

FARMAKOLOGI: NEUROLOGI DAN PSIKIATRI



Penulis

Hanie Kusuma Wardani

Mevy Trisna

Ayu Rahmawati

Herda Ariyani

Nursyafni

Helmi

Lusi Indriani

Juliyanty Akuba

Riana Versita

Noveri Rahmawati



ISBN 978-623-198-234-6



9 786231 982346

FARMAKOLOGI: NEUROLOGI DAN PSIKIATRI

Hanie Kusuma Wardani

Mevy Trisna

Ayu Rahmawati

Herda Ariyani

Nursyafni

Helmi

Lusi Indriani

Juliyanty Akuba

Riana Versita

Noveri Rahmawati



PT. GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

FARMAKOLOGI: NEUROLOGI DAN PSIKIATRI

Penulis :

Hanie Kusuma Wardani

Mevy Trisna

Ayu Rahmawati

Herda Ariyani

Nursyafni

Helmi

Lusi Indriani

Juliyanty Akuba

Riana Versita

Noveri Rahmawati

ISBN : 978-623-198-234-6

Editor : Apt. Wafi Nisrin Ramadhani, S.Farm

Penyunting : Salsabila Syafna Aulia, S.Ked

Desain Sampul dan Tata Letak : Salsabila Syafni Aulia, Amd.Kes

Penerbit : PT. GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001

Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tengah

Padang Sumatera Barat

Website : www.globaleksekuatifteknologi.co.id

Email : globaleksekuatifteknologi@gmail.com

Cetakan pertama, Mei 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Farmakologi: Neurologi Dan Psikiatri.

Buku ini membahas tentang Farmakologi tentang Neurologi dan Psikiatri, Obat Anti Epilepsi dan Anti Konvulsi, Obat Penyakit Parkinson, Farmakoterapi Vertigo, Obat Migrain, Antidepresan, Antiansietas, Obat Anti Insomni, Obat Anti Obsesif Kompulsif dan Obat Anti Panik.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan, mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Penulis, Mei 2023

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
BAB I FARMAKOLOGI TENTANG NEUROLOGI DAN PSIKIATRI	
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Absorbsi	2
1.3 Distribusi.....	5
1.4 Metabolisme	8
1.5 Eskresi atau Eliminasi	12
Daftar Pustaka.....	19
BAB II OBAT ANTI EPILEPSI DAN ANTI KONVULSI	
2.1 Pendahuluan.....	21
2.2 Epidemiologi	22
2.2.1 Patofisiologi	23
2.2.2 Diagnosis	27
2.2.3 Penatalaksanaan Epilepsi dan Antikejang	29
2.2.4 Prinsip Umum Pengobatan	30
Daftar Pustaka.....	65
BAB III OBAT PENYAKIT PARKINSON	
3.1 Pendahuluan.....	69
3.2 Patofisiologi.....	69
3.3 Penatalaksanaan.....	71
Daftar Pustaka.....	77
BAB IV FARMAKOTERAPI VERTIGO	
4.1 Pendahuluan	81
Daftar Pustaka.....	91
BAB V OBAT MIGRAIN	
5.1 Pendahuluan.....	93
5.2 Defenisi.....	93
5.3 Gejala Klinis.....	94
5.4 Prevalensi	94
5.5 Tatalaksana Pengobatan	94
5.6 Profilaksis Migrain	100
Daftar Pustaka.....	103
BAB VI ANTIDEPRESAN	
6.1 Aspek Farmakodinamik Antidepresan.....	105
6.2 Aspek Farmakokinetik Antidepresan.....	112

6.3 Interaksi Obat Antidepresan.....	116
6.4 Efek Samping Antidepresan.....	119
Daftar Pustaka.....	123
BAB VII ANTIANSIETAS	
7.1 Pendahuluan.....	125
7.2 Pengobatan Ansietas	126
7.3 Benzodiazepin	132
7.4 Inhibitor Monamine Oksidase (MAOI).....	136
7.5 Antidepresan Tricyclic.....	138
7.6 Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif (SSRI).....	139
Daftar Pustaka.....	141
BAB VIII OBAT ANTI INSOMNIA	
8.1 Pendahuluan.....	143
8.2 Insomnia	144
8.3 Faktor – faktor Penyebab Insomnia	145
8.4 Terapi Non-Farmakologi Insomnia	145
8.5 Terapi Farmakologi Insomnia	147
8.6 Benzodiazepin	148
8.7 Nonbenzodiazepin Hipnotik.....	154
8.8 Pengobatan alternative	157
Daftar Pustaka.....	160
BAB IX OBAT ANTI OBSESIF KOMPULSIF	
9.1 Pendahuluan.....	161
9.2 Penyebab Obsesif Komfulsif.....	161
Daftar Pustaka.....	171
BAB X OBAT ANTI PANIK	
10.1 Pendahuluan.....	173
10.2 Patofisiologi.....	173
10.3 Penatalaksanaan.....	174
Daftar Pustaka.....	181
BIODATA PENULIS	

BAB I

FARMAKOLOGI TENTANG

NEUROLOGI DAN PSIKIATRI

Oleh Hanie Kusuma Wardani

1.1 Pendahuluan

Manusia telah menggunakan berbagai jenis obat-obatan untuk meringankan rasa sakit fisik dan tekanan mental sejak ribuan tahun yang lalu. Penemuan obat baru yang lebih efektif semakin cepat selama abad ke-19, sebelum penemuan psikofarmakologi modern pada awal 1950-an yang ditandai dengan penemuan neuroleptik pertama dan agen antidepresan. Ekspansi yang cepat dari jumlah pilihan untuk psikofarmakoterapi, khususnya antara tahun 1950-1980, telah secara radikal mengubah ilmu saraf dasar dan klinis (Riederer, 2022).

Farmakologi sistem saraf secara umum terdiri dari Anestesi (umum dan lokal); analgesik opioid; kecemasan, gangguan obsesif kompulsif dan susah tidur; skizofrenia dan gangguan bipolar; depresi, defisit perhatian, gangguan hiperaktivitas, dan narkolepsi; kejang dan epilepsi; gangguan gerakan ekstrapiramidal dan spastisitas; serta gangguan neurulogis lainnya seperti multiple sclerosis, penyakit motor neuron, sindroma Guillain-Barre, dan migrain. Pada buku ini akan dibahas tentang farmakologi neurologi psikiatri.

Sebelum membahas farmakologi tentang neurologi dan psikiatri, penting untuk diketahui bahwa obat dapat memiliki efek biologis pada manusia, termasuk efek samping dan efek terapeutik. Hal ini digambarkan sebagai farmakodinamik. Ketika manusia diberikan obat, ada beberapa efek pada obat termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi/ ekskresi. Hal ini didefinisikan sebagai farmakokinetik. Proses ini menentukan kadar

suatu obat dan mengapa kadar darah dapat bervariasi di antara orang yang berbeda(Sadek, 2021).

1.2 Absorpsi

Absorpsi adalah proses perpindahan massa yang melibatkan pergerakan molekul obat yang tidak berubah dari tempat penyerapan ke aliran darah. Tingkat dan kecepatan absorpsi obat tergantung pada beberapa faktor termasuk sifat fisikokimia obat, bentuk sediaan farmasi, serta faktor anatomi dan fisiologis. Dalam banyak kasus, melintasi epitel atau endotel akan menjadi langkah pembatas kecepatan dari seluruh proses penyerapan. Oleh karena itu, molekul obat dapat mengeksplorasi cara paraseluler ataupun transelular. Selain itu, langkah kritis absorpsi obat akan melibatkan penyeberangan membran sel. Sebagian besar molekul obat akan melintasi membran sel dengan difusi sederhana, yang dapat dimodelkan dengan tepat menggunakan hukum pertama Fick. Molekul yang menyerupai senyawa fisiologis juga dapat diserap oleh transportasi yang dimediasi pembawa yang, sampai batas tertentu, dapat dimodelkan dengan persamaan Michaelis-Menten..

1.2.1 Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Lintas Pertama

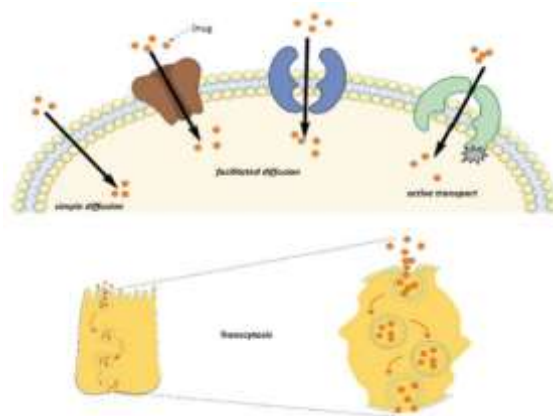
Metabolisme lintas pertama ini dipengaruhi setidaknya oleh tiga hal, yaitu rute pemberian, sifat obat, dan metabolisme lintas pertama di hepar.

Efek metabolisme lintas pertama ini dapat dihindari dengan pemberian secara parenteral, sublingual, dan rectal. Sedangkan pemberian secara intramuskular juga dapat menghindari metabolisme lintas pertama akan tetapi hal ini dipengaruhi oleh kelarutan obat. Obat dengan berat molekul rendah dan larut dalam lemak dapat diserap dengan cepat. Tingkat penyerapan obat intramuskular meningkat dengan olahraga dan berkurang pada pasien gagal jantung.

Berdasarkan sifat obat, metabolisme lintas pertama hepatis terjadi untuk obat-obatan yang metabolisme heparinya sangat aktif. Contohnya adalah propranolol, nitrogiserin, dan mirfin. Metaboisme

lintas pertama di mukosa usus contohnya terjadi pada tyramin dan estrogen. Sedangkan metabolisme lintas pertama paru contohnya terjadi pada nikotin dan opioid.

Metabolisme lintas pertama hepatic sebagian besar dikurangi oleh penurunan aliran darah portal (contohnya pada pasien hipertensi portal); pasien dengan pengobatan β blocker (contohnya propranolol) dan H₂ blocker (contohnya Cimetidin); dan menurunnya aktivitas enzim hati.



Gambar 1.1. Berbagai mekanisme absorpsi obat dalam tubuh
Sumber : (Talevi and Quiroga, 2018)

1.2.2 Mekanisme Absorpsi

Pada prinsipnya, setiap obat diserap dalam tubuh menggunakan transportasi paraseluler dan/atau transelular (Gambar 1.1). Absorpsi obat dilakukan melalui beberapa mekanisme, yaitu:

- Difusi pasif. Molekul obat akan menggunakan rute transelular secara spontan, tanpa keterlibatan protein membran apapun dan menuruni gradien konsentrasi. Kinetika difusi sederhana dapat dimodelkan secara memadai menggunakan hukum pertama Fick.
- Difusi yang difasilitasi adalah proses transpor pasif molekul atau ion secara spontan melintasi membran biologis melalui protein integral transmembran spesifik. Pada dasarnya ada dua jenis struktur protein yang

memfasilitasi difusi, yaitu protein saluran dan protein pembawa. Protein saluran membentuk pori-pori terbuka di membran, memungkinkan molekul kecil dengan ukuran dan muatan yang sesuai untuk lewat dengan bebas melalui lapisan ganda lipid. Sedangkan protein pembawa mengikat molekul tertentu untuk diangkut dan kemudian mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan molekul melewati membran dan dilepaskan di sisi lain. Mereka bertanggung jawab atas difusi terfasilitasi gula, asam amino polar, dan nukleosida melintasi membran plasma sebagian besar sel.

- c. Transpor aktif adalah mekanisme absorpsi obat melintasi membran dengan dimediasi oleh protein pembawa dengan konsumsi energi secara langsung (ATP) ataupun tidak langsung, serta adanya transporter yang bekerjasama dalam penyerapan obat.
- d. Filtrasi pori: Pergerakan pasif zat yang larut dalam air dengan berat molekul rendah (<200 Da) adalah melalui saluran berair (diameter kurang dari 4 Å).
- e. Mekanisme lain seperti pinositosis.

1.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi

Secara umum, molekul obat tidak diberikan secara terpisah tetapi tergabung dalam bentuk sediaan farmasi. Akan tetapi untuk mengatasi hambatan biologis, obat harus dalam bentuk bebasnya; artinya, obat harus dilepaskan dari pembawa obat dan dalam bentuk larutan, sehingga molekul obat akan dapat memulai pergerakannya menuju sirkulasi sistemik. Beberapa faktor yang mempengaruhi penyerapan obat yaitu :

- a. Sifat fisiko-kimia obat

Pada dasarnya kelarutannya dalam air, konstanta ionisasinya, permeabilitasnya melalui penghalang biologis yang harus dihadapi sebelum tiba di sirkulasi umum (bergantung pada ukuran molekul dan lipofilisitas), dan

afinitasnya terhadap sistem biologis seperti enzim atau pengangkut yang mungkin ditemuinya selama penyerapan.

- b. Bentuk sediaan farmasi yang secara langsung mempengaruhi pelepasan obat. Kadang-kadang, pembawa farmasi dapat mencakup komponen yang mampu memodulasi pengambilan dan/atau metabolisme obat.
- c. Karakteristik anatomis dan fisiologis tempat absorpsi termasuk tingkat ekspresi transporter obat, pH, adaptasi anatomis yang mendukung absorpsi, dan karakteristik *tight junction* antara sel-sel jaringan absorpsi yang berdekatan. Perhatikan bahwa perubahan fisiologis yang cukup besar yang berdampak pada penyerapan obat dapat diamati selama proses patologis dan juga seiring bertambahnya usia.

Contoh: pada trisiklik antidepresan (TCA) pH usus mempengaruhi ionisasi molekul mejadi ion. Pengosongan lambung tertunda oleh obat-obatan dengan sifat antikolinergik, misalnya TCA, MAOI, dan opiat. Mobilitas usus meningkat karena kecemasan.

- d. Cara pemberian obat

Tingkat penyerapan obat yang diberikan melalui rute oral dapat bervariasi jika obat tersebut telah diberikan sebelum, bersamaan dengan, atau segera setelah makan dibandingkan dengan pemberian pada perut kosong. Penyerapan transdermal dapat ditingkatkan melalui rangsangan fisik yang berbeda, seperti panas lokal atau gesekan mekanis. Banyak obat memiliki penyerapan terbesar dari perut kosong tetapi dalam beberapa kasus makanan meningkatkan penyerapan obat seperti diazepam.

1.3 Distribusi

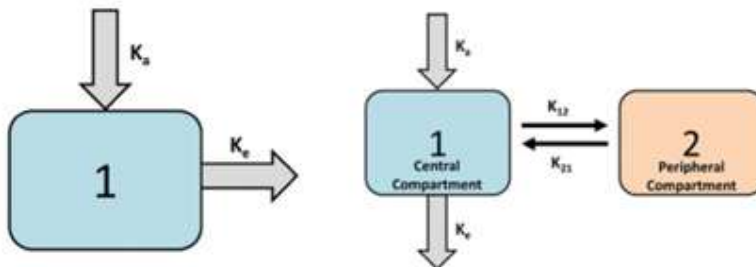
Distribusi obat menggambarkan perpindahan massa obat secara reversible dari satu lokasi ke lokasi lain di dalam tubuh. Sekali molekul obat telah diserap molekul tersebut dapat berekstravasasi ke cairan interstisial dan selanjutnya ke ruang intraseluler. Setiap organ atau jaringan dapat menerima tingkat

obat yang berbeda, dan obat dapat tetap berada di organ atau jaringan yang berbeda untuk jumlah waktu yang berbeda. Pemindahan massa obat dari pembuluh darah ke ruang ekstrasvaskular akan terjadi melalui lapisan endotel kapiler darah. Oleh karena itu, laju perpindahan massa seperti itu akan sangat bergantung pada ciri-ciri bantalan kapiler yang dipertimbangkan. Mekanisme transfer obat yang mungkin melintasi endotel dan membran sel pada dasarnya mirip dengan yang dijelaskan untuk penyerapan obat. Namun, distribusi juga akan dipengaruhi oleh peristiwa pengikatan yang tidak spesifik dan reversibel pada protein plasma dan elemen jaringan.

Konsep kunci untuk memahami distribusi adalah bahwa, jika mempertimbangkan bentuk sediaan obat konvensional, hanya molekul obat yang bebas dan tidak terikat yang dapat secara efisien melintasi endotel dan dengan demikian terlibat dalam kesetimbangan semu distribusi secara langsung.

1.3.1 Model Farmakokinetika Kompartemen

Dalam kerangka pemodelan kompartemen klasik, kompartemen farmakokinetik adalah ruang abstrak (tanpa hubungan langsung dengan ruang anatomi, jaringan, atau cairan) di mana obat diasumsikan terdistribusi secara homogen dan seketika. Sedangkan distribusi dalam kompartemen adalah tidak terjadinya pertukaran obat antar kompartemen, organ dan jaringan yang distribusi obatnya mirip dikelompokkan ke dalam satu kompartemen.



Gambar 1.2 Model distribusi satu kompartemen (kiri) dan dua kompartemen (kanan). Sumber (Talevi and Quiroga, 2018)

Padahal sulit untuk membayangkan bahwa obat apa pun akan terdistribusi secara seragam di antara organ atau jaringan yang berbeda dan bahkan lebih sulit untuk percaya bahwa proses perpindahan massa bisa seketika, asumsi atau penyederhanaan seperti itu mengarah pada model yang relatif sederhana dari perspektif matematika.

Model farmakokinetik dua kompartemen klasik dengan absorpsi dan eliminasi orde pertama (Gambar 2.1). 1 dan 2 masing-masing adalah kompartemen pusat (termasuk plasma) dan kompartemen perifer. K_a , K_e , K_{12} , dan K_{21} mewakili, dalam urutan itu, konstanta kinetika terkait dengan penyerapan, eliminasi, transfer obat dari kompartemen 1 ke kompartemen 2, dan transfer obat dari kompartemen 2 ke kompartemen 1

1.3.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Distribusi Obat

Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi obat, yaitu :

- a. Sifat fisikokimia obat yang secara langsung atau tidak langsung dapat mempengaruhi kapasitasnya untuk bergerak melintasi hambatan biologis. Berat molekul (semakin besar molekul, semakin sulit difusi pasifnya), polaritas (molekul polar akan menghadapi kesulitan untuk bergerak melalui difusi sederhana), dan derajat ionisasi juga penting, karena muatan bersih molekul akan bergantung pada tetapan ionisasi obat dan pH lingkungan. Selain itu afinitas obat untuk pengangkut obat juga harus dipertimbangkan saat mempelajari distribusi obat.
- b. Faktor fisiologis yang berdampak pada distribusi obat, meliputi identitas, tingkat ekspresi, dan lokalisasi subselular pengangkut obat di seluruh tubuh; karakteristik lapisan kapiler yang mensuplai jaringan dan organ yang berbeda, termasuk permeabilitas persimpangan ketat antara sel endotel yang berdekatan dan adanya pori dan diskontinuitas; serta perfusi jaringan atau organ (aliran darah ke organ tertentu, yaitu laju pengiriman darah ke jaringan atau organ tertentu, biasanya diukur sebagai

volume darah per satuan waktu per satuan massa jaringan dan oleh antibodi.

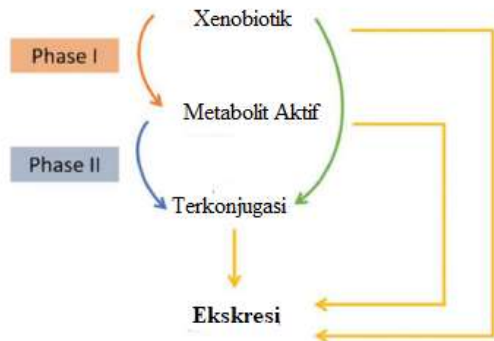
1.4 Metabolisme

Tubuh telah mengembangkan berbagai strategi untuk membuang sisa metabolisme dan melindungi diri dari paparan bahan kimia beracun potensial. Penting untuk membedakan senyawa kimia dengan peran fisiologis yang jelas dari yang tidak (xenobiotik). Ada kecenderungan yang menganggap bahwa xenobiotik sebagai senyawa yang diproduksi secara endogen yang diberikan pada dosis yang relatif tinggi (untuk alasan medis atau nonmedis) dan dengan demikian ditemukan di dalam tubuh di luar jangkauan fisiologisnya. Xenobiotik menggambarkan entitas kimiawi yang ditemukan di dalam organisme hidup tetapi tidak memiliki fungsi fisiologis dan dianggap berpotensi beracun, sehingga tubuh memiliki mekanisme untuk membuangnya.

Sebaliknya, senyawa fisiologis adalah bahan kimia yang memiliki fungsi biologis esensial dan sangat diperlukan untuk kelangsungan hidup atau kesejahteraan tubuh. Contohnya air, nutrisi, oksigen, mineral, serat makanan, atau vitamin. Mekanisme yang tersedia di dalam tubuh untuk mengurangi paparannya terhadap senyawa nonfisiologis juga akan membatasi ketersediaan hayati kategori xenobiotik tertentu yang merupakan obat terapeutik. Pada dasarnya, mekanisme ini dapat diklasifikasikan secara luas sebagai berikut:

- a. mencegah xenobiotik memasuki aliran darah atau organ sensitive (misalnya, penghalang darah-otak membatasi distribusi banyak xenobiotik ke otak);
- b. secara fisik menghilangkan molekul xenobiotik (terutama melalui empedu dan urin tetapi juga, kadang-kadang, melalui keringat dan pernapasan);
- c. memetabolisme xenobiotik (transformasi biokimia atau transformasi bio) untuk menghasilkan metabolit obat yang ekskresinya lebih cepat daripada senyawa induk (tidak berubah).

