenarnya). Biasanya muncul dalam beberapa hari setelah memulai pengobatan, atau mungkin berkembang perlahan selama beberapa minggu(9).

Manifestasinya dapat berupa trias parkinsonisme: bradikinesia, rigiditas, dan tremor, meskipun biasanya tidak terlalu khas. Tremor dianggap sebagai tanda utama parkinsonisme yang diinduksi antipsikotik. Gejala dan tanda-tanda lain termasuk gaya berjalan yang tidak stabil, berkurangnya kekompakan anggota gerak, anteropulsi, hipomimia, dan sialore. Tremor postural lebih umum daripada tremor istirahat. Tremor bibir dan otot perioral dapat diamati juga, yang juga disebut "Rabbit Syndrome", dan drooling (tremor kasar tangan seperti sedang membuat pil)(1).

Sekitar (40%) dari pasien yang lebih tua yang diobati dengan antipsikotik tipikal dapat berkembang menjadi parkinsonisme yang diinduksi obat bahkan pada dosis rendah. Antipsikotik atipikal sendiri memiliki insiden yang lebih rendah dalam menyebabkan parkinsonisme(9). Interval antara penggunaan obat dan timbulnya gejala-gejala parkinsonisme berkisar beberapa hari hingga beberapa bulan. Parkinsonisme imbas obat biasanya berkembang antara 2 minggu hingga 1 bulan setelah pemberian antipsikotik atau peningkatan dosis. Dalam suatu penelitian, ditemukan (50-70%) kasus berkembang dalam 1 bulan dan (90%) dalam 3 bulan(7).

Blokade jangka panjang reseptor D2 dan hipersensitivitas reseptor dopamine (khususnya reseptor D2) selanjutnya dapat menyebabkan plastisitas maladaptif dalam transmisi jaras striatokortikal hingga menyebabkan ketidakseimbangan antara jalur langsung dan tidak langsung. Blokade reseptor D2 oleh obat antipsikotik yang bekerja di striatum diperkirakan menyebabkan disinhibisi GABA dan neuron striatal yang mengandung encefalin di jalur tidak langsung tanpa mempengaruhi jalur langsung di ganglia basalis, bersama dengan disinhibisi nukleus subthalamus(7).

Perubahan keluaran jalur tidak langsung dari ganglia basalis-thalamocortical motor loop, mirip dengan perubahan yang terlihat pada penyakit Parkinson.

Parkinsonisme yang diinduksi obat juga disebabkan oleh defisiensi dopamin di otak. Reserpin, dan tetraabenazine analognya, mencegah penyimpanan dopamin dengan mengganggu granula intra-neuronal yang mengandung amina(7).

3. Akathisia

Akathisia merupakan sensasi kegelisahan batin dan adanya dorongan untuk terus bergerak dimana pasien biasanya akan mengulangi gerakan tanpa tujuan. Akathisia akut sering dikaitkan dengan iritabilitas dan agitasi(9). Akathisia sangat umum terjadi (sekitar setengah dari semua kasus EPS), kurang disadari, dan sulit diobati yang terjadi sebagian besar dalam tiga bulan pertama perawatan(1). Secara objektif dapat dilihat pasien akathisia menunjukkan kegelisahan dengan gejala-gejala kecemasan, dan atau agitasi serta gerakan motorik berulang, mondar mandir dan tidak bisa duduk diam(10).

Patofisiologi akathisia kurang dipahami, namun akathisia diperkirakan terjadi karena berkurangnya transmisi dopamin di otak. Sindrom ekstrapiramidal terutama distonia akut dan pseudoparkinsonisme, diperkirakan disebabkan oleh ketidakseimbangan dopamin dan asetilkolin di jalur nigrostriatal otak yang diinduksi oleh agen antipsikotik yang memblokir reseptor dopamin tipe-2(7).