Tujuan akhir dari semua sistem eliminasi obat tubuh adalah untuk mempromosikan ekskresi molekul xenobiotik (tidak berubah atau sebagai metabolit). Rute ekskresi utama adalah empedu (obat-obatan atau turunan obat yang diekskresikan melalui empedu pada akhirnya, jika semuanya berjalan dengan baik, diekskresikan dalam feses) dan urin. Secara global, proses biotransformasi mengubah obat menjadi produk biokimia yang jauh lebih polar. Metabolit polar tersebut tidak akan (kembali) diserap baik di usus atau tubulus ginjal. Selain itu, kadang-kadang dapat mengalami sekresi aktif ke dalam empedu atau isi tubular.



Gambar 1.3 Nasib xenobiotic dalam tubuh
Sumber: (Talevi and Quiroga, 2018)

Beberapa buku teks menunjuk ke kelarutan air yang ditingkatkan dari metabolit obat sebagai asal ekskresi yang lebih efisien. Ini hanya benar secara tidak langsung, karena umumnya konsentrasi obat dalam cairan biologis jauh di bawah kelarutannya. Peningkatan hidrofilisitas meningkatkan laju ekskresi metabolit (dibandingkan dengan senyawa induk) karena metabolit yang sangat polar tidak diserap kembali atau didistribusikan secara efisien (mereka mengalami hambatan difusi yang jauh lebih besar) dan dalam beberapa kesempatan secara aktif disekresikan ke usus, saluran empedu, atau lumen tubulus.

1.4.1 Metabolisme : Reaksi Biotransformasi

Biotransformasi obat melibatkan konversi obat yang dimediasi oleh enzim menjadi metabolit obat. Metabolit obat merupakan produk dari reaksi biotransformasi. Obat biasanya dimetabolisme secara berurutan. Obat induk awalnya diubah menjadi metabolit primer, yang mungkin menjadi substrat untuk biotransformasi kedua yang akan menghasilkan metabolit sekunder.

Reaksi biotransformasi dapat secara luas diklasifikasikan menjadi reaksi fungsionalisasi (reaksi fase I) dan konjugasi/ reaksi sintetik (reaksi fase II). Reaksi fungsionalisasi menyiratkan penciptaan gugus fungsi atau modifikasi yang sudah ada. Jenis biotransformasi ini memperkenalkan “pegangan kimiawi” atau titik penahan pada substratnya, sehingga metabolit yang dihasilkan lebih rentan mengalami reaksi sintetik. Kedua reaksi ini termasuk dalam reaksi redoks dan hidrolisis/ hidrasi. Reaksi sintetik menyiratkan penggandengan obat atau salah satu metabolit fase I dengan keragaman gugus endogen (misalnya, asam glukuronat, glutathione, sulfat, fosfat, asam amino, asetil, dll) umumnya menghasilkan metabolit dengan peningkatan drastis polaritas dan berat molekul, yang tidak mungkin diserap kembali.

Metabolisme berurutan membentuk dasar untuk nomenklatur umum metabolisme fase I dan fase II, meskipun reaksi fase II dapat terjadi pada obat tanpa preseden reaksi fase I jika obat tersebut memiliki tempat penahan yang cocok untuk mentransfer bagian konjugasi koresponden. Dengan kata lain, reaksi konjugasi mampu menghasilkan metabolit generasi pertama dan generasi selanjutnya.

Oleh karena itu, nomenklatur fase I dan fase II mungkin menyesatkan dalam arti bahwa mungkin salah dipahami bahwa biotransformasi fase II selalu terjadi pada metabolit fase I. Sebuah meta-analisis oleh Testa et al. pada reaksi biotransformasi lebih dari 1100 xenobiotik menunjukkan bahwa metabolit generasi pertama dibentuk terutama (hampir 70%) oleh reaksi redoks, tetapi sekitar

22% dibentuk oleh konjugasi. Pada generasi kedua, kontribusi reaksi redoks berkurang menjadi sekitar 50%, sedangkan konjugasi meningkat menjadi 37%. Pada generasi ketiga dan selanjutnya, reaksi redoks dan konjugasi menyumbang proporsi yang sama (46%) dari metabolit. Proporsi metabolit yang dihasilkan oleh hidrolisis tidak berbeda secara signifikan dari satu generasi ke generasi lainnya, tetap dalam kisaran 8-12%. Analisis sebelumnya menunjukkan ketidakcukupan klasifikasi fase I atau fase II, yang mengasumsikan metabolisme xenobiotik dimulai dengan reaksi redoks atau hidrolisis, diikuti langkah metabolisme berikutnya dengan konjugasi. Hal ini disarikan dalam gambar 1.3.

1.4.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Metabolisme

Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat merupakan salah satu sumber yang penting dari variabilitas antar dan intra-individu dalam farmakokinetik obat dan dalam respon farmakologi terhadap obat.

Faktor antar individu adalah faktor yang berbeda antar individu tetapi konstan sepanjang hidup organisme. Ini berlaku untuk faktor yang bergantung pada susunan genetik individu. Variasi metabolisme yang tidak didasarkan pada perbedaan genetik akan disebut faktor intra-individu dan sebagian besar bergantung pada faktor lingkungan dan keadaan fisiologis atau patologis (dalam beberapa kasus dapat dikatakan bahwa beberapa faktor ini memiliki asal campuran : misalnya, kondisi penyakit sering berdampak pada farmakokinetik obat, dan biasanya penyakit adalah hasil dari kombinasi faktor intrinsik dan ekstrinsik).

Mengenai faktor antar-individu, dalam spesies tertentu mungkin terdapat variasi genetik yang stabil (yaitu, pada frekuensi yang signifikan) yang disebut polimorfisme. Mutasi tertentu mungkin unik untuk populasi tertentu atau menunjukkan perbedaan dalam frekuensinya saat membandingkan etnis, yang mengarah ke respons spesifik populasi terhadap xenobiotik. Misalnya, polimorfisme yang sering terjadi pada gen aldehid dehidrogenase ALDH2 pada orang Asia bertanggung jawab atas

pembilasan wajah dan sensasi tidak menyenangkan setelah asupan alkohol, dengan varian ini jarang terjadi pada orang Kaukasia. Realisasi perbedaan populasi tersebut bahkan berdampak pada status regulasi. Misalnya, otoritas regulasi Jepang mensyaratkan uji klinis pada relawan Jepang untuk mempertimbangkan aplikasi obat baru dan, untuk uji klinis multiregional, konfirmasi kesamaan dalam kurva dosis-respons dan data farmakokinetik antara subjek Jepang dan non-Jepang. Perhatikan bahwa adaptasi terhadap lingkungan yang berbeda dan perbedaan nutrisi merupakan alasan tambahan untuk perbedaan etnis dalam metabolisme obat.

Faktor intra-individu yang mempengaruhi metabolisme obat, yang paling umum adalah faktor fisiologis (siklus diurnal, usia, kehamilan, kadar hormon seks), kondisi patologis (misalnya, penyakit celiac, penyakit hati, diabetes, peradangan, infeksi, gagal jantung), dan interaksi obat dengan senyawa fisiologis atau dengan xenobiotik lain (obat, minuman, tembakau, polutan). Mekanisme utama yang memediasi interaksi obat-obat (atau interaksi antara obat dan jenis xenobiotik lainnya) adalah induksi enzim dan inhibisi enzim.

Dalam induksi enzim, ligan (penginduksi) mengaktifkan faktor transkripsi, yang akibatnya dimerisasi dengan faktor transkripsi lain (biasanya milik kelas reseptor nuklir), dan dimer berikatan dengan urutan pengaturan pada DNA. DNA binding of dimer faktor transkripsi umumnya menghasilkan peningkatan transkripsi gen yang dikontrol dan akibatnya meningkatkan kadar enzim yang ditranskripsi. Ketika xenobiotik menginduksi metabolismenya sendiri, hal ini terjadi auto-induksi, jika xenobiotik menginduksi metabolisme xenobiotik lain, hal yang terjadi adalah hetero-induksi. Beberapa penginduksi enzim yang khas termasuk fenobarbital, fenitoin, rifampisin, dan deksametason.

1.5 Ekskresi atau Eliminasi

Metabolism dan ekskresi obat merupakan strategi eliminasi obat tubuh, yang keduanya mungkin terjadi secara parallel (sebagian kecil dari dosis yang diberikan mungkin diekskresikan

sebagai molekul obat yang tidak berubah, sementara, secara simultan, fraksi lain mengalami metabolisme sebelum ekskresi) ataupun dalam beberapa kasus (pada obat lipofilik) metabolisme obat menjadi prasarat untuk keberlangsungan ekskresi obat.

Urin dan empedu adalah rute ekskresi utama (untuk senyawa xenobiotik dan produk limbah fisiologis). Senyawa yang telah diekskresikan dalam empedu dan tidak diserap kembali pada akhirnya akan diekskresikan dalam feses. Baik ginjal maupun hati adalah organ yang, melalui evolusi, telah menjadi terspesialisasi dalam pembuangan produk limbah dan xenobiotik.

Rute ekskresi sekunder meliputi pernapasan, keringat, air liur, air mani, rambut, susu, dan air mata. Dalam kasus unggas, obat juga dapat diekskresikan dalam telur. Tentu saja, banyak dari ini adalah cara ekskresi fisiologis yang tidak diinginkan, muncul dari fakta bahwa beberapa obat didistribusikan secara luas dan menjangkau hampir setiap cairan dan jaringan tubuh. Namun, hal ini juga relevan untuk alasan yang berbeda, seperti paparan xenobiotik yang tidak diinginkan melalui produk peternakan, susu atau menyusui, bioanalitik (misalnya, mengukur bioavailabilitas obat dalam air liur), dan tujuan forensik.

Ekskresi obat tergantung pada transportasi di berbagai organ dan jaringan. Selama beberapa dekade terakhir, peningkatan pengetahuan telah dihasilkan pada peran yang dimainkan oleh pengangkut obat dalam proses eliminasi dan ekskresi.

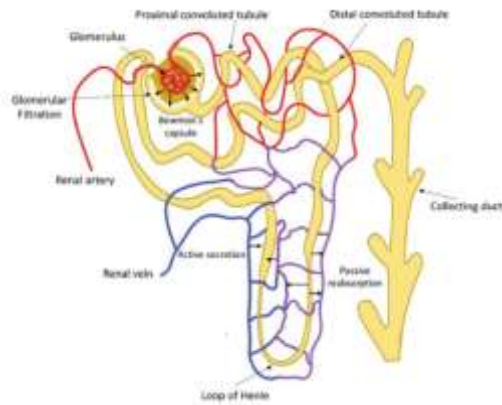
1.5.1 Ekskresi di Ginjal

Ekskresi ginjal obat terdiri dari tiga proses yang relevan yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif, dan reabsorpsi pasif. Gambar 1.4 menampilkan representasi skematik nefron, unit fungsional ginjal. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi glomerulus yang terdiri dari glomerulus, kapsul glomerulus, dan kapsul Bowman. Glomerulus menerima suplai darahnya dari arteriol aferen dari sirkulasi arteri ginjal. Tidak seperti kebanyakan lapisan kapiler, kapiler glomerulus keluar ke arteriol eferen, bukan

ke venula. Resistensi arteriolar eferen menghasilkan tekanan hidrostatik yang cukup untuk memberikan kekuatan ultrafiltrasi. Struktur penyaringan memiliki tiga lapisan yang terdiri dari sel endotel, membran dasar, dan podosit. Tiga faktor penting yang mengatur filtrasi adalah ukuran molekul, bentuk molekul, dan muatan listrik.

Dengan meningkatnya ukuran molekul, kemampuan filtrasi menjadi semakin kecil, dengan filtrasi molekul terbatas yang berukuran lebih besar dari 20 kDa dan batas berat molekul sekitar 60 kDa. Molekul kecil seperti bahan farmasi aktif dari obat konvensional menampilkan jalur yang tidak terbatas melalui penghalang glomerulus. Namun, dimensi linier molekul lebih relevan secara langsung dengan kemampuannya untuk bergerak melalui pori kecil. Pembatasan ukuran mungkin lebih baik direfleksikan oleh jari-jari Stokes-Einstein dari zat terlarut. Untuk protein globular, misalnya, diameter hidrodinamik di bawah 5-6 nm dikaitkan dengan kemampuan untuk dibersihkan dengan cepat dari tubuh melalui filtrasi ginjal dan ekskresi urin.

Mekanisme kedua dimana obat diekstraksi dari darah ke dalam urin adalah sekresi tubulus proksimal, yang melibatkan translokasi molekul obat dari plasma ke urin, yang dimediasi oleh transporter membran. Transporter tersebut memfasilitasi transfer obat dari kapiler peritubular ke sitosol sel epitel yang melapisi tubulus (yaitu transfer obat dari darah ke ginjal) dan/ atau pergerakan molekul obat dari sitosol epitel tubulus ke tubular lumen, di mana urin sedang dibentuk (yaitu, transfer obat ginjal ke urin). Polimorfisme genetik atau interaksi obat-obat yang mempengaruhi fungsi transporter ini dapat menjelaskan perbedaan kerentanan pasien terhadap nefrotoksisitas obat.

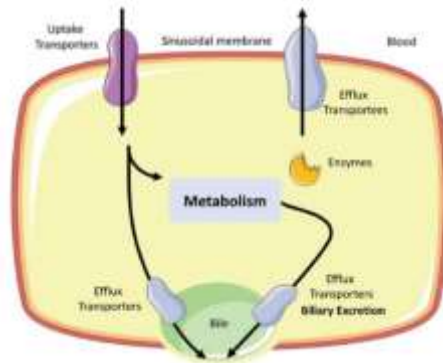


Gambar 1.4 Proses ekskresi obat dalam nefron ginjal
Sumber: (Talevi and Quiroga, 2018)

Reabsorpsi tubulus molekul obat kebanyakan terjadi di tubulus distal, di mana konsentrasi obat dalam lumen tubulus tinggi karena reabsorpsi air di tubulus proksimal dan, kadang-kadang, mengikuti sekresi aktif obat di tubulus proksimal. Reabsorpsi juga bergantung pada pH urin dan sifat asam-basa obat, yang akan berdampak pada derajat ionisasinya (seperti biasa, spesies molekuler netral akan lebih mudah diserap kembali). Rata-rata, pH urin mendekati 6,3, tetapi diet, obat-obatan, dan berbagai kondisi penyakit dapat mengubah pH urin. Di bawah pengasaman paksa dan alkalisasi, pH urin kira-kira berkisar 4,4-8,2.

1.5.2 Ekskresi di Hati

Meskipun umumnya diidentifikasi dengan peran utamanya dalam metabolisme obat, hati juga bertindak sebagai organ ekskresi yang penting melalui ekskresi empedu. Pembersihan hati dapat dinyatakan sebagai jumlah pembersihan metabolik hati (Cl_{hm}) dan pembersihan empedu (Cl_{biliary}).

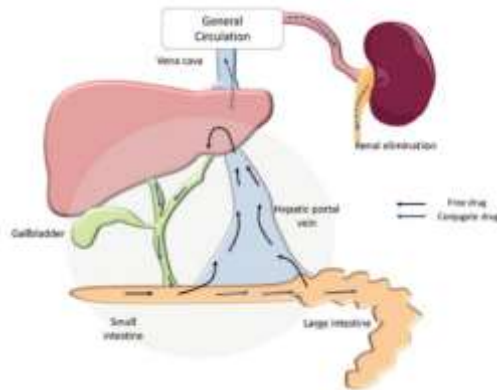


Gambar 1.5 Mekanisme pembersihan hepatobilier
Sumber: (Talevi and Quiroga, 2018)

Empedu terbentuk di kanalikulus antara hepatosit yang berdekatan mengikuti sekresi aktif asam empedu dan komponen lain seperti fosfolipid dan bilirubin melintasi membran kanalikuli. Komponen empedu ini disintesis oleh hati atau diangkut ke dalamnya melintasi membran sinusoidal. Empedu yang dihasilkan mengalir ke cabang saluran empedu intrahepatik yang kemudian bertemu di saluran empedu hati yang umum. Empedu memainkan peran penting dalam ekskresi xenobiotik, termasuk obat-obatan dan metabolitnya.

Rasio ekstraksi di hati dapat ditingkatkan oleh ekspresi transporter obat yang berkontribusi pada penyerapan aktif molekul obat di membran sinusoidal (basolateral). Di dalam hepatosit, molekul obat dapat mengalami biotransformasi hati atau diekskresikan ke empedu. Setelah dimetabolisme, senyawa tersebut akan memiliki polaritas yang ditingkatkan yang akan berkonspirasi melawan difusi balik ke dalam darah atau difusi ke dalam empedu (hal ini terutama berlaku untuk metabolit Tahap II). Atas bantuan efflux transporter yang berada dalam membran sinusoidal dan kanalikuli, metabolit tersebut tidak menumpuk di dalam hepatosit. Efflux transporter dalam membran sinusoidal mengangkut metabolit kembali ke dalam darah, sehingga dapat diekskresikan dalam urin. Sedangkan efflux transporter yang berlokasi di membran kanalikuli, mendukung ekskresi empedu. Penentu

molekuler utama untuk menentukan apakah suatu senyawa kembali ke darah untuk ekskresi ginjal berikutnya atau ke empedu untuk ekskresi usus berikutnya (atau keduanya) adalah afinitas senyawa tersebut untuk transporter berbeda yang diekspresikan dalam membran sinusoidal dan kanalikuli. Gambar 1.5 menunjukkan transpor obat melintasi hepatosit dan koordinasinya dengan métabolisme obat di dalam sel.



Gambar 1.6 Sirkulasi enterohepatik
Sumber: (Talevi and Quiroga, 2018)

Daur ulang enterohepatik melibatkan sirkulasi siklik molekul obat yang dihasilkan dari peran hati dan usus dalam métabolisme dan ekskresi xenobiotik (Gambar 1.6). Hal ini dimulai dengan penyerapan obat melalui saluran cerna ke dalam sirkulasi portal, diikuti dengan penyerapan ke dalam hepatosit. Selanjutnya, sebagian kecil dari obat yang diserap dan/atau metabolit terkonjugasinya disekresikan ke dalam empedu, kembali ke usus. Metabolit fase II (misalnya, glukuronida) diserap kembali dengan buruk di usus karena polaritasnya yang tinggi. Namun, mikrobiota usus menghasilkan enzim yang mampu mendekongugasi (menghidrolisis) konjugat obat (misalnya, β -glukuronidase), melepaskan molekul induk, yang kembali diserap melintasi dinding usus dan dibawa kembali ke hati.

Jadi, untuk obat yang menjalani ekskresi empedu, daur ulang enterohepatik merupakan fase penyerapan sekunder untuk obat,

memperpanjang waktu paruh eliminasi obat, dan dapat menghasilkan beberapa puncak dalam profil konsentrasi waktu obat dalam plasma. Banyak obat menjalani daur ulang enterohepatik, di antaranya beberapa antibiotik, banyak hormon, opioid, dan warfarin. Agen tersebut mungkin mengalami interaksi obat yang relevan secara klinis, karena efek dari beberapa antibiotik pada mikrobiota usus, yang dapat berdampak pada kapasitasnya untuk memetabolisme konjugat obat. Misalnya, beberapa terapi antibiotik oral dianggap membatasi kemanjuran kontrasepsi oral. Mekanisme interaksi ini adalah gangguan sirkulasi enterohepatik dengan mengeliminasi flora usus yang bertanggung jawab atas dekonjugasi enzimatis kontrasepsi. Akibatnya, wanita yang menggunakan kontrasepsi oral mungkin berisiko lebih tinggi untuk hamil. Meskipun mekanisme lain yang menjelaskan peningkatan risiko kegagalan kontrasepsi karena interaksi dengan antibiotik dimungkinkan (misalnya, induksi enzim), metode kontrasepsi kedua harus direkomendasikan setiap kali antibiotik diresepkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Riederer, P. (2022) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Switzerland: Springer. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2>.
- Sadek, J. (2021) *Clinician's Guide to Psychopharmacology, Clinician's Guide to Psychopharmacology*. doi: 10.1007/978-3-030-60766-1.
- Talevi, A. and Quiroga, P. A. M. (2018) *Introduction. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. doi: 10.1007/978-3-319-99593-9_1.

BAB II

OBAT ANTI EPILEPSI DAN ANTI KONVULSI

Oleh Mevy Trisna

2.1 Pendahuluan

Penyakit Epilepsi ditandai dengan adanya kejang. Kejang epilepsi adalah paroxysm sementara yang tidak terkontrol akibat pelepasan neuron yang menyebabkan suatu peristiwa yang dapat dilihat oleh orang yang mengalami kejang dan/atau pengamat.

Kejadian serangan epilepsi sekitar 50 kasus per 100.000 dari populasi. Sekitar 70–80% dari semua penderita epilepsi akan menjadi bebas kejang pada pengobatan dan sekitar 50% akhirnya akan menarik obat mereka dengan sukses.

Kejang umum mengakibatkan gangguan kesadaran sejak awal; antara lain kejang tonik klonik, absen serangan dan kejang mioklonik. Kejang fokal meliputi kejang parsial sederhana, parsial kompleks kejang dan kejang umum sekunder.

Pengobatan epilepsi biasanya paling sedikit selama 3 tahun dan tergantung pada keadaan, terkadang seumur hidup. Pengobatan bertujuan untuk mengontrol kejang dengan menggunakan satu obat tanpa menyebabkan efek samping dan meminimalkan penggunaan polifarmasi.

Penatalaksanaan epilepsi memerlukan pemberdayaan pasien untuk memahami kondisi dan pengobatan mereka dan membantu mereka mengembangkan kemitraan yang efektif dengan profesional kesehatan.

2.2 Epidemiologi

Ada masalah dalam menetapkan epidemiologis dengan informasi yang tepat untuk kondisi heterogen seperti epilepsi. Tidak seperti kebanyakan penyakit, epilepsi bersifat episodik; antara kejang, pasien mungkin sangat normal dan memiliki pemeriksaan normal. Dengan demikian, diagnosis pada dasarnya bersifat klinis, sangat bergantung pada deskripsi saksi mata dari serangan tersebut. Selain itu, adalagi sejumlah kondisi lain di mana kesadaran mungkin terganggu sementara dan yang mungkin bingung dengan epilepsi.

Area masalah lainnya adalah identifikasi kasus. Kadang-kadang orang mungkin tidak menyadari sifat dari serangan dan mungkin tidak mencari bantuan medis. Orang dengan epilepsi lebih ringan mungkin juga tidak menerima perawatan medis yang sedang berlangsung dan sehingga mungkin terlewatkan dalam survei epidemiologi. Lebih-lebih lagi, karena ada beberapa tingkat stigma yang melekat pada epilepsi, orang terkadang enggan mengakui kondisinya. Memang, epilepsi masih menjadi salah satu yang paling distigmatisasi di dunia.

Kondisi dalam masyarakat saat ini, baik di negara maju maupun berkembang, ketakutan, kesalahpahaman, diskriminasi dan stigma sosial masih ada dan ini mempengaruhi kualitas hidup orang dengan gangguan dan keluarga mereka.

Epilepsi berdampak pada hak asasi individu, misalnya, akses ke asuransi kesehatan dan jiwa terpengaruh. Seseorang yang menderita epilepsi mungkin tidak bisa mendapatkan SIM dan itu berdampak pada pilihannya. Selain itu, undang-undang dapat berdampak pada kehidupan individu dengan epilepsi, misalnya, di beberapa Negara epilepsi dapat menghalangi pernikahan. Perundang-undangan berdasarkan standar hak asasi manusia yang diterima secara internasional dapat mencegah diskriminasi dan pelanggaran hak, meningkatkan akses kesehatan layanan perawatan

dan meningkatkan kualitas hidup(WHO, 2023). Global kampanye telah dibentuk untuk meningkatkan kesadaran tentang epilepsi, memberikan informasi dan menyoroti kebutuhan untuk meningkatkan peduli dan mengurangi dampak gangguan melalui publik dan kerjasama swasta. Hal ini didukung melalui kemitraan yang terjalin antara WHO, Liga Internasional Melawan Epilepsi (ILAE) dan Biro Internasional untuk Epilepsi (IBE). Persalinan dan masih terdapat beberapa masalah yaitu kesehatan profesional harus mempertimbangkan:

- a. Epilepsi adalah gangguan neurologis kronis yang mempengaruhi orang dari segala usia.
- b. Sekitar 50 juta orang di seluruh dunia menderita epilepsi.
- c. Hampir 90% penderita epilepsi ditemukan di daerah berkembang.
- d. Epilepsi menanggapi pengobatan 70% dari waktu. Meskipun ini, sekitar 75% dari orang yang terkena dampak adalah Negara yang sedang berkembang tidak mendapatkan perawatan yang mereka butuhkan
- e. Penderita epilepsi dan keluarganya menderita stigma dan diskriminasi di banyak bagian dunia.

2.2.1 Patofisiologi

Epilepsi berbeda dari kebanyakan kondisi neurologis seperti yang dimilikinya tidak ada lesi patognomonik. Berbagai listrik yang berbeda atau rangsangan kimia dapat dengan mudah menimbulkan kejang di otak normal mana pun. Ciri khas epilepsi adalah agak ritmis dan pelepasan neuron hipersin kronis berulang, baik terlokalisasi di area korteks serebral atau digeneralisasikan di seluruh korteks, yang dapat diamati pada elektroensefalogram (EEG). Fungsi utama elektroensefalogram (EEG) adalah untuk mendeteksi dan menyelidiki epilepsi, yaitu

suatu kondisi yang menyebabkan seseorang mengalami kejang berulang atau kambuhan. Dengan tes rekam otak ini, dokter dapat mengidentifikasi jenis epilepsi yang Anda alami, hal-hal yang mungkin memicu terjadinya kejang kambuhan, serta pengobatan yang tepat dan terbaik. Namun, EEG juga dapat dilakukan untuk beberapa kondisi lain. Neuron saling berhubungan dalam jaringan yang kompleks dimana setiap neuron individu dihubungkan melalui sinapsis dengan ratusan lainnya. Arus listrik kecil dilepaskan oleh neuron untuk melepaskan neurotransmitter pada tingkat sinaptik memungkinkan komunikasi satu sama lain. Neurotransmitter jatuh menjadi dua kategori dasar: penghambatan atau rangsangan. Oleh karena itu, pelepasan neuron dapat merangsang atau menghambat neuron yang terhubung dengannya. Neuron yang tereksitasi akan mengaktifkan neuron berikutnya sedangkan neuron yang terhambat tidak. Dengan cara ini, informasi disampaikan, ditransmisikan dan diproses di seluruh sistem saraf pusat. Neuron yang normal keluar berulang-ulang pada garis dasar yang rendah frekuensi, dan itu adalah aktivitas listrik terintegrasi yang dihasilkan oleh neuron dari lapisan superfisial korteks yang direkam dalam EEG normal. Jika neuron rusak, terluka atau menderita gangguan kimia atau metabolisme, perubahan pola pelepasan dapat terjadi. Dalam kasus epilepsi, teratur pelepasan frekuensi rendah digantikan oleh semburan pelepasan frekuensi tinggi yang biasanya diikuti dengan periode tidak aktif.

Sebuah neuron tunggal pemakaian dengan cara yang tidak normal biasanya tidak memiliki signifikansi klinis. Hanya ketika seluruh populasi neuron dilepaskan secara serempak secara abnormal sehingga serangan epilepsi dapat dipicu. Pelepasan abnormal ini mungkin tetap terlokalisasi atau mungkin menyebar ke area yang berdekatan, merekrut lebih banyak neuron saat mengembang. Mungkin juga menggenialisasi seluruh otak melalui kortikal dan subkortikal termasuk jalur kolosal dan thalamokortikal. dari manakah debit abnormal daerah itu berasal apa yang diketahui asal nya sebagai fokus epilepsi. Rekaman EEG dilakukan selama salah satu

pelepasan abnormal ini dapat menunjukkan berbagai tanda atipikal, tergantung pada area otak mana yang terlibat, perkembangannya dan bagaimana area pemakaian memproyeksikan ke korteks superfisial.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari kejang akan tergantung pada lokasi fokus dan jalur yang terlibat dalam penyebarannya. Skema klasifikasi kejang internasional berdasarkan gambaran klinis kejang yang dikombinasikan dengan data EEG banyak digunakan untuk menggambarkan kejang. Ini membagi kejang menjadi dua kelompok utama sesuai dengan area otak tempat keluarnya cairan abnormal. Jika melibatkan aktivasi awal kedua belahan otak secara bersamaan, kejang disebut 'umum'. Jika pelepasan dimulai di area otak yang terlokalisasi, kejang disebut 'parsial' atau 'fokal'.

Kejang umum mengakibatkan penurunan kesadaran sejak awal. Ada berbagai jenis kejang umum. Kejang tonik klonik Sering disebut serangan 'grand mal', ini adalah yang paling umum dari semua serangan epilepsi. Tanpa peringatan, pasien tiba-tiba menjadi kaku, jatuh dan kejang, dengan sesak napas dan air liur. Sianosis, inkontinensia, dan menggigit lidah dapat terjadi. Kejang berhenti setelah beberapa menit dan mungkin sering diikuti dengan periode mengantuk, kebingungan, sakit kepala dan tidur.

Serangan absen Sering disebut 'petit mal', ini adalah bentuk kejang umum yang jauh lebih jarang. Mereka terjadi hampir secara eksklusif di masa kanak-kanak dan remaja awal. Anak itu menjadi kosong dan menatap; kelopak mata berkedip dan kepala terkulai dapat terjadi. Serangan hanya berlangsung beberapa detik dan seringkali tidak dikenali bahkan oleh anak yang mengalaminya.

Kejang mioklonik Ini adalah sentakan tiba-tiba, sangat singkat seperti syok, yang mungkin melibatkan seluruh tubuh, atau lengan atau kepala. Mereka biasanya terjadi di pagi hari, tak lama setelah bangun tidur. Mereka kadang-kadang dapat menyebabkan orang

jatuh, tetapi pemulihan segera terjadi. Perlu dicatat bahwa ada bentuk sentakan mioklonik non-epilepsi yang terjadi pada berbagai penyakit saraf lainnya dan juga dapat terjadi pada orang sehat, terutama saat mereka baru akan tidur.

Kejang atonik Ini terdiri dari hilangnya tonus otot secara tiba-tiba, menyebabkan orang tersebut jatuh ke tanah. Pemulihan sesudahnya cepat. Mereka jarang terjadi, terhitung kurang dari 1% dari serangan epilepsi yang terlihat pada populasi umum, tetapi lebih sering terjadi pada pasien dengan epilepsi berat yang dimulai pada masa bayi.

Kejang parsial atau fokal kejang parsial sederhana Pada kejang ini, sekret tetap terlokalisir dan kesadaran terjaga sepenuhnya. Serangan parsial sederhana sendiri jarang terjadi dan biasanya berkembang menjadi bentuk kejang parsial lainnya. Apa yang sebenarnya terjadi selama kejang parsial sederhana bergantung pada area pelepasan dan dapat sangat bervariasi dari orang ke orang tetapi akan selalu distereotipkan pada satu orang. Sentakan lokal pada tungkai atau wajah, kekakuan atau kedutan pada salah satu bagian tubuh, mati rasa atau sensasi abnormal adalah contoh dari apa yang mungkin terjadi selama kejang parsial sederhana. Jika kejang berlanjut dengan gangguan kesadaran, ini disebut kejang parsial kompleks. Jika berkembang lebih jauh dan kejang kejang terjadi, maka disebut kejang parsial dengan generalisasi sekunder. Dalam serangan yang berlanjut, bagian awal kejang, di mana kesadaran dipertahankan, dapat bermanifestasi sebagai sensasi atau perasaan abnormal dan disebut aura atau peringatan. Kejang parsial kompleks Orang tersebut mungkin menunjukkan perilaku yang berubah atau 'otomatis': mencabut pakaiannya, mengutak-atik berbagai objek dan bertindak dengan cara yang membingungkan. Gerakan memukul atau mengunyah bibir, meringis, membuka baju, melakukan aktivitas tanpa tujuan, dan berkeliaran dalam keadaan mabuk dapat terjadi sendiri atau dalam kombinasi yang berbeda selama kejang parsial kompleks. Sebagian besar kejang ini berasal dari lobus frontal atau temporal otak dan terkadang dapat

berkembang menjadi kejang umum sekunder. Kejang umum sekunder ini adalah kejang parsial, baik sederhana maupun kompleks, di mana sekret menyebar ke seluruh otak. Orang tersebut mungkin memiliki peringatan, tetapi tidak selalu demikian. Penyebaran discharge dapat terjadi begitu cepat sehingga tidak ada fitur onset lokal yang terlihat oleh orang atau pengamat, dan hanya EEG yang dapat menunjukkan sifat parsial kejang. Keterlibatan seluruh otak menyebabkan serangan kejang dengan karakteristik yang sama dengan kejang tonik klonik umum. Ada usulan terbaru untuk merevisi konsep, terminologi dan pendekatan untuk mengklasifikasikan kejang dan bentuk epilepsi (Berg et al., 2010). Dalam proposal ini, yang disebut kelas alami, misalnya, penyebab spesifik yang mendasari, usia saat onset, jenis kejang terkait; atau pengelompokan pragmatis, misalnya, ensefalopati epilepsi, sindrom elektroklinis yang sembuh sendiri, berfungsi sebagai dasar klasifikasi.

2.2.2 Diagnosis

Mendiagnosis epilepsi bisa sulit karena pertama-tama perlu untuk menunjukkan kecenderungan serangan epilepsi berulang. Satu ciri yang membedakan epilepsi dari semua kondisi lain adalah ketidakpastian dan sifatnya yang sementara. Diagnosis epilepsi bersifat klinis dan tergantung pada laporan yang dapat dipercaya tentang apa yang terjadi selama serangan, jika mungkin baik dari pasien maupun dari saksi mata. Investigasi dapat membantu dan EEG biasanya salah satunya. Investigasi ini, bagaimanapun, tidak dapat secara meyakinkan mengkonfirmasi atau menyangkal diagnosis epilepsi. Ada kondisi lain yang dapat menyebabkan gangguan atau kehilangan kesadaran dan dapat salah didiagnosis sebagai epilepsi; ini termasuk sinkop, serangan menahan napas, serangan iskemik transien, serangan psikogenik, dll. Selain itu, orang mungkin mengalami kejang gejala akut atau kejang yang dipicu sebagai akibat dari masalah lain seperti asupan

obat, disfungsi metabolisme, infeksi, trauma kepala atau lampu berkedip (kejang fotosensitif). Kondisi ini harus dikesampingkan dengan jelas sebelum diagnosis epilepsi dibuat. Epilepsi hanya dapat didiagnosis ketika kejang terjadi secara spontan dan berulang. Diagnosis harus akurat karena label 'menderita epilepsi' membawa stigma sosial yang memiliki implikasi luar biasa bagi orang tersebut.

EEG seringkali merupakan satu-satunya pemeriksaan yang diperlukan, khususnya pada epilepsi umum, dan bertujuan untuk merekam pelepasan neuronal yang abnormal. Namun, EEG memiliki keterbatasan yang harus dipahami dengan jelas. Hingga 5% orang tanpa epilepsi mungkin memiliki kelainan non-spesifik dalam rekaman EEG mereka, sementara hingga 40% orang dengan epilepsi mungkin memiliki rekaman EEG normal di antara kejang.

Karena itu, diagnosis epilepsi harus sangat didukung oleh riwayat serangan epilepsi yang bonafide. Namun demikian, EEG sangat berharga dalam mengklasifikasikan kejang. Kesempatan merekam pelepasan kejang yang sebenarnya selama EEG rutin, yang biasanya memakan waktu 20-30 menit, sedikit dan karena ini, pemantauan EEG rawat jalan dan telemetri video EEG kadang-kadang diperlukan. Ambulatory EEG memungkinkan perekaman dalam keadaan sehari-hari menggunakan perekam kaset kecil. Video-telemetri EEG berguna dalam penilaian kasus-kasus sulit, terutama jika pembedahan dipertimbangkan. Orang tersebut biasanya dirawat di rumah sakit dan tetap di bawah pengawasan terus menerus. Ini hanya membantu dalam beberapa kasus, dan paling cocok untuk orang yang sering mengalami kejang. Neuroimaging dengan magnetic resonance imaging (MRI) adalah investigasi yang paling berharga ketika dicurigai adanya kelainan struktural seperti stroke, tumor, kelainan bawaan atau hidrokepalus. MRI harus dilakukan pada siapa saja yang mengalami kejang parsial atau di mana lesi struktural pada otak mungkin bertanggung jawab atas kejang.

2.2.3 Penatalaksanaan epilepsi dan antikejang

Pengobatan Institut Nasional untuk Kesehatan dan Keunggulan Klinis (National Institute for Health and Excellence Clinical, 2004b) mengeluarkan panduan tentang diagnosis dan pengobatan epilepsi pada orang dewasa dan anak-anak dalam perawatan primer dan sekunder. Panduan tersebut mencakup isu-isu seperti kapan seseorang dengan epilepsi harus dirujuk ke pusat spesialis, pertimbangan khusus mengenai perawatan dan pengobatan wanita dengan epilepsi dan pengelolaan orang dengan ketidakmampuan belajar

Hal-hal penting tentang diagnosis dan penatalaksanaan epilepsi (National Institute for Health and Excellence Clinical, 2004b)

- Diagnosis harus segera dibuat oleh spesialis yang berkepentingan dengan epilepsi
- EEG digunakan untuk mendukung diagnosis
- Mri digunakan pada orang yang mengembangkan epilepsi saat dewasa, yang diduga memiliki onset fokal, atau yang kejangnya menetap
- jenis kejang dan sindrom epilepsi, etiologi dan komorbiditas harus ditentukan
- memulai pengobatan yang sesuai yang direkomendasikan oleh spesialis
- Pengobatan individual sesuai dengan jenis kejang, sindrom epilepsi, pengobatan bersama dan komorbiditas, gaya hidup individu dan preferensi pribadi
- Individu dengan epilepsi, dan keluarga dan/atau pengasuh mereka, untuk berpartisipasi dalam semua keputusan tentang perawatan, dengan mempertimbangkan kebutuhan khusus
- rencana perawatan komprehensif yang harus dipatuhi

- penyediaan informasi komprehensif tentang semua aspek kondisi
- reguler tinjauan terstruktur setidaknya setahun sekali
- pasien dirujuk kembali ke perawatan sekunder atau tersier jika:
 - epilepsi tidak terkontrol secara adekuat
 - dipertimbangkan hamil atau tidak hamil
 - dipertimbangkan penarikan obat antiepilepsi
- MRI, pencitraan resonansi magnetik; EEG, elektro ensefalogram.

2.2.4 Prinsip umum pengobatan

Terapi bertujuan untuk mengendalikan kejang menggunakan satu obat, dengan dosis serendah mungkin yang menimbulkan efek samping sesedikit mungkin. AED yang sudah mapan, carbamazepine, ethosuximide dan sodium valproate, masih merupakan bagian penting dari armamentarium antiepilepsi. Acetazolamide, clobazam, clonazepam, phenol barbital phenytoin dan primidone juga masih digunakan.

Dalam dua dekade terakhir, AED baru seperti vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam, pregabalin, zonisamide, lacosamide dan eslicarbazepine acetate telah diperkenalkan. Pilihan obat sangat tergantung pada jenis kejang, sehingga diagnosis dan klasifikasi yang tepat sangat penting. Tabel 2.1 mencantumkan indikasi utama untuk AED yang lebih umum digunakan, dan Tabel 2.2 merangkum penggunaan klinis AED yang lebih baru.

Tabel 2.1 Obat antiepilepsi untuk berbagai jenis kejang

Jenis kejang	Pengobatan lini pertama	Pengobatan lini kedua
Kejang parsial	carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine Levetiracetam	Topiramate Valproate Clobazam Zonisamide pregabalin phenytoin Gabapentin Lacosamide eslicarbazepine
Kejang umum -Tonik klonik	Sodium Valproat	Lamotrigine
-Tonik	Karbamazepin	Clobazam
-Klonik	Lamotrigin	phenobarbital
-Absense	Ethosuximide Sodium valproate	Clonazepam natrium Lamotrigin
Atypical absences	sodium valproate	
- Atonik/Lemah	clonazepam clobazam	Lamotrigine carbamazepine phenytoin Acetazolamide Topiramate

Myoclonic	sodium valproate clonazepam	Levetiracetam Acetazolamide Topiramate
------------------	-----------------------------------	--

Sumber ;(A Sabers, 2000).

Mengubah rejimen obat

Jika dosis maksimal obat yang dapat ditoleransi tidak mengendalikan kejang, atau jika efek samping berkembang, obat pertama dapat diganti dengan AED lini pertama lainnya. Untuk melakukan ini, obat kedua harus ditambahkan secara bertahap ke yang pertama. Setelah dosis yang baik dari obat baru ditetapkan, obat pertama harus ditarik perlahan.

Penarikan obat AED tidak boleh ditarik secara tiba-tiba. Dengan barbiturat dan benzodiazepin, khususnya, kejang rebound dapat terjadi. Penarikan AED individu harus dilakukan secara perlahan bertahap untuk menghindari pungen dapan kejang penarikan (misalnya lebih dari 2-3 bulan). Risiko ini sangat besar dengan barbiturat, misalnya fenobarbital dan primidon, dan benzodiazepin, misalnya klobazam dan klonazepam. Jika suatu obat perlu ditarik dengan cepat, misalnya jika ada efek samping yang mengancam jiwa, maka diazepam atau benzodiazepin lain dapat digunakan untuk menutupi fase penarikan.

Contoh rejimen penarikan diberikan di bawah ini.

- **Karbamazepin**

100–200 mg setiap 2 minggu (sebagai bagian dari penggantian obat)

100–200 mg setiap 4 minggu (penarikan total)

- **Fenobarbital**

15–30 mg setiap 2 minggu (sebagai bagian dari penggantian obat)

15–30 mg setiap 4 minggu (penarikan total)

- **Fenitoin**
mg setiap 2 minggu (sebagai bagian dari penggantian obat) 50 mg setiap 4 minggu (penarikan total)
- **Sodium valproate**
200–400 mg setiap 2 minggu (sebagai bagian dari penggantian obat)
200– 400 mg setiap 4 minggu (penarikan total)
- **Ethosuximide**
125–250 mg setiap 2 minggu (sebagai bagian dari penggantian obat)
125–250 mg setiap 4 minggu (penarikan total)

Variasi rejimen di atas dapat digunakan pada keadaan yang berbeda. Orang harus dipantau secara ketat untuk setiap perubahan frekuensi kejang. Laju penarikan mungkin lebih lambat jika orang tersebut berada dalam batas yang lebih tinggi dari kisaran dosis yang dikutip. Laju penarikan mungkin lebih cepat jika orang tersebut adalah pasien rawat inap.

Kapan melakukan perubahan dosis

Beberapa AED memiliki waktu paruh yang panjang dan oleh karena itu mungkin membutuhkan waktu, biasanya lima waktu paruh, sebelum perubahan dosis menghasilkan tingkat darah yang stabil. Misalnya, fenobarbital memiliki waktu paruh hingga 6 hari dan akan memakan waktu lebih dari 4 minggu untuk menghasilkan kadar darah yang stabil. Untuk alasan ini penilaian keefektifan perubahan dosis harus dilakukan beberapa minggu setelah perubahan dosis dibuat dan diinformasikan dengan pengetahuan tentang waktu paruh obat.

AeD yang lebih baru

AED yang lebih baru umumnya digunakan sebagai obat lini kedua ketika pengobatan dengan obat lini pertama yang sudah ada gagal.