Distonia dan pseudoparkinsonisme sering ditangani dengan agen antikolinergik bersamaan seperti benztropin. Akathisia juga diamati pada agen antipsikotik yang memblokir reseptor dopamin tipe-2, dan mendukung teori bahwa akathisia juga terkait dengan berkurangnya transmisi dopamin di otak. Namun, akathisia umumnya tidak merespon agen antikolinergik, hal ini menunjukkan adanya mekanisme patofisiologi alternatif lain terkait terjadinya akathisia(7).

4. Diskinesia Tardif

Diskinesia tardif merupakan efek samping pemakaian antipsikotik jangka panjang tanpa pengawasan yang tepat. Diskinesia tardif adalah gerakan tidak sadar yang abnormal setelah minimal 3 bulan perawatan antipsikotik pada pasien tanpa penyebab lain yang dapat diidentifikasi. Perkiraan prevalensi diskinesia tardif dari paparan antipsikotik diperkirakan (30%) dengan antipsikotik generasi pertama, dan (20%) dengan antipsikotik generasi kedua(9).

Gejala diskinesia tardif dapat berupa gerakan stereotipik berulang pada otot-otot wajah, mulut, dan lidah yang disebut sebagai diskinesia orofasial berupa gerakan memutar lidah, bibir mengerut, dan gerakan mengunyah. Otot-otot wajah bagian atas

lebih jarang dipengaruhi oleh gerakan-gerakan tak sadar. Namun demikian, dapat terlihat peningkatan kedipan mata, blefarospasme, gerak mengernyit, dan kedutan mata. Gerakan tubuh yang bergoyang-bergoyang bersama dengan dorongan panggul (diskinesia kopolatorik) kadang-kadang dapat ditemukan. Pada bentuk yang meluas, pasien terlihat menyentak kaki, dan ada fleksi-ekstensi lutut berulang yang tidak teratur. Saat berdiri di tempat, pasien cenderung untuk menggeser berat badan mereka dari satu kaki ke kaki yang lain atau berjalan mondar-mandir(7).

Patofisiologi diskinesia tardif masih kurang dipahami, tetapi diyakini sebagai hasil dari blokade kronis reseptor dopamin, terutama D2 dan D3 oleh Dopamine Receptor Blockers Agents (DRBAs). Antipsikotik "tipikal" mengikat erat dan tetap melekat pada reseptor D2 untuk waktu yang lebih lama (beberapa hari) daripada agen "atipikal". Oleh karena itu, DRBAs memiliki efek antipsikotik yang lebih kuat tetapi kecenderungan yang jauh lebih tinggi untuk menyebabkan diskinesia tardif daripada obat antipsikotik "atipikal", yang memiliki tingkat antagonisme reseptor D2 yang relatif rendah dan disosiasi yang cepat (12-24 jam setelah dosis tunggal) dari reseptor D2, sehingga hal ini mungkin menjelaskan risiko diskinesia tardif yang lebih rendah(8).

Salah satu teori yang paling menonjol tentang patogenesis diskinesia tardif adalah bahwa paparan kronis terhadap neuroleptik menghasilkan peningkatan regulasi reseptor D2 dengan supersensitivitas reseptor dopamin pascasinaps. Teori ini sulit dibuktikan tetapi didukung oleh pengamatan umum bahwa peningkatan dosis DRBAs dapat meringankan gejala diskinesia tardif untuk sementara, dan penghentian obat secara tiba-tiba dapat memperburuk atau bahkan menyebabkan diskinesia tardif. Karena reseptor D2 adalah reseptor penghambat yang diekspresikan pada neuron berduri sedang yang diproyeksikan ke jalur tidak langsung, hipersensitivitasnya dapat mengakibatkan disinhibisi globus pallidus internus dan nukleus subthalamus, menghasilkan berbagai gangguan gerakan hiperkinetik. Di sisi lain, dopamin supersensitivitas reseptor dan teori upregulation receptor tidak dapat menjelaskan mengapa diskinesia tardif sering bertahan selama bertahun-tahun atau bahkan puluhan tahun setelah penghentian DRBAs(8).