Pengecualian untuk ini adalah lamotrigin, levetiracetam, topiramate dan oxcarbazepine, yang memiliki indikasi untuk penggunaan lini pertama di Inggris. Lamotrigine dianggap sebagai pilihan lini pertama pada wanita dengan potensi melahirkan anak yang memiliki epilepsi umum idiopatik karena profil teratogenik natrium valproat, selain itu obat lini pertama untuk indikasi ini. Oxcarbazepine memiliki indikasi yang sama dengan carbamazepine, meskipun yang terakhir mungkin lebih hemat biaya. Tidak ada bukti bahwa AED yang lebih baru lebih efektif daripada obat-obatan yang sudah ada, meskipun dapat dikatakan bahwa mereka dapat ditoleransi dengan lebih baik. **Profil efek samping kronis** dari AED baru belum sepenuhnya ditetapkan dan ini adalah alasan utama mengapa penggunaan harus dicadangkan untuk kasus-kasus di mana manfaat melebihi risiko. Panduan telah dikeluarkan yang mencakup penggunaan AED terbaru pada orang dewasa (National Institute for Health and Excellence Clinical, 2004a):

Tabel 2.2 Ringkasan agen antiepilepsi yang lebih baru

Obat anti epilepsi	Penggunaan klinis	Bentuk sediaan	Profil efek samping
Lamotrigin	Monoterapi dan pengobatan tambahan untuk kejang parsial, kejang toniklonik umum primer dan sekunder, sindrom Lennox Gas taut	-tablet 25,50,100, 200 mg -tablet dispersible 5,25,100 mg	Pusing, sakit kepala, dislopi, ataksia, mual, mengantuk, muntah, ruam. Jarang: sindrom Stevens-Johnson, hematologis

Vigabatrin	Pengobatan tambahan kejang parsial dengan atau tanpa generalisasi sekunder, monoterapi untuk sindrom West	Tablets: 500mg powder: 500mg/sachet mg/sachet Tablets: 500 mg powder: 500 mg/sachet	kelelahan, mengantuk, pusing, defek bidang visual nistagmus, penglihatan abnormal, agitasi, amnesia, depresi, psikosis, peningkatan berat badan, kejang penarikan
Gabapentin	Epilepsi parsial, dengan tanpa lini kedua, Nyeri neuropatik	Tablet; 10,50,100mg Capsul; 600,800mg	Samnolense, pusing, ataxia,tremor, hilang nafsu makan, muntah ,peningkatan berat badan
Tiagabin	Epilepsi parsial, dengan tanpa lini kedua,	Tablet ; 5,10,15 mg	Pusing, kelemahan, gugup,tremor, diare, depresi, penurunan berat badan
Topiramate	Epilepsi parsial, dengan tanpa lini kedua,	Tablet 25, 50,100 200 mg Sprinkle	Pusing, berpikir tidak normal,samnolense, ataxia,

	Kejang tonik klonik Sindrom lennox gastaut	Capsul ; 15, 25 mg	kelelahan, gangguan konsentrasi
Zonisamide	Parsial epilepsi dengan atau tanpa generasi kedua	Capsul 15,25,50 mg	Samnolense, hilang nafsu makan,pusing, mual, muntah, iritabilitas, depressi
lakosamide	Parsial epilepsi dengan atau tanpa generasi kedua	Tablet 50 ,100 150, 200mg Sirup 15mg/ml	Pusing, sakit kepala, nistagmus, dislopi, depressi, tremor

Sumber;(French *et al.*, 2004).

AED yang lebih baru

AED yang lebih baru umumnya digunakan sebagai obat lini kedua ketika pengobatan dengan obat lini pertama yang sudah ada gagal. Pengecualian untuk ini adalah lamotrigin, levetiracetam, topiramate dan oxcarbazepine, yang memiliki indikasi untuk penggunaan lini pertama di Inggris. Lamotrigine dianggap sebagai pilihan lini pertama pada wanita dengan potensi melahirkan anak yang memiliki epilepsi umum idiopatik karena profil teratogenik natrium valproat, selain itu obat lini pertama untuk indikasi ini. Oxcarbazepine memiliki indikasi yang sama dengan carbamazepine, meskipun yang terakhir mungkin lebih hemat biaya. Tidak ada bukti bahwa AED yang lebih baru lebih efektif daripada obat-obatan yang sudah ada, meskipun dapat dikatakan bahwa mereka dapat ditoleransi dengan lebih baik. Profil efek samping kronis

dari AED baru belum sepenuhnya ditetapkan dan ini adalah alasan utama mengapa penggunaan harus dicadangkan untuk kasus-kasus di mana manfaat melebihi risiko.

Panduan telah dikeluarkan yang mencakup penggunaan AED terbaru pada orang dewasa (National Institute for Health and Excellence Clinical, 2004a):

- Obat yang lebih baru, misalnya lamotrigin, oxcarbazepine dan topiramate, cocok untuk jenis epilepsi yang akan diobati dapat digunakan pada pasien di mana obat yang lebih tua, misalnya sodium valproate atau carbamazepine, tidak memberikan kontrol klinis yang efektif atau menyebabkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi.
- Gabapentin, levetiracetam, tiagabine dan vigabatrin umumnya digunakan dalam kombinasi dengan obat lain.
- Obat yang lebih baru dapat digunakan jika obat lama tidak cocok untuk orang tersebut, misalnya penyakit hati, atau jika efek yang tidak diinginkan tidak dapat ditoleransi.
- Tujuannya adalah untuk merawat orang hanya dengan satu AED jika memungkinkan. Panduan untuk orang dewasa ditindaklanjuti dengan saran untuk penggunaan AED yang lebih baru pada anak-anak (National Institute for Health

Nasihat ini mencerminkan yang dikeluarkan untuk orang dewasa :

- Lamotrigine, oxcarbazepine atau topiramate dapat diberikan kepada anak-anak sebagai pengobatan tunggal untuk epilepsi.

- Gabapentin, tiagabine dan vigabatrin umumnya digunakan sebagai terapi kombinasi dengan obat lain.
- Vigabatrin cocok untuk pengobatan lini pertama pada anak kecil dengan jenis kejang infantil langka yang disebut sindrom West.
- Obat baru diindikasikan jika obat lama tidak cocok, misalnya pada penyakit hati, atau jika pasien tidak dapat mentolerir efek yang tidak diinginkan.
- Anak-anak harus diobati hanya dengan satu AED jika memungkinkan. Seperangkat pedoman nasional ketiga dikeluarkan untuk diagnosis dan pengelolaan epilepsi pada orang dewasa dan anak-anak dalam perawatan primer dan sekunder (National Institute for Health and Excellence Clinical, 2004b). Sebuah laporan terbaru tentang penerapan panduan ini (Roger Walker, 2011)mengungkapkan:
- Tidak ada perubahan besar yang terlihat pada tingkat peningkatan resep untuk AED yang lebih baru.
- Penggunaan AED yang lebih baru meningkat lebih cepat daripada obat yang lebih tua.
- Lebih dari 70% pasien menerima monoterapi untuk epilepsi mereka selama periode pemantauan. Dari pasien ini, 60% menerima obat epilepsi 'lama'. Dari pasien yang baru didiagnosis, 80% menerima terapi tunggal sebagai pengobatan mereka.
- 68% orang dewasa menerima tinjauan pengobatan dalam waktu 12 bulan setelah diresepkan obat untuk epilepsi mereka.

Tindak lanjut dan pemantauan pengobatan

Pasien yang telah memulai pengobatan AED adalah penting untuk menindaklanjutinya. Alasan untuk ini pada dasarnya adalah untuk memantau kemanjuran dan efek samping dari pengobatan, dimana akan tergantung juga dengan dosis obat, tetapi juga untuk mendorong kepatuhan yang baik terhadap pengobatan. Tindak lanjut ini sangat penting pada tahap awal pengobatan, ketika dosis pemeliharaan yang efektif mungkin belum sepenuhnya ditetapkan, ketika pentingnya kepatuhan secara teratur mungkin belum disadari oleh orang tersebut, dan ketika penyesuaian psikologis terhadap pengobatan yang teratur mungkin tidak diselesaikan

Epilepsi kronis

Perawatan obat untuk orang dengan epilepsi yang sudah mapan yang tidak terkontrol meskipun upaya awal jauh lebih sulit daripada pasien yang baru didiagnosis. Prognosis lebih buruk, resistensi obat mungkin telah berkembang, dan mungkin ada masalah neurologis, psikologis atau sosial tambahan. Penilaian. Diagnosis epilepsi harus dinilai kembali sebelum menganggap kejang tidak dapat diatasi. Sebagian besar pasien mungkin salah didiagnosis. Etiologi epilepsi juga harus dipertimbangkan, dan pertanyaan tentang kondisi neurologis progresif juga harus diperhatikan. Riwayat pengobatan harus diperoleh dan catatan dibuat obat yang digunakan sebelumnya yang bermanfaat, tidak membantu atau manfaat yang tidak pasti. Pengukuran kadar serum harus diperoleh jika sesuai dan obat yang sebelumnya tidak dicoba harus diidentifikasi.

Pilihan obat dan dosis.

Perawatan harus selalu dimulai dengan satu AED yang sesuai untuk tipe kejang dan cocok untuk individu. Hanya jika upaya monoterapi gagal barulah kombinasi dua AED dapat dicoba. Pada sebagian besar pasien, tidak ada tempat untuk terapi dengan lebih dari dua obat. Pilihan obat harus dibuat sesuai dengan jenis kejang dan riwayat pengobatan sebelumnya. Obat-obatan yang membantu di masa lalu atau ditemukan manfaat yang tidak pasti, atau yang belum pernah digunakan sebelumnya, harus dicoba jika sesuai dengan jenis kejang. Penggunaan obat penenang AED harus diminimalkan jika memungkinkan.

Epilepsi yang tidak dapat diobati.

Penting untuk disadari bahwa ada batasan untuk pengobatan AED dan bahwa pada beberapa orang, meskipun dalam kelompok kecil, pengendalian kejang tidak mungkin dilakukan dengan obat yang tersedia saat ini. Dalam kasus seperti itu, tujuan terapi obat berubah, dan tujuannya adalah untuk mengurangi obat guna meminimalkan toksisitas sambil memberikan kontrol parsial. Obat penenang, misalnya barbiturat atau benzodiazepin, harus digunakan hanya jika benar-benar diperlukan. Pada orang-orang ini, perawatan bedah atau penggunaan agen antiepilepsi eksperimental dapat dipertimbangkan. Namun, hanya sejumlah kecil penderita epilepsi parsial yang cocok untuk penyembuhan

Menghentikan Pengobatan

Penarikan terapi harus dipertimbangkan pada orang yang telah bebas kejang untuk jangka waktu yang cukup lama. Namun, tidak ada kasus individu, keamanan penarikan obat dapat dijamin, dan risiko kambuh pada penarikan obat pada orang yang telah bebas kejang selama lebih dari 2 tahun adalah sekitar 40%. Semakin lama orang tersebut bebas dari kejang, semakin rendah risiko kambuhnya kejang saat obat dihentikan. Jika seseorang memiliki ketidakmampuan belajar, kejang parsial atau epilepsi simtomatik, tanda-tanda neurologis atau bukti kerusakan serebral lainnya, risiko ini jauh lebih tinggi dan dalam kasus seperti itu mungkin lebih baik melanjutkan pengobatan tanpa batas waktu. Penarikan obat harus dilakukan sangat lambat dalam penurunan bertahap, dan hanya satu obat pada satu waktu yang harus ditarik. Risiko penarikan obat harus dijelaskan dengan jelas kepada orang tersebut, dan kemungkinan implikasi medis dan sosial diperhitungkan. Mungkin ada konsekuensi sosial atau rumah tangga yang serius jika kejang berulang, dan serangan selanjutnya mungkin sulit dikendalikan, bahkan jika rejimen AED asli ditetapkan kembali. Dalam analisis terakhir, keputusan untuk menghentikan terapi adalah keputusan individu, dan orang tersebut harus diberi tahu tentang risiko dan manfaat penarikan.

Pemantauan terapi antiepilepsi

Pemantauan obat terapeutik (TDM) melibatkan pengukuran kadar obat dalam serum dan interpretasi farmakokinetiknya. Ini merupakan komponen integral dalam manajemen orang yang memakai fenitoin dan

karbamazepin tetapi kurang bermanfaat pada orang yang menerima AED lainnya. Memang, TDM memiliki penggunaan yang sangat terbatas untuk AED baru kecuali pada orang yang sangat tidak sehat, hamil atau lanjut usia. Juga sangat berguna untuk mendokumentasikan efek samping AED dan dalam mengelola interaksi obat.

Kepatuhan juga bisa menjadi masalah pada pasien ini dan karenanya TDM mungkin berguna untuk membangun kepatuhan terhadap pengobatan. TDM diindikasikan:

- pada awal terapi
- jika kontrol kejang buruk atau perubahan tiba-tiba pada kontrol kejang terjadi
- jika toksisitas dicurigai
- jika dicurigai buruk atau ketidakpatuhan
- untuk memantau skala waktu interaksi obat
- saat perubahan Terapi AED atau membuat perubahan pada aspek lain dari rejimen obat seseorang yang mungkin berinteraksi dengan AED.

Frekuensi pelaksanaan TDM bervariasi. Pasien yang stabil mungkin memerlukan kadar serum mereka untuk diperiksa hanya sekali atau dua kali setahun. TDM dapat digunakan lebih sering pada beberapa orang, untuk satu atau lebih indikasi di atas. Sejumlah AED terbaru tidak memerlukan TDM rutin. Namun, karena sebagian besar digunakan sebagai terapi adjuvan, penting untuk menetapkan kadar dasar obat yang ada sebelum agen baru diperkenalkan. Efek klinis harus dipantau dan TDM, jika sesuai, dilakukan dengan interval 6-12 bulan.

Perkembangan dan aksi obat

AED yang lebih tua dan lebih mapan dikembangkan pada model hewan di mana obat potensial dinilai dalam hal kemampuannya untuk meningkatkan ambang kejang atau mencegah penyebaran pelepasan kejang. Hewan yang terlibat dalam tes ini tidak akan

menderita epilepsi tetapi akan mengalami kejang yang disebabkan oleh, misalnya, kejut listrik maksimal atau pentylenetetrazole subkutan. Akibatnya, relevansi model ini dengan epilepsi dapat dipertanyakan. Obat AED yang sudah ada seperti phenytoin, phenobarbital, sodium valproate, carbamazepine, ethosuximide, clonazepam dan diazepam efektif tetapi memiliki profil efek samping yang buruk, terlibat dalam banyak interaksi dan memiliki farmakokinetik kompleks. Selama 10-15 tahun terakhir, ada minat baru dalam pengembangan AED baru, berdasarkan pemahaman yang lebih baik tentang jalur rangsang dan penghambatan di otak. Mekanisme utama obat saat ini dianggap melibatkan peningkatan sistem penghambatan GABA-ergic, misalnya, benzodiazepin, barbiturat, tiagabine, vigabatrin atau penghambat saluran natrium yang bergantung pada penggunaan, misalnya, karbamazepin, oxcarbazepine, lamotrigin dan fenitoin (Gbr.2.1).

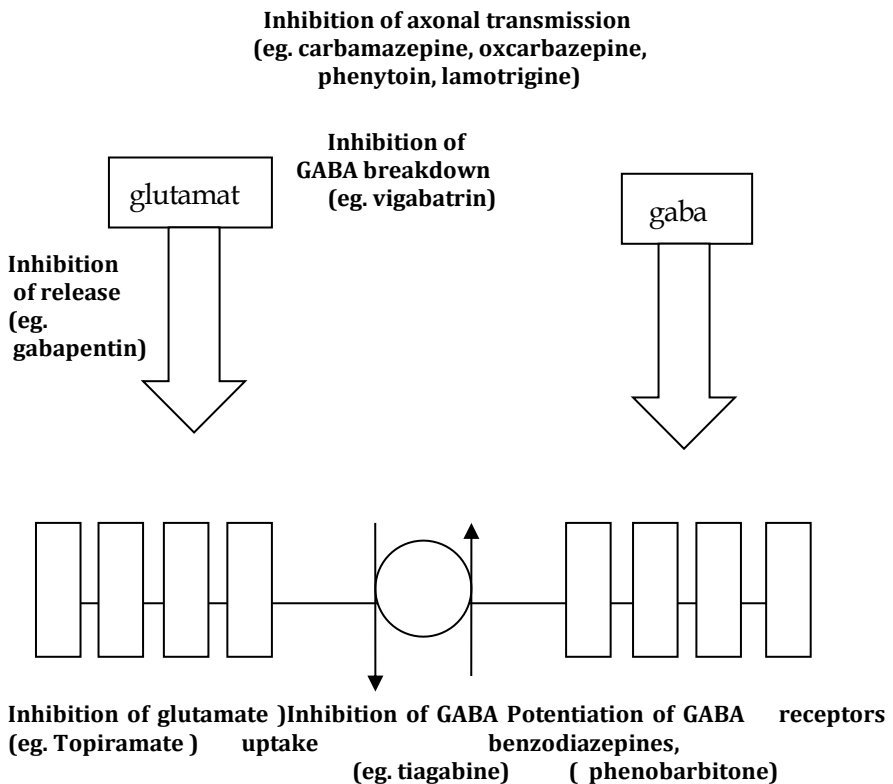
Obat baru termasuk lamotrigin, pregabalin, levetiracetam, topiramate, felbamate, lacosamide, oxcarbazepine, eslicarbazepine dan zonisamide. Tidak seperti kebanyakan agen yang lebih tua, vigabatrin, lamotrigin, levetiracetam, lacosamide, gabapentin, pregabalin dan zonisamide tidak memiliki sifat penghambat enzim atau penginduksi enzim yang signifikan secara klinis. Kontrasepsi oral dapat meningkatkan metabolisme lamotrigin dan topiramate, dan oxcarbazepine dapat menginduksi sitokrom P450 CYP3A4 yang bertanggung jawab untuk metabolisme kontrasepsi oral (A Sabers, 2000).

Profil AED

Dosis pemeliharaan untuk AED yang lebih banyak digunakan diberikan pada Tabel 2.3, sedangkan profil farmakokinetik nya disajikan pada Tabel 2.4. Interaksi obat dirangkum dalam Tabel 2.5, dan efek samping yang umum pada Tabel 2.6

a.Acetazolamide

Acetazolamide kadang-kadang digunakan sebagai AED. Ini dapat diresepkan sebagai obat lini kedua untuk sebagian besar jenis kejang, tetapi terutama untuk kejang parsial, kejang absen, dan kejang mioklonik. Penggunaan intermitennya pada kejang catamenial juga telah disarankan. Acetazolamide hanya digunakan terbatas sebagai terapi jangka panjang karena perkembangan toleransi pada sebagian besar pasien. Efek samping termasuk ruam kulit, penurunan berat badan, parestesia, kantuk dan depresi. TDM rutin tidak tersedia untuk obat ini



Gambar 2.1 Aksi Obat Antiepilepsi
(Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, 2006)

Tabel 2.3 Dosis awal dan dosis pemeliharaan obat antiepilepsi untuk dewasa

Obat antidiabetes	Dosis awal(mg)	Dosis rata-rata pemeliharaan (mg)	Dosis/hari Total mg/hari
Acetazolamide	250	500-1500	2
carbamazepine	100	600-2400	2-4
clobazam	10	10-30	1-2
clonazepam	0,5	0,5-3	1-2
ethosuximide	250	500-1500	1-2
Gabapentin	300	900-1200	3
Lacosamide	50	200-400	2
Lamotrigine	50	100-500	2
Levetiracetam	1000	2000-3000	2
Oxcarbazepine	300	900-1800	2-3
phenobarbital	60	60-180	1
Phenytoin	200-300	200-400	1-2
sodiumvalproate	500	2000-2500	1-2
Tiagabine	5	30-45	3
Vigabatrin	500	2000-4000	1-2
Zonisamide	50	300-500	2

		200-300	
--	--	---------	--

Sumber;(French et al., 2004).

b.Karbamazepin

Karbamazepin adalah obat pilihan pertama pada kejang tonik klonik dan parsial, dan mungkin bermanfaat pada semua jenis kejang lainnya kecuali kejang absen umum dan kejang mioklonik. Toleransi terhadap efek menguntungkan biasanya tidak berkembang. Efek samping dapat terjadi pada sepertiga pasien yang diobati dengan carbamazepine tetapi hanya sekitar 5% dari kejadian ini yang memerlukan penarikan obat, biasanya karena ruam kulit, gangguan gastro-intestinal atau hiponatremia. Reaksi merugikan terkait dosis termasuk ataksia, pusing, penglihatan kabur dan diplopia sering terjadi. Efek samping yang serius termasuk gagal hati dan depresi sumsum tulang sangat jarang terjadi. Carbamazepine menunjukkan autoinduksi, yaitu menginduksi metabolismenya sendiri serta menginduksi metabolisme obat lain. Oleh karena itu, harus diperkenalkan dengan dosis rendah dan ini harus terus ditingkatkan selama sebulan. Kisaran terapeutik konsentrasi serum target adalah 4–12 µcg / mL. Selain itu, sejumlah klinis penting interaksi farmakokinetik dapat terjadi, dan kehati-hatian harus dilakukan saat pemberian obat bersama . Untuk pasien yang membutuhkan dosis lebih tinggi, sediaan karbamazepin lepas lambat memiliki keuntungan yang berbeda, memungkinkan konsumsi dua kali sehari dan menghindari konsentrasi serum puncak yang tinggi. Formulasi 'kunyah' juga tersedia dan studi farmakokinetik telah menunjukkan bahwa ia bekerja dengan baik bahkan jika secara tidak sengaja tertelan utuh. Carbamazepine retard ditawarkan untuk pasien pediatrik khususnya bentuk sediaan yang mengurangi fluktuasi dari puncak ke tingkat serum dan karenanya memungkinkan rejimen dua kali sehari, yang dapat membantu kepatuhan.

c.Clobazam

Clobazam adalah 1,5-benzodiazepine yang dikatakan kurang sedatif dibandingkan obat 1,4-benzodiazepine seperti clonazepam dan diazepam. Meskipun perkembangan toleransi umum terjadi, clobazam digunakan sebagai terapi tambahan untuk pasien

Tabel 2.4 Farmakokinetika Obat antiepilepsi

OBAT	ABSORPSI			Ikatan protein (%ikatan)
	F (%)	Tpeak(h)	Vd(L/kg)	
Phenytoin	85-95	4-7	0.5-0.7	90-95
Primidone	90-100	1-3	0.4-1.1	20-30
sodiumvalproate	100	0.5-1.0	0.1-0.5	88-92
Vigabatrin	60-80	2	0.6-1.0	0
Zonisamide	100	2-4	1.1-1.7	40
F, bioavailability; Tpuncak, waktu puncak; Vd, volume distribusi				

Sumber ;(French et al., 2004).

Tabel 2.4 Farmakokinetika Obat antiepilepsi

OBAT	ELIMINASI		
	T½ (h)	Ekresi ginjal	Metabolit aktif

		(%)	
Phenytoin	9-40 (non-linear kinetics)	5	tidak
Primidone	3-19	40	ya
Sodiumvalproate	7-17	5	tidak
Vigabatrin	5-7	100	tidak
Zonisamide	52-69	30	ya

Sumber ;(French et al., 2004).

Tabel 2.5 Contoh Interaksi Obat Yang Melibatkan Antiepilepsi

Efek obat	Efek Pada kadar serum	Obat yang terlibat	Kemungkinan mekanisme
carbamazepin	Meningkat	Valproatesodium cimetidine Dextropropoxyphene erythromycin isoniazid Troleandomyci danazol	Menghambat Enzim
	menurun	penitoin,phenobarbital	Merangsang enzim
ethosuximide	Meningkat	Valproate sodium	Menghambat enzim
	menurun	carbamazepine	Merangsang enzim

Lamotrigine	Meningkat menurun	Valproat sodium Penitoin, carbamazepine	Menghambat enzim Merangaang enzim
Phenobarbital	Meningkat menurun	Valproad sodium rifampisin	Menghambat enzim Merangsang enzim
phenytoin	Meningkat menurun	Valproatesodiuchloramph enicol isoniazid Disulfiram Fluconazole Flu vaccine Amiodarone fluoxetine phenobarbital rifampicin carbamazepine Furosemide Acetazolamide	Menghambat enzim Mekanisme tidak jelas Merangsang enzim
sodiumvalproa te	Meningkat	salisilat	Pemindahan daripengikatan protein dan ke mung kinan peng hambatan enzim
Topiramate	menurun	phenytoin,carbamazepine penginduksi enzim potensial	Merangsang enzim Merangsang enzim

Zonisamide	menurun	phenytoin, carbamazepine penobarbital , primidon	Merangsang enzim
------------	---------	---	------------------

Sumber ;(French et al., 2004).

Tabel 2.6 Profil Efek Samping Antiepilepsi

Nama Obat	Sesuai dosis	Tidak sesuai dosis (idiosinkrasi)
carbamazepine	Diplopia, mengantuk, sakit kepala, mual, muntah, orofacial, diskinesia, aritmia	Fotosensitifitas, steven johson sindrom, agranulositosis, anemia aplastik, hepatotoksitas
clonazepam	Kelelahan, mengantuk, ataksia	ruam, trombositopenia
ethosuximide	Mual, muntah, kelelahan, sakit kepala, kelesuan	ruam, eritema multiforme, sindrom stevens-Johnson
Gabapentin	Mengantuk, diplopia, ataksia, sakit kepala	Tidak ada laporan
Lacosamide	Mual, muntah, pusing, sakit kepala, mengantuk, depresi, penglihatan ganda, gangguan memori, gangguan koordinasi, tremor, kelelahan , kele	Tidak ada laporan

	mahan otot ,gatal.	
Lamotrigine	sakit kepala, mengantuk, diplopia, ataksia	Gagal hati, koagulasi intravaskular diseminata
Levetiracetam	Pusing, mengantuk, lekas marah, masalah perilaku, insomnia, tidak stabil, tremor, sakit kepala, mual	Tidak dilaporkan
Oxcarbazepine	Diplopia (penglihatan ganda), ataksia (tidak stabil), sakit kepala, mual, kebingungan dan muntah, ruam kulit	ruam kulit
phenobarbital	Kelelahan, lesu, depresi, ingatan buruk, impotensi	Ruam makulopapular, eksfoliasi, hepatotoksisitas hipokalsemia, osteomalasia, defisiensi folat
phenytoin	ataksia, nistagmus, mengantuk, hiperplasia gingiva, hirsutisme, diplopia, asteriksis, diskinesia orofasial, defisiensi folat	Diskrasia darah, ruam, kontraktur Dupuytren, hepatotoksisitas
sodium valproate	Dispepsia, mual, muntah, rambut rontok, anoreksia, mengantuk	Pankreatitis akut, anemia aplastik, trombositopenia, hepatotoksisitas

Tigabine		Pusing, kelelahan , gugup, tremor, ke sulitankonsentrasi, depresi suasana hati, agitasi
Topiramate	Pusing, mengantuk, gugup, lelah, penu runan berat badan	Tidak dilaporkan
Vigabatrin	Mengantuk, pusing, penambahan berat badan	Gangguan peri laku, psikosis berat
Zonisamide	Ataksia, pusing, somnolen, hiper sensitivitas,anoreksia,	penurunan berat badan, ruam, masalah gastro-intestinal

Sumber ;(French et al., 2004).

dengan kejang parsial atau umum yang terbukti tidak responsif terhadap obat antiepilepsi lainnya. Penggunaan intermitennya pada epilepsi catamenial juga telah disarankan. Clobazam dapat menghasilkan sedasi yang lebih sedikit daripada benzodiazepin lainnya, tetapi efek sampingnya serupa, termasuk pusing, gangguan perilaku, dan mulut kering. Penarikan mungkin sulit.

d.Clonazepam

1,4-benzodiazepine, adalah obat lini kedua untuk kejang umum tonik klonik, absen, kejang mioklonik dan sebagai terapi tambahan untuk kejang parsial tetapi, seperticlobazam, keefektifan sering berkurang seiring waktu seiring berkembangnya toleransi. Klonazepam parenteral berguna dalam status epileptikus. Ini memiliki profil efek samping yang mirip dengan clobazam, tetapi mungkin lebih menenangkan.

e.Diazepam

Diazepam digunakan terutama dalam pengobatan status epileptikus, secara intravena atau dalam manajemen akut kejang demam sebagai larutan rektal. Penyerapan dari supositoria atau setelah injeksi intramuskular lambat dan tidak menentu. Solusi rektal juga dapat berguna dalam status epileptikus jika tidak memungkinkan untuk memberikan obat secara intravena.

f.Eslicarbazepine acetate

Eslicarbazepine acetate adalah obat yang mirip dengan oxcarbazepine dan dilisensikan sebagai pengobatan lini kedua untuk kejang parsial. Seperti halnya oxcarbazepine, cara kerjanya diperkirakan dengan berinteraksi dengan saluran natrium tegangan-gated. Saat ini hanya tersedia dalam tablet 800 mg. Ini memiliki waktu paruh yang panjang dan dapat digunakan sekali sehari. Profil farmakokinetik dan efek sampingnya jugamirip dengan oxcarbazepine.

g.Ethosuximide

Ethosuximide adalah obat pilihan pertama untuk kejang absen umum, dan tidak memiliki efek yang berguna terhadap jenis kejang lainnya. Toleransi sepertinya tidak menjadi masalah. Efek samping yang paling sering ditemui adalah gejala gastro-intestinal, yang sering terjadi pada awal terapi. Gangguan perilaku, anoreksia, kelelahan, gangguan tidur, dan sakit kepala juga dapat terjadi. Kisaran terapeutik yang biasa dikutip adalah 40-100 mcg/mL, tetapi beberapa pasien mungkin memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi, terkadang setinggi 150 mcg/mL. Penyerapan ethosuksimida selesai, bioavailabilitas sirup dan formulasi kapsul setara. Peningkatan dosis harian dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum rata-rata yang lebih tinggi secara tidak proporsional; oleh karena itu, pemantauan yang cermat diindikasikan pada dosis tinggi.

h. Felbamate

Felbamate dapat digunakan sebagai obat pilihan terakhir pada orang dengan epilepsi keras. Ini dilisensikan di AS dan sebagian besar negara Uni Eropa tetapi tidak di Inggris. Mekanisme kerjanya tidak diketahui. Dosis yang biasa adalah antara 1200 dan 3600 mg/hari. Felbamate menunjukkan interaksi farmakokinetik yang signifikan dengan fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat. Efek samping felbamate termasuk diplopia, insomnia, pusing, sakit kepala, ataksia, anoreksia, mual dan muntah. Masalah pembatas utama adalah potensinya untuk menyebabkan anemia aplastik dan gagal hati, mempengaruhi hingga 1 dari 4000 pasien yang terpajan obat ini. Oleh karena itu, tampaknya bijaksana untuk membatasi penggunaan pada pusat-pusat spesialis dan kasus-kasus berat yang sulit ditangani.

i. Gabapentin

Gabapentin kadang-kadang digunakan sebagai pengobatan lini kedua untuk kejang parsial. Meskipun awalnya dikembangkan sebagai AED, penggunaan utamanya saat ini adalah untuk pengobatan nyeri neuropatik. Mengingat profil farmakokinetiknya, dosis tiga kali sehari harus digunakan. Sampai saat ini, tidak ada interaksi yang signifikan secara klinis dengan AED lain, atau obat lain, yang telah dilaporkan. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah mengantuk, pusing, diplopia, ataksia, dan sakit kepala.

j. Lacosamide

Lacosamide, asam amino yang difungsikan, adalah obat lini kedua untuk epilepsi parsial pada pasien di atas usia 16 tahun. Mode tindakan diduga tidak dibagikan dengan AED lain yang tersedia saat ini. Dikatakan untuk meningkatkan inaktivasi lambat saluran natrium dan untuk memodulasi collapsing response mediator protein-2 (CRMP-2), meskipun tidak diketahui bagaimana ini berkontribusi pada aksi antiepilepsinya. Dosis yang dianjurkan

adalah antara 200 dan 400 mg/hari dibagi dalam dua dosis. Ini harus dimulai dengan 50-100 mg/hari dan meningkat 50 mg/hari setiap 1 atau 2 minggu. Tidak ada interaksi obat-obat yang diketahui. Efek samping yang paling umum adalah pusing, sakit kepala, mual dan diplopia. Belum ada efek samping istimewa yang dikaitkan dengan obat ini. Obat harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat masalah konduksi jantung karena diketahui dapat meningkatkan interval PR pada beberapa pasien.

k.Lamotrigine

Lamotrigine dapat digunakan sebagai obat lini pertama pada pasien dengan kejang parsial, dengan atau tanpa generalisasi sekunder, dan pada kejang tonik klonik. Dosis awal yang dianjurkan adalah 50 mg bila digunakan sebagai monoterapi, dan 25 mg bila digunakan sebagai terapi tambahan; dosis terakhir diberikan pada hari alternatif pada pasien yang menerima sodium valproate bersamaan dan setiap hari pada pasien yang menerima AED lain, dengan dosis maksimum yang dianjurkan 400 mg/hari dalam dua dosis terbagi. Ini harus dititrasi secara perlahan karena titrasi yang terlalu cepat dapat dikaitkan dengan peningkatan insidensi ruam kulit. Lamotrigine tampaknya tidak berinteraksi dengan AED lain yang diberikan secara bersamaan. Namun, penginduksi enzim hati meningkatkan metabolisme lamotrigin, mengurangi waktu paruhnya. Oleh karena itu, dosis lamotrigin yang lebih tinggi perlu diberikan jika digunakan bersamaan dengan penginduksi enzim seperti fenitoin dan karba mazepin. Inhibitor enzim hati seperti natrium valproat memblokir metabolisme lamotrigin dan pengurangan dosis lamotrigin perlu digunakan jika kedua obat diberikan dalam kombinasi. Sakit kepala, mengantuk, ataksia dan diplopia, biasanya bersifat sementara, adalah efek samping akut yang paling sering dilaporkan, terutama selama peningkatan dosis. Ruam kulit adalah efek samping idiosinkratik yang paling umum dari lamotrigin dan mempengaruhi hingga 3% pasien.

l. Levetiracetam

Levetiracetam diindikasikan untuk pengobatan epilepsi parsial refraktori. Uji coba terkontrol plasebo pada epilepsi parsial refraktori telah menunjukkan pengurangan kejang 50% pada hingga 40% pasien. Dalam uji coba ini, 8% peserta menjadi bebas kejang dibandingkan dengan tidak ada yang menggunakan plasebo. Dosis biasa adalah antara 1500 dan 3000 mg sehari. Biasanya dimulai dengan 500 mg sehari dan dosis dititrasi ke atas secara bertahap 500 mg setiap 1 atau 2 minggu. Ini ditoleransi dengan baik dan efek samping sistem saraf pusat yang paling sering adalah pusing, lekas marah, astenia, dan mengantuk. Belum ada efek samping istimewa yang dilaporkan.

m. Oxcarbazepine

Oxcarbazepine adalah analog dari carbamazepine. Ini adalah pro-obat tidak aktif yang diubah di hati menjadi metabolit 10-hidroksi aktif dan melewati 10,11-epoksida, metabolit primer karbamazepin. Dosis yang biasa adalah antara 900 dan 2400 mg/hari. Spektrum kemanjuran dan efek samping secara luas sebanding dengan karbamazepin. Keuntungan utama oxcarbazepine dibandingkan carbamazepine adalah kurangnya induksi enzim hati, dengan konsekuensi bahwa tidak ada auto-induksi metabolisme obat dan interaksi farmakokinetik yang lebih sedikit. Selain itu, dua pertiga pasien yang alergi terhadap carbamazepine dapat mentolerir oxcarbazepine.

n. Fenobarbital

Fenobarbital, sebuah barbiturat, dapat digunakan untuk pengobatan kejang tonik klonik, tonik dan parsial. Ini juga dapat digunakan pada jenis kejang lainnya. Khasiat antiepilepsinya mirip dengan fenitoin atau karbamazepin. Efek samping pada fungsi kognitif, kecenderungan untuk menghasilkan toleransi dan risiko eksaserbasi kejang yang serius saat putus obat menjadikannya pilihan yang tidak menarik, dan harus digunakan hanya sebagai

upaya terakhir. Selain efek kognitif, barbiturat dapat menyebabkan ruam kulit, ataksia, defisiensi folat, osteomalasia, gangguan perilaku (terutama pada anak-anak) dan peningkatan risiko gangguan jaringan ikat seperti kontraktur Dupuytren dan bahu beku. Fenobarbital adalah penginduksi enzim yang kuat dan terlibat dalam beberapa interaksi obat yang penting secara klinis (lihat Tabel 2.5).

o. Fenitoin

Dalam praktek saat ini, fenitoin sekarang merupakan obat lini kedua untuk kejang parsial, kejang tonik klonik serta kejang atonik dan absensi atipikal. Ini tidak efektif dalam absensi umum yang khas dan kejang mioklonik. Toleransi terhadap tindakan antiepilepsi biasanya tidak terjadi. Phenytoin memiliki kinetika non-linier dan indeks terapeutik yang rendah, dan pada beberapa pasien, pengukuran kadar serum obat sering diperlukan. Interaksi obat (lihat Tabel 2.5) umum terjadi karena metabolisme fenitoin sangat rentan terhadap penghambatan oleh beberapa obat, sementara itu dapat meningkatkan metabolisme obat lain. Perhatian harus dilakukan ketika obat lain diperkenalkan atau ditarik. Efek samping dapat terjadi hingga setengah dari pasien yang diobati dengan fenitoin, tetapi hanya sekitar 10% yang memerlukan penarikan obat, paling sering karena ruam kulit. Reaksi merugikan terkait dosis termasuk nistagmus, ataksia, dan kelesuan sering terjadi. Efek kosmetik seperti hipertrofi gusi, hirsutisme, dan jerawat adalah efek samping yang diketahui dengan baik, dan harus diperhitungkan saat meresepkan untuk anak-anak dan wanita muda. Efek samping kronis termasuk defisiensi folat, osteomalasia, kontraktur Dupuytren dan atrofi serebelar. Efek samping istimewa yang serius, termasuk gagal hati dan depresi sumsum tulang, sangat jarang terjadi.

p. Pregabalin

Obat ini telah dilisensikan untuk pengobatan tambahan epilepsi parsial refraktori. Ini terkait erat dengan gabapentin dan analog

struktural dari neurotransmitter GABA. Tetapi tampaknya tidak mempengaruhi respons pemancar. Ini memodulasi saluran kalsium dengan mengikat subunit Ca^{2+} dan tindakan ini dianggap dasar dari mekanisme antiepilepsi. Dosis yang dianjurkan untuk pregabalin adalah antara 150 dan 600 mg dibagi menjadi dua dosis, walaupun beberapa orang mungkin menanggapi dosis di luar kisaran ini. Pregabalin biasanya dimulai dengan 50 atau 75 mg dua kali sehari dan ditingkatkan secara bertahap 50 mg setiap 2 minggu hingga 600 mg sesuai dengan kebutuhan klinis. Pregabalin tersedia dalam bentuk tablet 25, 50, 75, 100, 150, 200 dan 300 mg. Secara keseluruhan, pregabalin dapat ditoleransi dengan baik dan sejauh ini tidak ada efek samping istimewa yang dijelaskan. Pusing, mengantuk, ataksia, tremor dan diplopia adalah efek samping yang paling umum. Penambahan berat badan, terutama dengan dosis yang lebih tinggi, tampaknya merupakan efek samping kronis dari obat ini. Belum ada interaksi farmakokinetik yang teridentifikasi. Selain penggunaannya pada epilepsi, pregabalin juga telah diindikasikan untuk nyeri neuropatik dan ada penelitian yang menunjukkan bahwa pregabalin mungkin berguna pada gangguan kecemasan umum.

q.Primidone

Primidone pada prinsipnya dimetabolisme menjadi fenobarbital in vivo dan memiliki efek serupa tetapi profil efek samping yang lebih parah daripada fenobarbital. Tidak ada apa-apa untuk rufinamide. **Rufinamide** dilisensikan sebagai obat yatim piatu untuk pengobatan tambahan kejang pada sindrom Lennox-Gastaut. Ini adalah turunan triazol dan secara struktural tidak terkait dengan AED lainnya. Cara kerjanya tidak diketahui. Sebuah sindrom hipersensitivitas serius yang mungkin termasuk ruam, demam, limfadenopati, disfungsi hati, hematuria dan disfungsi multi-organ telah dilaporkan pada awal terapi. Individu harus diperingatkan untuk mencari bantuan medis segera jika tanda atau gejala hipersensitivitas berkembang.

r.Sodium valproate

Sodium valproate adalah obat pilihan pertama untuk pengobatan kejang absen umum, kejang mioklonik dan kejang tonik klonik umum, terutama jika ini terjadi sebagai bagian dari sindrom epilepsi umum primer. Toleransi terhadap tindakan anti-epilepsinya biasanya tidak terjadi. Interaksi obat dengan AED lain mungkin bermasalah. Tingkat fenobarbital meningkat setelah pengobatan bersama dengan valproat, dan kombinasi kedua obat ini dapat menyebabkan sedasi yang parah. Natrium valproat juga dapat menghambat metabolisme lamotrigin, fenitoin, dan karbamazepin. Obat penginduksi enzim meningkatkan metabolisme natrium valproat, jadi harus berhati-hati saat AED lain diperkenalkan atau dihentikan. Hingga sepertiga pasien mungkin mengalami efek samping, tetapi kurang dari 5% memerlukan penghentian obat. Efek samping termasuk anoreksia, mual, diare, penambahan berat badan, alopecia, ruam kulit dan trombositopenia. Kebingungan, pingsan, tremor dan hiperamionemia biasanya berhubungan dengan dosis. Efek samping yang serius, termasuk kegagalan pankreas dan hati yang fatal, sangat jarang terjadi. Pada anak di bawah 2 tahun, dengan AED lain dan dengan defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya, risikonya adalah 1/500. Pada orang dewasa yang menjalani monoterapi valproat, risikonya adalah 1/37.000. Kisaran terapeutik yang biasa dikutip adalah 50-100 mcg/mL, meskipun karena kurangnya korelasi yang baik antara konsentrasi dan efek valproat total, pemantauan tingkat serum obat memiliki penggunaan yang terbatas. TDM seharusnya saja dilakukan dalam kasus dugaan toksisitas, kerusakan pada kontrol kejang, untuk memeriksa kepatuhan atau untuk memantau interaksi obat. Pemantauan rutin obat ini tidak diperlukan. Sodium valproate lebih teratogenik daripada AED lain yang umum digunakan dan harus digunakan dengan hati-hati pada wanita usia subur.