Teori lain dari patogenesis diskinesia tardif, didukung oleh penelitian pada hewan (tikus, primata) didapatkan bahwa neuron yang mengandung asam -

aminobutirat (GABA) striatal yang rusak atau disfungsi menyebabkan hipofungsi GABAergik dan degenerasi interneuron GABAergik striatal cepat yang mengatur keseimbangan antara jalur ganglia basal langsung dan tidak langsung. Menurut hipotesis "plastisitas sinaptik maladaptif" yang baru-baru ini diajukan, hipersensitivitas reseptor D2 dan perubahan degeneratif pada neuron yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif dapat mengakibatkan efek sekunder pada plastisitas sinaptik sinapsis glutamatergik pada interneuron striatal, menyebabkan ketidakseimbangan antara ganglia basal jalur langsung dan tidak langsung yang dapat menghasilkan output abnormal ke korteks sensorimotor. Plastisitas sinaptik kortikal maladaptif, ditambah dengan output ganglia basal yang abnormal, dapat menyebabkan pembentukan program motorik yang salah kode dan gerakan abnormal(8).

Selain dopamin, reseptor neurotransmitter lain juga memiliki kecenderungan untuk terjadinya diskinesia tardif, terutama reseptor 5-hydroxytryptamine 2 (5-HT₂) yang didistribusikan secara luas di striatum dan dianggap terlibat dalam modulasi aktivitas motorik melalui interaksi dengan neurotransmisi dopaminergik. Aktivitas penghambatan reseptor 5-HT₂ yang tinggi dari antipsikotik "atipikal", dikombinasikan dengan jumlah reseptor D2 yang rendah, telah dianggap protektif terhadap diskinesia tardif karena relatif kurangnya peningkatan regulasi reseptor D2(8).

Tatalaksana

Jika seorang pasien mengalami ekstrapyramidal syndrome, tujuan terapi adalah untuk memperbaiki gerakan yang tak disadari, memperbaiki postur abnormal, mengurangi rasa sakit, mencegah kontraktur, dan meningkatkan fungsi dan kualitas hidup secara keseluruhan. Pendekatan terapeutik harus disesuaikan untuk masing-masing pasien.

1. Distonia Akut

Jika pasien mengalami onset akut EPS, terutama distonia, maka perlu terlebih dahulu untuk menilai apakah intervensi jalan napas darurat diperlukan karena reaksi distonik laring dan faring dapat meningkatkan risiko henti napas. Reaksi distonik jarang mengancam jiwa, dan penggunaan agen penyebab harus segera dihentikan serta mengelola rasa sakit jika ada. Jika obat penyebab adalah antipsikotik tipikal, maka sebaiknya dapat beralih ke antipsikotik atipikal(11).

Pemberian agen antimuskarinik (trihexyphenidyl, benztropin) atau antihistamin diphenhydramine dapat meredakan distonia dalam beberapa menit. Pada kasus distonia tardif, strategi terapi tambahan termasuk pemberian benzodiazepin, injeksi toksin botulinum untuk distonia wajah, percobaan relaksan otot (misalnya, baclofen), percobaan agen dopamine-depleting (misalnya tetrabenazine), dan pertimbangan stimulasi otak dalam atau pallidotomi untuk kasus refrakter(11).

Trihexyphenidyl dapat dimulai dengan dosis 1 mg setiap hari dan ditingkatkan 1mg setiap 3-5 hari selama 1 bulan dengan dosis target 2 mg tiga kali sehari. Selanjutnya dosis dapat ditingkatkan dengan peningkatan 2 mg setiap minggu sampai timbul efek samping atau tercapai dosis maksimal 30mg. Antikolinergik benztropin dapat diberikan secara intramuskular atau oral. Secara teori, setiap obat yang menghalangi aktivitas kolinergik (misalnya agen antiparkinson) atau obat yang meningkatkan fungsi dopamin striatal (seperti antipsikotik atipikal tertentu) dapat memperbaiki ketidakseimbangan dopaminergik-kolinergik ini dan blokade dopamin nigrostriatal pascasinaps(11).