Stiripentol

Stiripentol dilisensikan sebagai obat yatim piatu untuk epilepsi mioklonik berat pada bayi (SMEI) bila digunakan bersamaan dengan sodium valproate dan clobazam. Ini adalah alkohol aromatik dan tidak terkait dengan AED lainnya. Cara kerjanya tidak diketahui.

s.Tiagabine

Tiagabine adalah obat dengan khasiat ringan dalam pengendalian kejang. Ini digunakan sebagai obat lini kedua pada kejang parsial dengan atau tanpa generalisasi sekunder. Dosis biasa adalah antara 30 dan 45 mg sehari, dan biasanya dimulai dengan 10 mg/hari dalam dua dosis terbagi, dengan langkah tambahan 5 mg setiap 2 minggu. Efek samping yang paling umum adalah pada sistem saraf pusat dan terdiri dari sedasi, tremor, sakit kepala, kelambatan mental, kelelahan dan pusing. Kebingungan, lekas marah dan depresi dapat terjadi. Peningkatan frekuensi kejang dan episode status non-kejang juga telah dilaporkan. Sejauh ini, tidak ada reaksi idiosinkrasi yang mengancam jiwa telah dilaporkan. Penggunaan pada kehamilan tidak dianjurkan, meskipun tidak ada teratogenisitas yang dilaporkan pada manusia.

t.Topiramate

Topiramate secara kimia tidak terkait dengan AED lain dan digunakan sebagai obat lini kedua untuk pasien dengan kejang parsial. Dosis biasa adalah antara 200 dan 600 mg/hari. Itu harus dititrasi perlahan, dan dosis awal yang dianjurkan adalah 25 mg sekali sehari, dititrasi ke atas dengan penambahan 25 mg/hari setiap 2 minggu hingga

200 mg/hari dalam dua dosis terbagi. Setelah itu dosis harus dinaikkan 50 mg setiap 2 minggu sampai kontrol kejang tercapai atau timbul efek samping. Ini tidak memiliki interaksi yang signifikan secara klinis dengan AED lain, meskipun penginduksi enzim hati mempercepat metabolisme dan dosis topiramate perlu

disesuaikan ke bawah jika pasien berhenti menggunakan karbamazepin atau fenitoin. Efek samping topiramate termasuk pusing, mengantuk, gugup, gangguan konsentrasi, parestesia, nefrolitiasis, dan kelelahan. Pasien yang memulai topiramate harus meningkat

asupan cairan mereka untuk mengurangi risiko batu ginjal. Penurunan berat badan terlihat pada hingga 30% pasien yang menerima topiramate.

u.Vigabatrin

Vigabatrin adalah penghambat GABA transaminase tetapi karena profil keamanan yang buruk, obat ini merupakan pilihan terakhir untuk kejang parsial. Vigabatrin mungkin juga berguna pada sindrom West, terutama jika dikaitkan dengan tuberous sclerosis. Vigabatrin tidak berinteraksi dengan obat lain selain menurunkan kadar fenitoin, mungkin dengan menghalangi penyerapannya. Efek samping paling umum yang terkait dengan vigabatrin adalah gangguan perilaku, mulai dari agitasi dan kebingungan hingga psikosis yang nyata dan cacat bidang visual. Efek samping lain yang diketahui termasuk kantuk, sakit kepala, ataksia, penambahan berat badan, depresi dan tremor. Pemantauan yang cermat untuk efek samping, terutama oftalmologis, pada awal terapi sangat penting. TDM rutin tidak tersedia untuk obat ini.

v.Zonisamide

Zonisamide, analog sulfonamida yang menghambat anhidrase karbonat, adalah pemblokir ampuh penyebaran pelepasan epilepsi. Efek ini diyakini dimediasi melalui aksi pada saluran natrium yang peka terhadap tegangan. Ini digunakan sebagai obat lini kedua untuk pasien dengan parsial kejang dengan atau tanpa generalisasi sekunder. Laporan anekdot tentang kemanjurannya pada jenis kejang lainnya, terutama kejang mioklonik, perlu diuji secara formal. Dosis yang dianjurkan adalah antara 200 dan 500 mg/hari, meskipun beberapa pasien dapat memperoleh manfaat dari dosis di

luar kisaran ini. Dosis awal yang direkomendasikan untuk sebagian besar pasien adalah 100 mg sekali sehari, dititrasi ke atas setiap 2 minggu dengan penambahan 100 mg/hari sampai kontrol kejang tercapai atau timbul efek samping. Waktu paruh eliminasi yang panjang memung kinkan pemberian dosis sekali sehari. Zonisamida tidak mempengaruhi kadar karbamazepin, barbiturat atau valproat, tetapi dapat mening katkan konsentrasi serum fenitoin sekitar 10-15%. Metabo lisme zonisamide, bagai manapun, diinduksi oleh karbama zepin, barbiturat dan fenitoin dan dosis zonisamid yang lebih tinggi mungkin diperlukan selama pemberian bersama dengan AED ini. Efek samping zonisamide termasuk pusing, mengantuk, sakit kepala, hiporesia, mual dan muntah, penurunan berat badan, ruam kulit, lekas marah, gangguan konsentrasi dan kelelahan. Ini sebagian besar bersifat sementara dan tampaknya terkait dengan dosis dan laju titrasi. Nefrolitiasis juga telah dilaporkan, terutama pada ras kaukasia. Tidak direkomendasikan untuk wanita usia subur karena ada masalah tentang potensi teratogeniknya.

Bukti penggunaan klinis obat baru

Bukti efikasi, tolerabilitas, dan keamanan tujuh AED baru (gabapentin, lamotrigin, topiramate, tiagabine, oxcarba zepine, levetiracetam dan zonisamide) dalam pengobatan Diplopia, mengantuk, sakit kepala, mual, diskinesia orofasial, aritmia, fotosensitivitas, sindrom stevens-Johnson, agranulosis tosis, anemia aplastik, hepatotoksitas

Clonazepam

Kelelahan, kantuk, ruam ataksia, trombositopenia Ethosuximide Mual, muntah, mengantuk, sakit kepala, ruam lesu, eritema multiforme, sindrom stevens-Johnson

Gabapentin

Mengantuk, diplopia, ataksia, sakit kepala tidak dilaporkan

Lakosamid

Mual, muntah, pusing, sakit kepala, mengantuk, depresi, diplopia (penglihatan ganda), gangguan memori, gangguan koordinasi, tremor, kelelahan (kelelahan), asthenia (kelemahan otot), pruritus (gatal). Tidak dilaporkan

Lamotrigine sakit kepala, mengantuk, diplopia, ataksia, gagal hati, koagulasi intravaskular diseminata

Levetiracetam Pusing, mengantuk, lekas marah, masalah perilaku, insomnia, ataksia (tidak stabil), tremor, sakit kepala, mual, Tidak dilaporkan

Oxcarbazepine

Diplopia (penglihatan ganda), ataksia (tidak stabil), sakit kepala, mual, kebingungan dan muntah, ruam kulit

fenobarbital Kelelahan, lesu, depresi, ingatan buruk, impotensi Ruam makulopapular, eksfoliasi, hepatotoksitas hipokalsemia, osteomalasia, defisiensi folat

fenitoin

Ataksia, nistagmus, mengantuk, hiperplasia gingiva, hirsutisme, diplopia, asteriks, diskinesia orofasial, defisiensi folat Diskrasia darah, ruam, kontraktur Dupuytren, hepatotoksitas

sodium valproate

Dispepsia, mual, muntah, rambut rontok, anoreksia, mengantuk

Pankreatitis akut, anemia aplastik, trombositopenia, hepatotoksitas

Masalah terapeutik umum pada epilepsi

Induksi enzim hati terjadi dengan karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidone dan interaksi topiramate terjadi dengan sejumlah besar obat termasuk kontrasepsi oral penggunaan kontrasepsi progesteron saja dengan obat antiepilepsi yang

menginduksi enzim. Sebaiknya dihindari. Jika tidak ada alternatif yang dapat diterima, pasien harus minum setidaknya dua kali lipat dosis biasa pil khusus proges teron penggunaan kontrasepsi oral kombinasi dengan obat antiepilepsi penginduksi enzim. Sediaan yang mengandung 50 µcg estrogen harus digunakan. Kelanjutan obat antiepilepsi selama kehamilan idealnya meninjau sebelum mencoba kehamilan untuk menentukan apakah mungkin mengurangi atau menghentikan pengobatan fenitoin sebagai monoterapi. Jarang dipertimbangkan sebagai monoterapi lini pertama karena profil efek samping yang buruk, indeks terapi yang sempit, dan farmakokinetik saturasi resep obat antiepilepsi bermerek. Perdebatan berlanjut tentang apakah ada perbedaan yang signifikan antara obat antiepilepsi generik dan bermerek. Anak-anak dan orang dewasa dengan epilepsi parsial dan umum refraktori dinilai oleh (French et al., 2004). Semua obat menunjukkan kemanjuran sebagai terapi tambahan pada pasien dengan epilepsi parsial refrakter. Kemanjuran relatif dari berbagai agen tidak dapat ditentukan karena perbedaan populasi dan rentang dosis yang digunakan dalam berbagai penelitian. Analisis itu, bagaimanapun, menunjukkan bahwa untuk semua obat, khasiat dan efek samping meningkat dengan meningkatnya dosis. Titrasi dosis yang lebih lambat meningkatkan tolerabilitas dan karenanya pedoman tetap dimulai dengan dosis rendah dan meningkat perlahan sampai efek samping terjadi. Untuk khasiat tampaknya berguna untuk mendorong secara maksimal dosis yang dapat ditoleransi. (J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, A Mason, S Golder, S O'Meara, M Sculpher, M Drummond, 2005) mengevaluasi efektivitas klinis, tolerabilitas dan efektivitas biaya gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate dan vigabatrin untuk epilepsi pada orang dewasa. Mereka terma suk uji coba terkontrol secara acak (RCT) dan tinjauan sistematis untuk AED yang lebih baru ketika digunakan dalam pengobatan orang dewasa dengan epilepsi yang baru didiagnosis atau refraktori dan

studi pembandingan yang relevan yang menggunakan AED yang lebih tua, AED yang lebih baru dan placebo.

Temuan keseluruhan meng ungkapkan hal-hal berikut:

- Bukti berkualitas baik minimal ada untuk mendukung penggunaan AED baru sebagai bagian dari monoterapi atau terapi tambahan dibandingkan AED lama, atau untuk mendukung penggunaan satu AED baru daripada yang lain.
- Data yang berkaitan dengan efektivitas klinis, keamanan dan tolerabilitas gagal menunjukkan perbedaan yang konsisten dan signifikan secara statistik antara obat baru dan lama. Pengecualian adalah perbandingan antara AED tambahan yang lebih baru dan placebo, di mana perbedaan yang signifikan mendukung penggunaan AED yang lebih baru.
- AED baru yang digunakan sebagai monoterapi mungkin hemat biaya untuk pengobatan pasien yang mengalami efek samping dengan AED lama, yang gagal merespons obat lama, atau di mana obat tersebut dikontraindikasikan. Analisis ekonomi terpadu menunjukkan bahwa AED baru yang digunakan sebagai terapi tambahan hemat biaya bila dibandingkan dengan melanjutkan pengobatan saja.

DAFTAR PUSTAKA

- A Sabers, L.G. (2000) 'No Title', NCBI, 60(1), pp. 23–33. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003495-200060010-00003>.
- Berg, A.T. et al. (2010) 'Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009', *Epilepsia*, 51(4), pp. 676–685. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, W.M. (2006) 'Adult epilepsy', *Adult epilepsy*, 1(367), pp. 1087–1100. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68477-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68477-8).
- French, J.A. et al. (2004) 'Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy [RETIRED]', *Neurology*, 62(8), pp. 1261–1273. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000123695.22623.32>.
- J Wilby, A Kainth, N Hawkins, D Epstein, H McIntosh, C McDaid, A Mason, S Golder, S O'Meara, M Sculpher, M Drummond, C.F. (2005) 'Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation', *NCBI*, 9(15), pp. 1–157. Available at: <https://doi.org/10.3310/hta9150>.
- National Institute for Health and Excellence Clinical (2004a) Newer drugs for epilepsy in adults, National Institute for Health and Excellence Clinical. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta76>.
- National Institute for Health and Excellence Clinical (2004b) The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg20>.

- Roger Walker, Cate W. (2011) Clinical Pharmacy and Therapeutics. Available at: https://www.google.co.id/books/edition/Clinical_Pharmacy_and_Therapeutics_E_Boo/CcDRAQAAQBAJ?hl=id&gbpv=1&dq=National+Institute+for+Health+and+Clinical+Excellence,+2009.+Implementation+uptake+report:+the+epilepsies,+the+diagnosis+and+management+of+the+epilepsies+in+adults+and+children+in+primary+and+secondary+care.+NICE,+London.+Available+at:+http://www.nice.org.uk/+media/250/28/ImpUptakeReportCG20.pdf.&pg=PA506&printsec=frontcover.
- WHO (2023) Epilepsy. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Accessed: 15 March 2023).
- Berg, AT, Berkovic, S.F., Brodie, MJ, et al, 2010. Revisi terminologi dan konsep untuk organisasi kejang dan epilepsi: laporan komisi ILAE tentang klasifikasi dan terminologi, 2005–2009. *Epilepsi* 51, 676–685.
- Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., et al, 2006. Epilepsi dewasa. *Lancet* 367, 1087–1100.
- Feely, M., 1999. Pengobatan epilepsi dengan obat. *Sdr. Kedokteran* J.318, 106–109.
- French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., et al, 2004. Khasiat dan tolerabilitas obat antiepilepsi baru, II: pengobatan epilepsi refraktori. *Epilepsi* 45, 410–423.
- Institut Nasional untuk Kesehatan dan Keunggulan Klinis, 2004a. Epilepsi: diagnosis dan pengelolaan epilepsi pada orang dewasa dan anak-anak dalam perawatan primer dan sekunder. Pedoman Klinis 20. NICE, London. Tersedia di: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG020&c=cns>.
- Institut Nasional untuk Kesehatan dan Keunggulan Klinis, 2004b. Obat baru untuk epilepsi pada orang dewasa. Penilaian

- Teknologi 76. NICE, London. Tersedia di: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=ta076panduan>.
- Institut Nasional untuk Kesehatan dan Keunggulan Klinis, 2004c. Obat baru untuk epilepsi pada anak-anak. Penilaian Teknologi 76. NICE, London. Tersedia di: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ta079panduan>. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. Laporan serapan implementasi: epilepsi, diagnosis dan pengelolaan epilepsi pada orang dewasa dan anak-anak dalam perawatan primer dan sekunder. BAGUS, London. Tersedia di: <http://www.nice.org.uk/media/250/28/ImpUptakeReportCG20.pdf>.
- Sabres, A., Gram, L., 2000. Antikonvulsan baru: tinjauan komparatif interaksi obat dan efek samping. Narkoba 60, 23–33.
- WHO, 2009. Epilepsi, Fakta Kunci. Lembar Fakta Nomor 999. Tersedia di: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- Wilby, J., Kainth, A., Hawkins, N., et al., 2005. Efektivitas klinis, tolerabilitas dan efektivitas biaya obat baru untuk epilepsi pada orang dewasa: tinjauan sistematis dan evaluasi ekonomi. Penilaian Teknologi Kesehatan 9 (15). Tersedia di: <http://www.hta.ac.uk/1304>.
- Brodie, M.J., Kwan, P., 2005. Epilepsi pada orang lanjut usia. Sdr. Kedokteran J. 331, 1317–1322. Nair, D.R., Nair, R., O'Dyer, R. (Eds.), 2010. Epilepsi. Penerbitan Klinis, Oxford. Shorvon, SD (Ed.), 2009. Epilepsi. Oxford University Press, Oxford.
- Takahashi, K. (Ed.), 2008. Kemajuan Penelitian Epilepsi. Nova Science Publishers Inc. New York.
- Tebb, Z., Tobias, JD, 2006. Antikonvulsan baru – efek samping baru. Medi Selatan. J.99, 375–379.

BAB III

OBAT PENYAKIT PARKINSON

Oleh Ayu Rahmawati

3.1 Pendahuluan

Penyakit parkinson adalah penyakit degeneratif otak yang berlangsung dengan lambat pada kebanyakan otak (Mahadewa, 2022). Penderita penyakit parkinson di seluruh dunia lebih dari 6 juta. Penyakit ini merupakan sekelompok gangguan neurologis berupa masalah gerakan seperti: kekakuan, kelambatan, dan tremor (Armstrong and Okun, 2020). Kontrol gerakan motorik hilang secara berlanjutan dengan disertai gangguan emosi: depresi, hilangnya indra penciuman, gangguan lambung, gangguan kognitif, dan lainnya. Selain itu, Peningkatan jumlah orang tua meningkatkan kejadian penyakit parkinson menjadi lebih dari dua kalinya dibandingkan dengan generasi lampau, faktor lingkungan dan potensi dari durasi parkinson yang lebih panjang (Dorsey *et al.*, 2018). Gejala motorik dan non-motorik yang timbul diyakini akibat penipisan dopamin dan hilangnya neuron dopaminergik di otak yang disertai dengan gangguan neurodegeneratif (parkinson) (Jamebozorgi *et al.*, 2019). Ciri khas dari penyakit parkinson idiopatik berupa terdapatnya Bradikinesia yang disertai dengan tremor saat istirahat dan ketidakstabilan keseimbangan (gangguan sistem ekstrapiramidal) (Wells *et al.*, 2015).

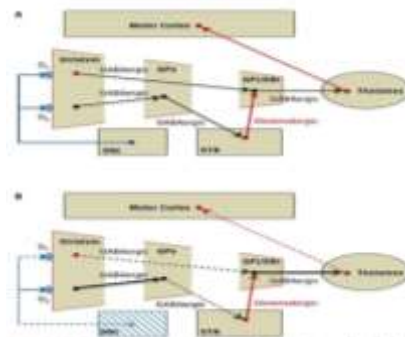
3.2 Patofisiologi

Mengatur gerakan secara sadar fungsi dari ganglia basalis. Salah satu struktur otak dari ganglia basalis merupakan substantia nigra. Pensinyalan kimiawi di otak (memengaruhi pengambilan keputusan, penilaian, suasana hati, pembelajaran, dan proses lainnya). *SN pars compacta* (SNc) dan *SN pars reticulata* (SNr) merupakan 2 bagian substantia nigra yang peran dan koneksi berbeda satu dengan lainnya (Gambar 3.1).



Gambar 3.1 Substansia nigra
(Cleveland Clinic, 2022)

Dopamin terdapat pada neuron *SNc*, sehingga dapat mengatur emosi, kemampuan belajar, cara menilai resiko dan imbalan, motivasi diri, dan lainnya. Kemampuan berfikir dan pergerakan mata diatur oleh neuron *SNr*. *SNr* mengandung *asam gamma-aminobutirat* (GABA) yang mampu menghambat aktivitas pada sel otak. GABA ini mengarahkan dan menghentikan signal (Cleveland Clinic, 2022). Jalur nigrostriatal merupakan jarul signal (neuron) dari *SNc* ke striatum. Signal di stratium dilanjutkan ke *SNr* melalui dua jenis jalur, yakni jalur langsung dopamin 1 (D1) dan jalur tidak langsung dopamin 2 (D2) (Gambar 3.2). Pada pasien parkinson, reseptor D1 dan D2 berkurang aktivasi dopaminergik dan di thalamus efek hilir jalur pensinyalan terhambat (Wells *et al.*, 2015).



Gambar 3.2 (A) Jalur dopamin pada bangsal ganglia dan (B) Jalur dopamin pada pasien parkinson

(Wells *et al.*, 2015)

Saluran saraf ekstrapiramidal memodulasi koordinasi gaya berjalan, gerakan sadar, dan mengontrol pemeliharaan postur. Traktus juga memengaruhi aktivitas otonom, urutan gerakan, dan aktivitas kebiasaan. Degenerasi neuron yang melepaskan dopamin menyebabkan ketidakseimbangan neurotransmitter rangsang (asetilkolin) dan penghambat (dopamin) di wilayah tersebut. Ketidakseimbangan ini terkadang menyebabkan gerakan tak terkendali yang berlebihan, yang disebut diskinesia, dan kurangnya gerakan, yang dikenal sebagai gaya berjalan yang membeku, di lain waktu (Olanow and Schapira, 2013).

3.3 Penatalaksanaan

Pengobatan parkinson sampai saat ini belum ada yang terbukti secara efektif mengubah perjalanan PD dalam menghentikan perkembangan penyakit parkinson (Kalia and Lang, 2015). Sehingga, perbaikan gejala motorik dan non-motorik pasien yang menjadi tujuan pengobatan sehingga pasien mampu melakukan aktivitas sehari-hari, bekerja, meningkatkan mobilitas, menurunkan efek samping. Sangat diperlukan melakukan konsultasi dengan tim spesialis (Wells *et al.*, 2015).

3.3.1 Terapi Non-Farmakologi

Perawatan pendekatan non-farmakologis, seperti: latihan gaya berjalan dan keseimbangan, latihan ketahanan progresif, latihan treadmill, latihan kekuatan, latihan aerobik, pendekatan berbasis musik dan tarian, dan tai chi diberikan kepada pasien parkinson. Pendekatan latihan yang beragam dapat bermanfaat bagi aspek motorik yang berbeda dari penyakit Parkinson. Selain itu, fisioterapi, terapi okupasi, dan terapi wicara (untuk bicara dan menelan) juga berguna. (Melissa J. Armstrong and Okun, 2020).

3.3.2 Terapi Farmakologi

Optimalisasi hasil terapi jangka panjang, meminimalkan efek samping, serta meningkatkan kualitas hidup pasien parkinson dapat dilakukan dengan pemilihan terapi awal dan tambahan dengan penyesuaian dosis obat (Tabel 3.1). Secara umum, pengobatan harus dimulai ketika penyakit mulai mengganggu aktivitas hidup sehari-hari, pekerjaan, atau kualitas hidup. Pendekatan pengobatan pada pasien parkinson dini dan lanjut (Gambar 3.3). Perubahan paradigma pengobatan dan informasi baru pedoman pengobatan sering diperbaharui dalam rangka untuk mengikuti perkembangan informasi baru. Seperti, perlu diperhatikannya pemeliharaan kesehatan pada pasien parkinson geriatri dan pencegahan penyakit (Wells *et al.*, 2015). Obat-obat yang digunakan untuk mengobati parkinson memiliki banyak pilihan, seperti: karbidopa/levodopa, inhibitor monoamine oxidase-B (misalnya, rasagiline, selegiline), agonis dopamin (misalnya, pramipexole, ropinirole), antagonis reseptor adenosin A2A, dan amantadine. Efek samping penggunaan dari dosis tinggi satu obat dapat dihindari dengan cara penggunaan obat yang lebih dari satu jenis, serta adanya manfaat yang saling mendukung (Melissa J Armstrong and Okun, 2020).



Gambar 3.3 Pegobatan Parkinson

(Wells *et al.*, 2015)

Tabel 3.1 Dosis obat yang digunakan pada pasien parkinson

Merek generik	Dosis Awal (mg/hari)	Dosis <i>Maintenance</i> (mg/hari)
Antikolinergik		
Benztropine	0.5-1	1-6
Trihexyphenidyl	1-2	6-15
Carbidopa/Levodopa		
Carbidopa	25	25-75
Levodopa	84	84-420
Dopamin		
Apomorphine	1-3	3-12
Bromocriptine	2.5-5	15-40
Pramipexole	0.375	1.5-4.5
Ropinirole	0.7	9-24
Rotigotine	2	2-8
COMT Inhibitor		
Etacapone	200-600	200-1600
Tolcapone	300	300-600
MAO-B Inhibitor		
Rasagiline	0.5-1	0.5-1

Safinamide	50	50-100
Selegiline	5-10	5-10
Selegiline ODT	1.25	1.25-2.5
Miscellaneous		
Amantadine	100	200-300

Levodopa adalah obat paling efektif yang tersedia untuk mengobati gejala motorik penyakit Parkinson adalah levodopa. Kasus pasien berumur <60 tahun, timbul gejala seperti: gejala ringan, tremor sebagai satu-satunya atau gejala yang paling menonjol. Terkait komplikasi motorik penggunaan levodopa, obat [MAOBIs], amantadine, antikolinergik, β -blocker, atau agonis dopamin) dapat dimulai terlebih dahulu. Modifikasi dosis levodopa dapat mengatur timbulnya fluktuasi motorik atau Levodopa juga dapat di kombinasi dengan MAOBI, inhibitor katekol O-metiltransferase, atau agonis dopamin. Gangguan kontrol impuls biasanya dikelola dengan mengurangi atau menghentikan pengobatan dopaminergik, terutama agonis dopamin. Manajemen berbasis bukti dari beberapa gejala nonmotor dibatasi oleh kurangnya studi positif berkualitas tinggi (Connolly and Lang, 2014).

Variabilitas intra-subjek dalam konsentrasi plasma levodopa dengan pengobatan *Levodopa-carbidopa intestinal gel* (LCIG) kira-kira 1/3 variabilitas intrasubjek yang diamati dengan pengobatan oral levodopa-carbidopa (LC-oral), menunjukkan fluktuasi yang lebih rendah dalam konsentrasi plasma levodopa dalam subjek dengan pengobatan LCIG (Othman *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Senek dan kawan-kawan pada 19 pasien yang menerima dosis tunggal yang mengalami fluktuasi motorik. Pasien menerima 150% dari dosis pagi setara levodopa individu mereka dalam mikrotablet levodopa-karbidopa. Sampel darah dikumpulkan pada titik waktu yang telah ditentukan

sebelumnya. Satu pasien muntah 25 menit setelah pemberian dosis dan satu pasien merasa mual setelah 40 menit. Dua pasien jatuh sekali selama tes berjalan, pada 40 menit, dan pada 60 menit setelah pemberian dosis. Tidak ada cedera dan pasien tidak menghentikan penelitian. Tidak ada AE serius atau parah yang dilaporkan selama penelitian atau menyebabkan penghentian atau perubahan terapi (Senek *et al.*, 2017).

Pasien yang menerima terapi sebaiknya memperhatikan beberapa faktor-faktor penting yang harus diperhatikan, sebagai berikut: umur; penyakit penyerta; tingkat keparahan gangguan fungsional; gejala non-motor; preferensi pasien, tujuan terapi, dan hasil; Status Pekerjaan; tolerabilitas obat; adanya gangguan kognitif atau komplikasi motorik; kebutuhan akan bantuan ahli; dan kesehatan (ekonomi terkait). Dosis terendah obat antiparkinson yang memberikan hasil gejala memuaskan harus digunakan, dan untuk pasien yang sudah menggunakan carbidopa/L-dopa, optimalisasi rejimen harus dicoba sebelum menambahkan agen tambahan (Wells *et al.*, 2015).

Jumlah levodopa yang dikeluarkan perlahan meningkat dengan levodopa + benserazide dan meningkat lebih cepat daripada levodopa + carbidopa. Penggunaan cabergoline menurun saat bersamaan dengan pramipexole dan risiko efek samping serosal terkait ergot banyak muncul (Hollingworth Samantha A and Rush Amanda, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Jamebozorgi *et al* pada tahun 2019 dengan judul *Cellular and Molecular Aspects of Parkinson Treatment: Future Therapeutic Perspectives* mengatakan bahwa terapi molekuler dan seluler untuk penyakit Parkinson terdiri dari: (1) terapi transplantasi sel dengan sel punca embrionik manusia (ES), sel punca pluripoten terinduksi manusia (iPS) dan jaringan mesencephalic janin manusia, (2) terapi imunologi dan inflamasi yang dilakukan menggunakan antibodi, dan (3) terapi gen dengan terapi gen AADC-TH-GCH, pengiriman gen yang dimediasi vektor virus, terapi berbasis interferensi RNA, sistem pengeditan gen

CRISPR-Cas9, dan metode alternatif seperti optogenetika dan kemogenetika (Jamebozorgi *et al.*, 2019).

Nikotin telah dahulu lama diketahui mampu mengobati penyakit parkinson (Quik, O'Leary and Tanner, 2008). Dalam ilmu saraf eksperimental, nikotin telah terbukti mengatur protein anti-apoptosis yang dapat mencegah atau memperlambat degenerasi saraf (Dasgupta *et al.*, 2006).

Aspek yang diabaikan dari terapi medis PD adalah waktu pemberian dosis obat. Gejala PD dapat menjadi lebih buruk segera sebelum dosis obat berikutnya habis ("memudar"), dan perburukan ini dapat memengaruhi kehidupan sehari-hari. Dyskinesias adalah gerakan seperti tarian yang tidak disengaja yang sering terjadi pada tingkat pengobatan puncak (tinggi), di tengah-tengah antara dosis. Dokter harus siap menyesuaikan waktu dan dosis pengobatan untuk memaksimalkan waktu ketika obat bekerja dengan baik tanpa diskinesia (Melissa J Armstrong and Okun, 2020).

Mekanisme patogenetik neurodegenerasi pasien parkinson dalam beberapa tahun terakhir telah banyak ditemui. Neurodegenerasi dihasilkan dari beberapa proses, seperti: peradangan, eksitotoksisitas, apoptosis, peningkatan stres oksidatif, dan defisiensi fungsi mitokondria. Obat-obatan yang dicurai secara klinis sebagai neuroprotektan termasuk molekul yang menggabungkan satu atau lebih sifat berikut: (1) penghambatan oksidase monoamine (rasagiline, safinamide); (2) peningkatan mitokondria (koenzim Q10, kreatin); (3) aktivitas antiapoptosis; (4) aktivitas antiinflamasi; (5) penghambatan agregasi protein; (6) aktivitas neurotropik (Bonuccelli and Del Dotto, 2006). Penelitian yang telah dilakukan oleh Fanning *et al* pada tahun 2019 yang menyatakan bahwa pendekatan terapi baru pasien parkinson melalui metabolisme asam lemak tak jenuh tunggal sangat penting untuk neurotoksisitas yang diinduksi α S dan penghambat *stearoyl-CoA-desaturase* (Fanning *et al.*, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, Melissa J and Okun, M.S. (2020) 'Choosing a Parkinson Disease Treatment', *JAMA*, 323(14), p. 1420. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1224>.
- Armstrong, M.J. and Okun, M.S. (2020) 'Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 548–560. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
- Armstrong, Melissa J. and Okun, M.S. (2020) 'Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 548–560. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
- Bonuccelli, U. and Del Dotto, P. (2006) 'New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease', *Neurology*, 67(7 suppl 2), p. S30. Available at: https://doi.org/10.1212/WNL.67.7_suppl_2.S30.
- Cleveland Clinic (2022) *Substantia Nigra (SN)*, <https://my.clevelandclinic.org/health/body/23010-substantia-nigra-sn>.
- Connolly, B.S. and Lang, A.E. (2014) 'Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review', *JAMA*, 311(16), pp. 1670–1683. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>.
- Dasgupta, P. et al. (2006) *Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin*. Available at: <https://www.pnas.org>.
- Dorsey, E. et al. (2018) 'Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *The Lancet*

Neurology, 17, pp. 939–953. Available at:
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3/](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3/).

Fanning, S. *et al.* (2019) 'Lipidomic Analysis of α -Synuclein Neurotoxicity Identifies Stearoyl CoA Desaturase as a Target for Parkinson Treatment', *Molecular Cell*, 73(5), pp. 1001-1014.e8. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.11.028>.

Hollingworth Samantha A and Rush Amanda (2011) *Utilization of anti-Parkinson drugs in Australia: 1995–2009, Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Jamebozorgi, K. *et al.* (2019) 'Cellular and Molecular Aspects of Parkinson Treatment: Future Therapeutic Perspectives', *Molecular Neurobiology*, 56(7), pp. 4799–4811. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1419-8>.

Kalia, L. V and Lang, A.E. (2015) 'Parkinson's disease', *The Lancet*, 386(9996), pp. 896–912. Available at:
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).

Mahadewa, T.G.B. (2022) *Parkinson and Parkinsonism*, yankes.kemkes.go.id.

Mansyur, A.R. (2020) 'Dampak COVID-19 Terhadap Dinamika Pembelajaran Di Indonesia', *Education and Learning Journal*, Vol. 1, No, pp. 113–123.

Olanow, C.W., and Schapira, A.H. (2013) 'Therapeutic prospects for Parkinson disease', *Annals of neurology*, 74(3), pp. 337–347. Available at:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038341/> (Accessed: 2 April 2023).

Othman, A.A. *et al.* (2017) 'Levodopa-carbidopa intestinal gel pharmacokinetics: Lower variability than oral levodopa-carbidopa', *Journal of Parkinson's Disease*, 7(2), pp. 275–278. Available at: <https://doi.org/10.3233/JPD-161042>.

- Quik, M., O'Leary, K. and Tanner, C.M. (2008) 'Nicotine and Parkinson's disease: Implications for therapy', *Movement Disorders*, pp. 1641–1652. Available at: <https://doi.org/10.1002/mds.21900>.
- Senek, M. *et al.* (2017) 'Levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease: a study of pharmacokinetics and blinded motor assessment', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), pp. 563–571. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2196-4>.
- Wells, B.G. *et al.* (2015) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, United State: McGraw-Hill Education.

BAB IV

FARMAKOTERAPI VERTIGO

Oleh Herda Ariyani

4.1 Pendahuluan

Vertigo merupakan bagian dari istilah *dizzines*, di mana keluhan *dizzy* sebetulnya dapat dibagi menjadi 4 (Wibowo & Gofir, 2001):

1. Vertigo
 2. Sinkope atau prasinkop.
 3. Gangguan keseimbangan
 4. Dizzines lain: oleh karena beberapa gangguan emosional seperti hiperventilasi sindrom, anxiety neurosis, hysterical neurosis
- Intelegensi

Vertigo merupakan ilusi gerakan pasien atau sekelilingnya. Sensasi tersebut digambarkan sebagai: berputar (roating, spinning), miring (tilting) atau bergoyang (swaying). Vertigo sering disertai dengan simtom otonom seperti: nausea, vomitus, cemas, serta gangguan keseimbangan dan nistagmus (dengan atau tanpa penglihatan kabur). Adanya vertigo menunjukkan adanya gangguan lintasan sistem saraf perifer atay serebal dari sistem vestibuler (Wibowo & Gofir, 2001).

DIAGNOSIS DAN TERAPI PENYAKIT-PENYAKIT YANG MENIMBULKAN VERTIGO

Sejumlah obat direkomendasikan untuk pengobatan vertigo dan kelainan labirin, akan tetapi yang banyak dipilih ialah golongan antimuskarinik dan fenotiazin. Siklizin atau proklorperazian mungkin dapat digunakan pada serangan akut. Betahistin (suatu analog histamin) dan sinarizin (cinnarizine) dipakai untuk memperbaiki sirkulasi darah pada bagian dalam telinga pada sindrom Meniere (Meniere's syndrome) (laurence et

al,1997). Polifarmasi pada lansia memerlukan analisis nyeri yang cermat dan pereda nyeri termasuk terapi adjuvan atau alternatif yang tersedia dan sedang digunakan. Sikap masyarakat sering berkontribusi pada perawatan nyeri yang tidak perlu (Fulcher dkk, 2012). Obat-obat untuk tujuan mengatasi keluhan vertigo beberapa mudah diperoleh dan dapat disalahgunakan jika diminum dalam jangka waktu lama. Kesalahan umum adalah bahwa obat OTC benar-benar aman, tanpa kemungkinan overdosis atau reaksi. Antihistamin mungkin merupakan obat yang paling sering diberikan dan paling disalahgunakan. Keluhan harus dikurangi dan dievaluasi secara pribadi untuk memastikan obat ini digunakan dengan benar.

1. Neuronitis Vestibuler (vestibulopati perifer)

Gejala: vertigo, muntah, cemas, nistagmus. Merupakan penyakit yang dapat sembuh sendiri (self limited illness), penyebab tidak diketahui (mungkin kena virus) lesi perifer, terapinya dengan menekan simtomnya (Wibowo & Gofir, 2001).

Terapi:

- a. Antihistamin:
 - Dimenhidrinat.
 - Difenhidramin.
 - Meclizine.
 - Cyclizine.

Antihistamin digunakan di sini bukan oleh karena efek antihistaminnya, tapi karena sifat antikolinergik sentral, dengan mekanisme biokemis yang menghasilkan efek antivertigo. Efek sampingnya ialah: sedasi (dimenhidrinat, difenhidramin), 3 kali atau lebih sehari. Mecilizine dan cyclizine tidak begitu sedatif, dipakai 1-2 kali sehari. Efek samping antikolinergik sendiri ialah mulut kering atau pandangan kabur.

- b. Golongan agonis reseptor H, misalnya *betahistine*.

- c. Obat antikolinergik: Amfetamin (dapat dikombinasikan dengan prometazin dan skopolamin), efedrin (sekali­gus menghilangkan sedasi obat lain). Efek sampingnya ialah: insomnia, nervousness dan palpitasi.
- d. Fenotiazin: Dipakai prometazin (bersifat antihistamin)
- e. Simpatomimetik: dapat menekan vertigo juga. Amfetamin (dapat dikombinasikan dengan prometazin dan skopolamin), efedrin (sekali­gus menghilangkan sedasi obat lain). Efek sampingnya ialah: insomnia, nervousness dan palpitasi
- f. Tranquilizer minor: Dipakai diazepam atau klordiazepoksid, untuk mengatasi anxiety yang menyertai vertigo. Hidroksizin, suatu tranquilizer yang juga mempunyai efek antihistamin dan antiemetik. Dosisnya : 24-100 mg, 3-4 kali/hari (Wibowo & Gofir, 2001).

2. Labirintis

- a. Bakteriel (supurative) : diberi antibiotik
- b. Virus (labirintitis akut)

Terapi simtomatik seperti di atas (Wibowo & Gofir, 2001).

3. Barany's vertigo

(Benign positional nystagmus & vertigo) jenis ini merupakan yang paling banyak ditemui dalam praktek. Etiologiknya cedera kepala, infeksi telinga tengah, stapedektomi. Terapi : kausal dan simtomatik (Wibowo & Gofir, 2001).

4. Vertigo pasca trauma

Ada 3 bentuk :

1. Akut
2. Posisional
3. Fistula perilimfatik (melalui jendela oval/bundar. Terapi mungkin pada eksplorasi telinga tengah) (Wibowo & Gofir, 2001).

5. Sindrom meniere

Terjadi pada umur dekade 3-4.

Gejala: vertigo, rasa tekanan penuh pada telinga dapat, tinnitus, ketulian yang berfluktuasi (Wibowo & Gofir, 2001).

6. Sindrom vertigo fisiologis

Ada beberapa jenis (Wibowo & Gofir, 2001):

1. Motion sickness
2. Vision-induced vertigo
3. Vertigo pada ketinggian.

7. Iskemia batang otak (Brainstem ischemia)

Vertigo terjadi karena adanya gangguan sirkulasi vertebrobasiler. Gejala lain : disatri, rasa kaku pada wajah, aktasia, hemiparseresis, disfagia, diplopria, dan hemianopsia. Terapinya ialah terapi untuk stroke (Wibowo & Gofir, 2001).

8. Oscillopsia

Ilusi di mana obyek yang diam bergerak ke belakang keluar (back & forth. Terapi : baclofen: 10-20 mg, 3 kali/hari (Wibowo & Gofir, 2001).

GANGGUAN KESEIMBANGAN

Penyebabnya ada beberapa macam. Terapinya selain simptomatik ditambah juga dengan terapi kausal sesuai dengan penyebabnya. Jenisnya ialah:

- a. Defisit sensorik multipel: neuropati perifer, defisiensi B12, tabes dorsalis, mielopati.
 - b. Kelainan serebelum.
 - c. Schwannoma.
 - d. Drug induced.
 - e. Epileptic dizziness: disebabkan epilepsi lobus temporalis.
- Sejumlah obat dapat menyebabkan gangguan keseimbangan, yakni:
1. Antikonvulsan.
 2. Intoksikasi alkohol.
 3. Salisilat.
 4. Antibiotik aminoglikosid.

Sebagian dari obat-obatan tersebut juga menimbulkan gangguan pendengaran seperti salisilat, aminoglikosid, cisplatin, kuinin, kuinidin. Apabila gangguan masih ringan, kondisi keseimbangan atau pendengaran akan kembali normal (reversible), akan tetapi apabila gangguan berat, dapat menimbulkan gangguan permanen. Dengan demikian apabila gangguan mulai timbul, pemberian obat segera dihentikan (Samekto, 2001).

OBAT YANG DIGUNAKAN PADA MUAL DAN VERTIGO

Mual dan muntah mempunyai banyak penyebab, termasuk obat-obatan (misalnya obat sitotoksik, opioid, anestetik, digoskin), migren, dan kehamilan. Lebih mudah untuk mencegah muntah daripada menghentikannya bila muntah sudah mulai terjadi. Oleh karena itu, bila memungkinkan, antiemetik sebaiknya diberikan sesaat sebelum stimulus emetik diharapkan (Neal, 2005).

Antiemetik sebaiknya tidak diberikan sebelum diagnosis diketahui karena identifikasi penyebab bisa tertunda. Emesis dikoordinasi oleh **pusat muntah (O)** dalam medula. Sumber stimulasi yang penting dari pusat muntah adalah ***chemoreceptor trigger zone (CTZ)*** pada daerah postrema. CTZ bisa distimulasi oleh toksin atau obat dalam sirkulasi (atas) karena CTZ tidak dilindungi oleh sawar darah-otak (CTZ adalah bagian dari sistem sirkumventrikular). CTZ memiliki banyak reseptor dopamin (D2) dan hal tersebut menjelaskan mengapa obat dopaminergik yang digunakan pada terapi penyakit Parkinson sering menyebabkan mual dan muntah. Di lain pihak, **antagonis reseptor dopamin** merupakan **antiemetik** dan digunakan untuk mengurangi mual dan muntah yang berhubungan dengan pemberian obat emetogenik (misalnya obat antikanker sitotoksik) (Neal, 2005).

CTZ juga memiliki reseptor 5HT3 dan **antagonis 5HT3** (misalnya ondansetron merupakan antiemetik yang efektif.

Antagonis 5HT3 semakin banyak digunakan untuk mencegah atau mengurangi mual dan muntah akibat kemoterapi kanker dan anestesia umum karena obat ini mempunyai lebih sedikit efek yang tidak diinginkan. Pada beberapa kasus, tidak jelas bagaimana antagonis 5HT3 menghasilkan efek antiemetiknya. Terdapat konsentrasi reseptor 5HT3 yang tinggi pada CTZ, tetapi efek di perifer mungkin juga penting. Banyak obat sitotoksik (dan radiasi X) menyebabkan pelepasan 5HT mengaktivasi reseptor 5HT3 pada serabut sensoris vagus (Neal, 2005).

Stimulasi serabut sensoris dalam lambung oleh iritan (misalnya ipekak, toksin bakteri) menyebabkan 'refleks' mual dan muntah. Antagonis dopamin dan antagonis 5HT3 tidak efektif dalam mengurangi mual dan muntah akibat **motion sickness**. Obat **antikolinergik** atau **antihistamin**, yang bekerja langsung pada pusat muntah, bisa efektif, meskipun sering terjadi efek samping. Vertigo dan muntah yang berhubungan dengan **penyakit vestibular** diterapi dengan **antihistamin** (misalnya prometazin, sinarizin, **fenotiazin**, atau **berahistin** (Neal, 2005).

Pusat muntah berada pada formasio retikularis lateralis medula pada tingkat nukleus olivarius. Pusat muntah menerima serabut aferen dari daerah-daerah berikut.

1. Korteks limbik, daerah ini dianggap bertanggung jawab atas mual yang berhubungan dengan bau serta penglihatan yang tidak sedap. Aferen kortikal juga terlibat dalam refleks muntah yang dikondisikan, yang bisa terjadi ketika pasien melihat atau mencium bau obat sitotoksik yang akan diterimanya.
2. CTZ

3. Nukleus solitarius, daerah ini termasuk dalam lengkung refleks muntah (yaitu refleks yang timbul dengan memasukkan jari ke dalam mulut).

4. Medula spinalis (serabut spinorektikular). Medula spinalis terlibat dalam mual yang menyertai trauma fisik.

5. Sistem vestibular, sistem ini terlibat dalam mual dan muntah yang berhubungan dengan penyakit vestibular dan motion sickness. Transmisor yang terlibat dalam jalur emesis tidak diketahui dengan lengkap. Akan tetapi, CTZ kaya akan reseptor dopamin D2 dan 5HT3. Sinaps kolinergik dan histaminergik terlibat dalam transmisi dari aparatus vestibular ke pusat muntah. Pusat muntah berjalan ke saraf vagus dan ke neuron motorik spinal yang mempersarafi otot abdomen. Pusat muntah bertanggung jawab untuk mengkoordinasi kejadian kompleks yang mendasari emesis. Peristalsis terbalik (reverse peristalsis) memindahkan isi usus halus bagian atas ke dalam lambung. Glotis menutup, napas ditahan, sfingter esofagus dan sfingter gaster relaksasi, dan akhirnya otot abdomen berkontraksi mengeluarkan isi lambung (Neal, 2005).