Meskipun penggunaan darurat benztropin untuk distonia akut sangat efektif, penggunaannya harus dibatasi dan hanya dalam penggunaan jangka pendek. Hal ini dikarenakan benztropin cenderung menyebabkan efek samping jika penggunaan jangka panjang termasuk gangguan kognitif, peningkatan risiko demensia, dan memburuknya diskinesia tardif (pada individu yang sudah memiliki diskinesia tardif)(11).

2. Parkinsonisme

Parkinsonisme yang diinduksi obat ditangani dengan penghentian atau pengurangan dosis obat penyebab, beralih ke antipsikotik atipikal, dan pemberian obat yang digunakan untuk penyakit Parkinson, termasuk amantadine, agen antimuskarinik, agonis dopamin, dan levodopa. Amantadine hanya terbukti berhasil sejauh ini dalam penelitian kecil dan tidak ditoleransi dengan baik oleh pasien lanjut usia. Klozapin dan quetiapin memiliki keunggulan yang signifikan untuk pengobatan gejala psikotik pada penyakit Parkinson dibandingkan dengan antipsikotik atipikal dan tipikal lainnya(7).

Benztropin umumnya diresepkan, tetapi penggunaannya harus dibatasi dan hanya dalam penggunaan jangka pendek, karena terdapat efek samping yang

signifikan terkait dengan penggunaan antikolinergik jangka panjang, termasuk: takikardia, kehilangan memori, penglihatan kabur, retensi urin, dan sembelit. Efek samping ini sering terjadi pada pasien yang lebih tua. Secara umum, bukti penggunaan benztropin kurang baik, meskipun umumnya digunakan dalam pengobatan(11).

3. Akathisia

Strategi pengobatan akathisia hampir sama dengan pengelolaan distonia, termasuk menghentikan atau mengurangi dosis obat pencetus, beralih ke antipsikotik atipikal jika antipsikotik generasi pertama yang khas adalah obat penyebab, dan pemberian agen anti-muskarinik. Strategi terapi tambahan yang lebih spesifik untuk akathisia termasuk pemberian beta-blocker (paling sering propranolol), amantadine, clonidine, mirtazapine, mianserin (antidepresan tetrasiklik), cyproheptadin, dan propoxyphene. Benzodiazepin (clonazepam, lorazepam, diazepam) juga dapat diberikan secara profilaksis untuk mengurangi kejadian akathisia. Ada juga bukti terbatas bahwa Vitamin B6 dapat digunakan pada akathisia persisten(7).

4. Diskinesia tardif

Tidak ada pengobatan yang terbukti efektif untuk diskinesia tardif. Gejala diskinesia tardif dapat diobati dengan menghentikan antipsikotik yang mengganggu, mengurangi dosis, beralih ke antipsikotik generasi kedua dengan potensi yang lebih rendah (seperti olanzapin, quetiapin, klozapin, atau asenapin). klozapin sebagian besar tetap kurang dimanfaatkan, meskipun bukti keunggulannya atas antipsikotik lain, dan risiko TD yang lebih rendah(12).

Obat yang digunakan dalam pengobatan diskinesia tardif mencakup agen penurun kadar dopamin (reserpin dan tetrabenazine), golongan benzodiazepin (clonazepam), obat GABA-mimetik (sodium valproate dan baclofen), dan agonis dopamin dalam dosis rendah (untuk merangsang autoreseptor). Reserpin dan tetrabenazine efektif mengurangi gejala diskinesia tardif dan kadang-kadang terbukti memiliki efek yang besar. Kedua obat pada awalnya harus diberikan dengan dosis rendah (Reserpin: 0,25mg per hari; Tetrabenazine: 25mg per hari) dan secara bertahap dititrasi sampai manfaat yang memadai diperoleh atau sampai efek samping yang tidak diinginkan terjadi. Dosis efektif reserpin sekitar 3-5mg per hari sedangkan tetrabenazine 100–200 mg per hari. Pada sebuah studi terkait percobaan levetiracetam, zonisamide, pregabalin, vitamin B6, dan vitamin E juga telah dilaporkan sebagai terapi

yang dapat dipakai sebagai terapi diskinesia tardif(12).

Prognosis

Sindrom akut dari EPS biasanya akan mengalami perbaikan dengan intervensi farmakologis. Pengobatan dengan antikolinergik memiliki hasil yang cukup efektif. Pada kasus distonia, penggunaan obat antikolinergik memberikan hasil yang baik. Kemungkinan remisi spontan pada distonia tetap ada, tetapi dalam banyak kasus, distonia bertahan selama bertahun-tahun(1).

Demikian pula dengan akatisia dan parkinsonisme imbas obat, meskipun dalam beberapa kasus gangguan gerakan tetap bertahan setelah obat pencetus dihentikan, pemilihan regimen obat yang tepat dapat memperbaiki gejala(7). Diskinesia tardif dapat bertahan setelah penghentian pengobatan atau bahkan tidak dapat dikembalikan lagi. Dalam suatu penelitian, ditemukan hanya 5 dari 42 pasien yang mencapai remisi setelah penghentian DRBAs hingga 6-7 tahun(8).

Kesimpulan

Dopamine Receptor Blocking Agents (DRBAs) atau yang lebih dikenal sebagai antipsikotik, adalah obat yang banyak digunakan untuk mengobati gangguan psikotik. Golongan obat ini menyebabkan risiko efek samping berupa akatisia, distonia, parkinsonisme, dan diskinesia tardif atau yang dikenal sebagai *Extrapyramidal Syndrome* atau EPS.

EPS dapat dibagi menjadi sindrom akut dan tardif (lambat). EPS akut berkembang dalam hitungan jam atau minggu setelah memulai atau meningkatkan dosis antipsikotik. EPS kronis berkembang setelah periode pengobatan yang berkelanjutan. EPS terjadi akibat ketidakseimbangan neurotransmitter antara hipoaktivitas D2 dopaminergik dan hiperaktivitas M4 kolinergik muskarinik.

EPS yang mengganggu aktivitas dan kualitas hidup pasien pada kebanyakan kasus mengakibatkan ketidakpatuhan untuk minum obat secara rutin yang berakibat pada frekuensi kekambuhan menjadi meningkat. Pengobatan yang optimal perlu dilakukan dan bertujuan untuk memperbaiki gerakan yang tak disadari, memperbaiki postur abnormal, mengurangi rasa sakit, mencegah kontraktur, dan meningkatkan fungsi dan kualitas hidup secara keseluruhan. Pendekatan terapeutik sendiri harus disesuaikan untuk masing-masing pasien.

Daftar Pustaka

1. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapiramidal Syndromes Caused by Antipsychotics. *Med Pregl*. 2012;
2. Musco S, Ruekert L, Myers J, Anderson D, Welling M, Cunningham EA. Characteristics of patients experiencing extrapyramidal symptoms or other movement disorders related to dopamine receptor blocking agent therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;
3. Aryani F, Sari O. Gambaran Pola Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2016;6(1):35–40.
4. Vivi Asfianti, Alfi Sapitri Z. Gambaran Kejadian Ekstrapiramidal Sindrom pada Pasien Terapi Antipsikotik Tipikal di Rumah Sakit Jiwa Aceh. *Forte J*. 2022;02(02):184–9.
5. Rompis NN, Mawuntu AHP, Jasi MT, Tumewah R. Sindrom Ekstrapiramidal. *J Sinaps*. 2020;
6. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (4th Edition)*. Cambridge University Press. 2013.
7. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. *Neurologic Clinics*. 2015.
8. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: From phenomenology to treatment. Vol. 3, *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2013. p. 1–11.
9. Luft B. Extrapiramidal Side Effects. *North Metrop Heal Serv – Ment Heal March*. 2014;21(1):1323–1251.
10. Indonesia U. *Buku Ajar Psikiatri Edisi Ketiga*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2017.
11. D'Souza H. Extrapiramidal Symptoms. *Treasure Isl StatPearls Publ NCBI*. 2022;
12. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. *Ochsner Journal*. 2017.