Muntah yang diinduksi oleh obat

Obat sitotoksik mempunyai potensi emetik yang bervariasi, tetapi beberapa obat seperti sisplatin menyebabkan muntah hebat pada sebagian besar pasien. Efek emetik dari obat ini tampaknya melibatkan CTZ dan antagonis dopamin merupakan antiemetik yang seringkali efektif.

Proklorperazin adalah fenotiazin yang telah banyak digunakan sebagai antiemetik. Proklorperazin kurang sedatif dibandingkan klorpromazin, tetapi bisa menyebabkan reaksi distonik hebat (seperti semua neuroleptik tipika).

Metoklopramid merupakan antagonis D2, tetapi juga mempunyai efek prokinetik pada usus dan meningkatkan absorpsi banyak obat. Hal ini dapat menjadi suatu keuntungan, misalnya pada migren, di mana absorpsi analgesik diperkuat. Efek samping biasanya ringan, tetapi bisa terjadi reaksi distonik hebat (lebih umum pada orang muda dan wanita).

Domperidon mirip dengan metoklopramid, tetapi tidak menembus sawar darah-otak dan jarang menyebabkan sedasi atau efek ekstrapiramidal.

Antagonis 5HT₃, misalnya **ondansetron**, kurang menyebabkan efek samping seperti antagonis dopamin, tetapi bisa menyebabkan konstipasi atau sakit kepala. Uji klinis menunjukkan bahwa muntah hebat yang disebabkan oleh obat sitotoksik yang sangat emetik dikendalikan lebih baik oleh kombinasi obat antiemetik intravena, misalnya **metoklopramid** dan **deksametason**. Kombinasi **ondansetron** dan **deksametason** akan mencegah emesis yang diinduksi sisplatin pada sebagian besar pasien. Tidak diketahui mengapa deksametason bersifat antiemetik.

Motion sickness

Motion sickness sangat sering terjadi dan meliputi mabuk laut, mabuk udara, dan sebagainya. Tandanya adalah pucat, keringat, dingin, mual, dan muntah. Tanda dan gejala timbul relatif bertahap tetapi pada saat tertentu memuncak menjadi muntah atau mual. Setelah itu sering terjadi malaise sementara yang semakin berkurang. Gerakan provokatif (misalnya dalam kapal) yang terus menerus menyebabkan peningkatan adaptasi proktektif dan setelah 4 hari. Sebagian besar orang bebas dari gejala. *Motion sickness* dipercaya merupakan respons terhadap informasi sensorik yang bermasalah (yaitu sinyal dari mata dan sistem vestibular tidak sejalan). Hanya sedikit yang diketahui mengenai mekanisme neural yang terlibat dalam *motion sickness*, tetapi *motion sickness* tidak terjadi setelah dilakukan labirintektomi atau ablasi serebelum vestibular. Prosedur yang mengurangi masalah vestibular/visual bisa membantu. Sebagai contoh, hindari gerakan kepala, dan bila berada dek kapal seseorang harus terfiksasi pada horizon, tetapi bila dalam suatu kabin seseorang lebih baik menutup matanya.

Hiosin merupakan salah satu obat yang paling efektif untuk mengurangi insidensi *motion sickness*. Hiosin merupakan

antagonis reseptor muskarinik dan sering menyebabkan rasa kantuk, mulut kering, serta penglihatan kabur. Sinarizin adalah antihistamin. Sinarizin mempunyai efikasi yang sama dengan hiosin. Tetapi menyebabkan efek samping yang lebih sedikit. Obat ini harus diminum 2 jam sebelum menghadapi stimulasi provokatif.

Penyakit vestibular

Labirin membangkitkan inot yang kontinu ke batang otak. Setiap proses patologis yang mengubah keseimbangan tonus ini bisa menyebabkan pusing (mulai dari kepala terasa ringan sampai ketidakmampuan untuk berdiri atau berjalan). Gejala utamanya adalah vertigo, yang merupakan perasaan salah akan gerakan berputar, berhubungan dengan overaktivitas simpatis, mual, dan muntah (Neal, 2005).

Labirintitis akut

Labirintitis akut seringkali timbul mendadak sebagai vertigo dengan mual dan muntah. Labirintitis sering dianggap sebagai sindrom viral atau pascaviral (Neal, 2005).

Penyakit Meniere disebabkan oleh tekanan yang meningkat pada labirin membranosa. Serangan vertigo hebat yang berhubungan dengan mual, muntah, tuli, dan tinitus terjadi beberapa kali dan diikuti oleh periode remisi panjang. Di antara serangan, tuli dan tinitus menetap dan memburuk secara bertahap. Antiemetik yang digunakan pada penyakit labirin termasuk **antihistamin (sinarizin, siklizin)** dan **fenotiazin (prometazin, proklorperazin)**. **Betahistin** adalah obat yang digunakan secara spesifik pada penyakit Meniere karena Betahistin bekerja dengan mengurangi tekanan endolimfatik (Neal, 2005).

Kehamilan.

Antiemetik hanya digunakan untuk muntah hebat karena kemungkinan tetapi tidak dapat dipastikan berisiko terhadap

fetus. Bukti yang terbatas mengatakan bahwa **prometazin** aman.(Neal, 2005).

Tabel 1. Pengobatan Vertigo Akut (Kuo et al, 2008).

Kelas Obat	Obat	Dosis
Antihistamines	Promethazine	12.5-25 mg per oral i.m atau per rektal tiap 4-12 jam
	Behatistine	4-6 mg tiap 8 jam per hari
Benzodiazepines	Diazepam	2-10 mg per oral or i.v setiap 4-8 jam
	Lorazepam	0.5-2 mg per oral, i.m atau e.v tiap 4-8 jam
Antiemetics	Prochlorperazine	5-10 mg per oral atau i.m tiap 6-8 jam atau 25 mg per rektal tiap 12 jam
	Metoclopramide	10-20 mg per oral tiap 6 jam atau 10-20 mg melalui slow e.v tiap 6-8 jam

im, intramuscularly; iv, intravenously; ev, endovenously.

Tabel 2. Pengobatan dari Penyebab Vertigo (Swartz et al, 2005).

Penyebab	Pengobatan
Benign paroxysmal positional vertigo	Meclizine 25-50 mg per oral tiap 4 sampai 6 jam Epley maneuver Vestibular rehabilitation
Ménière disease	Pembatasan Garam (<1-2 g sodium per hari) dan atau diuretik Intratympanic dexamethasone atau gentamicin Endolymphatic sac surgery
Vestibular neuritis	Methylprednisolone 100 mg per oral per hari kemudian ditapering sampai 10 mgper oral per hari selama 3 minggu

DAFTAR PUSTAKA

- Wibowo, Samekto & A.Gofir. 2001. Farmakoterapi dalam Neurologi Edisi Pertama. Salemba Medika : Jakarta.
- Wells, Barbara G., J.T. Dipiro, T.L.Schwinghammer, & C.V.Dipiro. 2012. Pharmacotherapy Handbook Eight Edition. McGraw-Hill Companies : Amerika
- Neal, Michael J. 2005. At a Glance Farmakologi Medis Edisi Kelima. Alih bahasa dr.Juwalita Surapsari. Erlangga : Jakarta.
- Fulcher, Eugenia M., Robert M. Fulcher, Cathy D. Soto. 2012. Pharmacology: Principles And Applications 3rd Edition. Elsevier: Riverport Lane St. Louis, Missouri
- Kuo CH, Pang L, Chang R. Vertigo - part 1 - assessment in general practice. Austr Fam Physician 2008;37:341-7.
- Swartz R, Longwell P. Treatment of vertigo. Am Fam Physician 2005;71:1115-22.
- Gnerre P, C. Casati, M.Frualdo, M.Cavalleri, S. Guizzetti. 2015. Management of vertigo: from evidence to clinical practice. Italian Journal of Medicine 2015; volume 9:180-192

BAB V

OBAT MIGRAIN

Oleh Nursyafni

5.1 Pendahuluan

Sakit kepala termasuk penyakit ringan, namun pengaruhnya besar terhadap aktivitas sehari-hari, data menunjukkan bahwa 90% populasi manusia pernah mengalami penyakit yang menimbulkan rasa nyut-nyut sekali atau dua kali dalam setahun. Jenis sakit kepala yang juga banyak dikeluhkan adalah sakit kepala sebelah atau migrain (Budianto, 2015).

Menurut penelitian WHO dari total populasi dunia berusia 18-65 tahun yang pernah melaporkan sakit kepala, sekitar 30 % merupakan sakit kepala migrain (p2ptm Kemenkes RI, 2018). Sedangkan kelompok Wanita berpotensi 2 kali lebih besar untuk mengalami migrain daripada pria. Hal ini disebabkan Wanita memiliki faktor hormonal yang kompleks dibandingkan pria yang berkontribusi pada kondisi fisiologisnya. Migrain dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun faktor lingkungan (Aulia, 2021). Faktor lingkungannya antara lain makanan dengan kandungan tertentu (seperti tiramin, cokelat), siklus menstruasi, cuaca, pola tidur, cahaya yang terang, dan *screen time* (Hasanah *et al.*, 2018). Adanya penyakit komorbiditas seperti penyakit jantung koroner juga dikatakan bermakna sebagai faktor risiko terjadinya migrain (Inonu, 2020).

5.2 Defenisi

Migrain adalah merupakan nyeri kepala berulang dengan manifestasi serangan selama 4- 72 jam. Karakteristik nyeri kepalanya berupa unilateral, berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktivitas fisik rutin dan diikuti dengan mual dan/atau fotofobia dan fonofobia (Utami, Oktarlina and Himayani, 2017).

Penderita migrain akan merasakan nyeri dan berdenyut seperti dipukuli dan ditarik-tarik dan biasanya disertai dengan gangguan saluran cerna seperti mual dan muntah. Penderitanya pun cenderung menjadi lebih sensitif terhadap cahaya, suara dan bau-bauan. Hal itu tentu amat mengganggu dan bisa menghambat segala aktifitas si penderita (Budianto, 2015).

5.3 Gejala Klinis

Secara umum migrain dibagi menjadi dua, yaitu migrain dengan aura dan migrain tanpa aura, migrain dengan aura disebut juga sebagai *migraine klasik* (Utami, Oktarlina and Himayani, 2017). Migren tanpa aura merupakan jenis migrain yang paling sering dijumpai, dimana rasio migren tanpa aura berbanding migrain dengan aura adalah 5 : 1 (Rosmaladewi *et al.*, 2012)

Gejala migrain tanpa aura terasa nyeri sedang sampai berat pada salah satu bagian sisi kepala dan bersifat pulsatil dengan disertai mual, fotofobia (sensitif terhadap cahaya) dan fonofobia (sensitif terhadap suara). dimana nyeri kepalanya akan berlangsung selama 4-72 jam (Utami, Oktarlina and Himayani, 2017).

Gejala umum migrain dengan aura memiliki manifestasi yang sama dengan migrain tanpa aura ditambah dengan gejala aura. Gejala aura dapat berupa gejala visual, sensori, bahasa, motorik, brainstem dan retinal yang reversible berlangsung antara 5-60 menit (Susanti, 2020).

5.4 Prevalensi

Migrain terjadi pada 17,6% wanita dan 5,7% pria. Insiden migrain tertinggi didapatkan pada usia 15 hingga 24 tahun, dengan puncaknya pada usia 20-24 tahun pada wanita dan 15-19 tahun pada pria. Sejumlah 90% serangan pertama terjadi sebelum usia 40 tahun. Prevalensi tertinggi didapatkan pada usia 35 hingga 45 tahun. Usia dewasa 18 hingga 59 tahun, prevalensi migrain diperkirakan sejumlah 17 hingga 21% bergantung pada kriteria diagnosis yang digunakan: *strict migraine* 8-11% dan *probable migraine* 9-10%. Sekitar 70% penderita migrain mengalami serangan migrain tanpa aura dan 20% mengalami migrain dengan aura (Putri Paramita Abyuda and Nandar Kurniawan, 2021).

5.5 Tatalaksana Pengobatan

Menurunkan frekuensi dan tingkat keparahan serangan migrain maka diperlukan pemilihan dan jenis terapi profilaksis, maka sangat penting untuk mengurangi tingkat kecemasan dan stres akibat sakit kepala yang berulang. Terapi profilaksis juga pada

akhirnya akan meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah progresivitas menjadi migrain kronis (Kedokteran *et al.*, 2020).

Pada prinsipnya, penatalaksanaan migrain bertujuan untuk menghentikan progresivitas nyeri kepala, mengurangi intensitas dan frekuensi serangan, mengurangi disabilitas, meningkatkan kualitas hidup, serta mencegah rekurensi, mencapai pereda sakit kepala yang cepat dan konsisten sehingga memungkinkan pasien untuk melanjutkan aktivitas normal sehari-hari. Idealnya, pasien harus dapat mengelola sakit kepala mereka secara efektif tanpa harus pergi dokter (DiPiro *et al.*, 2017).

5.5.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi non Farmakologi yang dapat dianjurkan antara lain menaruh es ke kepala dan dibawa berbaring atau tidur, biasanya dalam ruangan yang gelap dan lingkungan yang tenang. Identifikasi dan hindari pemicu serangan migrain (tabel 5.1). Selanjutnya dapat dilakukan intervensi perilaku seperti terapi relaksasi, biofeedback dan terpai kognitif dapat membantu pasien yang lebih memilih terapi nondrug atau ketika terapi obat tidak efektif atau tidak ditoleransi terhadap obat.

Tabel 5.1 Faktor Pemicu Migrain (by DiPiro *et al.*, 2017)

Pemicu Makanan	Pemicu Lingkungan	Pemicu Perilaku dan keadaan fisiologis
Alkohol	Cahaya yang silau atau berkelip	Kelebihan atau kekurangan tidur
Kafein	Tempat yang tinggi	Kelelahan
Coklat	Suara yang berisik	Menstruasi
Makanan	Bau yang kuat	Menopause

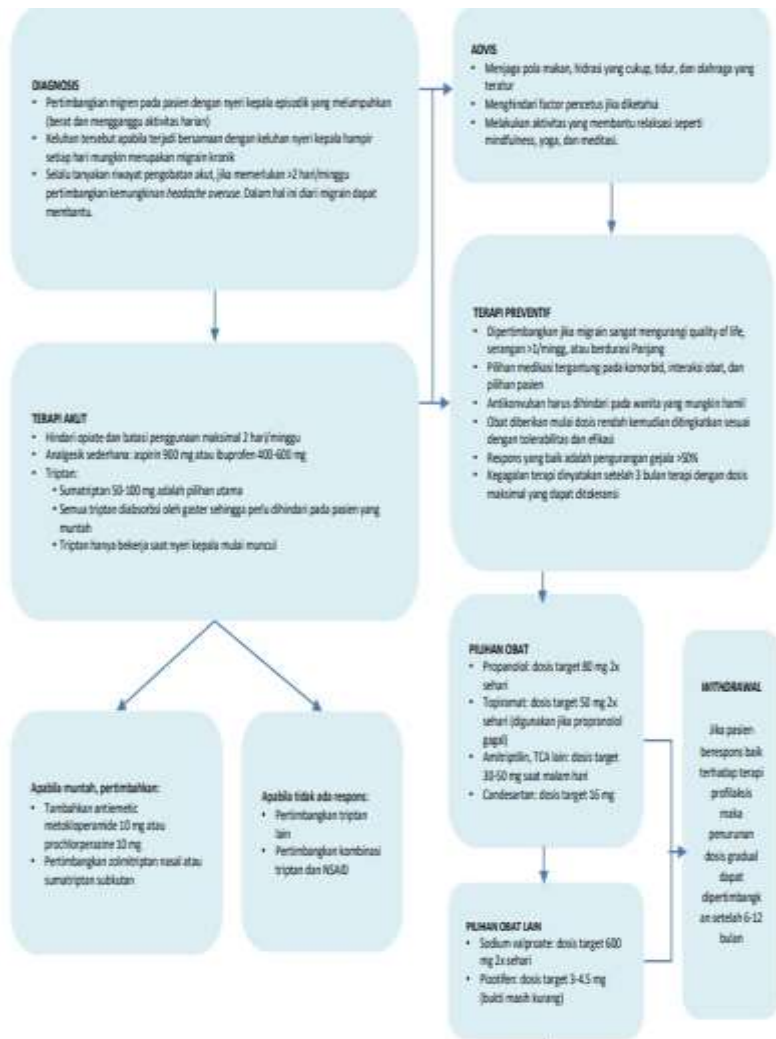
Fermentasi		
Monosodium Glutamat	Asap rokok	Melewatkan makan
Makanan mengandung Tiramin	Perubahan Cuaca	Stress atau Post Stress
Makanan cepat saji	-	Aktivitas sexual
Sakarin / Aspartam pada makanan	-	Aktivitas fisik yang berat

5.5.2 Terapi Farmakologi

Terapi migrain dapat dibagi menjadi tatalaksana akut dan preventif. Tatalaksana akut migrain dapat dibagi menjadi tatalaksana spesifik dan nonspesifik. Obat terapi nonspesifik migrain yang digunakan antara lain NSAID (naproxen, ibuprofen, ketoprofen, diclofenak), asam asetilsalisilat dikombinasikan dengan metokloperamid, dan parasetamol. Obat terapi migrain nonspesifik antara lain menggunakan untuk tatalaksana migrain intensitas ringan-sedang. Kombinasi aspirin, acetaminophen, dan caffeine merupakan tatalaksana lini pertama yang efektif dan bebas dari kontraindikasi vascular seperti triptan. Aspirin dikombinasi dengan metocloperamide dapat membantu meringankan gejala gastrointestinal (Putri Paramita Abyuda and Nandar Kurniawan, 2021).

Batasi penggunaan terapi migrain akut hingga kurang dari 10 hari per bulan untuk menghindari berkembangnya sakit kepala akibat penyalahgunaan obat. Penggunaan obat migrain akut yang sering atau berlebihan dapat mengakibatkan peningkatan frekuensi sakit kepala dan konsumsi obat yang

dikenal sebagai obat-overuse headache. Hal ini biasanya terjadi dengan penggunaan berlebihan analgesik sederhana atau kombinasi, opiat, ergotamin tartrat, dan triptan. Batasi penggunaan terapi migrain akut hingga 2 atau 3 hari per minggu (by DiPiro *et al.*, 2017).



Gambar 5.1 Algoritma Tatalaksana Migrain (Nandar Kurniawan and Kusuma Wardhani, 2022)

5.5.3 Obat Migrain

Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

Cara kerja NSAIDs untuk sebagian besar berdasarkan hambatan sintesis prostaglandin, dimana kedua jenis siklo-oxygenase (COX) diblokir yaitu COX-2 (peradangan) dan COX-1. NSAIDs berkhasiat analgetik, antipiretik serta antiradang (antiflogistik). Digunakan pula untuk mencegah pembengkakan bila diminum sedini mungkin dalam dosis yang cukup tinggi. Selanjutnya NSAIDs juga berkhasiat terhadap kolik saluran empedu dan kemih, serta keluhan tulang pinggang dan nyeri haid (*dysmenorroe*). Obat-Obat NSAIDs juga bermanfaat pada nyeri kanker akibat metastasis tulang. Yang banyak digunakan untuk kasus ini adalah zat-zat dengan efek samping relatif kecil, yaitu ibuprofen, naproksen dan diklofenak (Tjay and Rahardja, 2015).

Obat-obat NSAID adalah pengobatan lini pertama untuk serangan migrain ringan hingga sedang; beberapa serangan parah juga responsif. Aspirin, diklofenak, ibuprofen, ketorolak, naproxen sodium, *tolfenamic acid* dan kombinasi parasetamol ditambah aspirin dan kafein merupakan campuran yang efektif (by DiPiro *et al.*, 2017).

Alkaloid Ergot dan Derivatnya

Merupakan obat migrain spesifik yang mampu menghentikan serangan secara lebih efektif, tetapi efek sampingnya juga lebih banyak. Obat ini berefek sebagai agonis serotonin yang akan menstimulir reseptor 5HT_{1D} yang akan menyebabkan konstriksi kuat arteri otak yang telah mendilatasi, mengurangi peradangan neurogen sekitarnya dan meningkatkan ambang nyeri di SSP (Tjay and Rahardja, 2015).

Ergotamin dapat diberikan oral, tetapi sebaiknya rektal dengan dosis 1 mg, yang bila perlu dapat diulang maksimal 3 kali sehari dengan interval 30-60 menit. Sering kali ergotamin dikombinasi dengan kofein untuk meningkatkan resorpsi (oral dan rektal) dan memperkuat efeknya. Efek samping ergotamin yang cukup berat adalah berupa sakit kepala dan mual, yang dapat disalahtafsirkan

sebagai gejala migrain dengan bahaya overdosis dan keracunan. Oleh karena itu, sebaiknya obat ini digunakan untuk kasus yang parah saja.

Serotonin Receptor Agonists (Triptans)

Triptan adalah sekelompok agonis reseptor serotonin yang berguna dalam terapi sakit kepala vaskular dan migrain. Triptan adalah agonis serotonin dengan afinitas tinggi untuk reseptor 5-HT_{1B} dan 5-HT_{1D} yang ditemukan pada sel otot polos pembuluh darah. Simulasi reseptor 5-HT_{1D} menghasilkan penyempitan pembuluh darah intrakranial. Triptan juga dapat memblokir pelepasan peptida vasoaktif dari neuron trigeminal perivaskular melalui aksinya pada reseptor 5-HT_{1D} presinaptik pada terminal saraf (National Library Of Medicine, 2018).

Sumatriptan sama efektifnya dengan ergotamin untuk menanggulangi serangan yang belum begitu hebat (oral 100 mg). Boleh diulang setelah setiap 1 jam sampai maksimal 300 mg per 24 jam. Pada serangan hebat, sumatriptan lebih baik diberikan subkutan 6 mg, jika perlu setelah 1 jam diulang satu kali. Senyawa triptan lain yang tersedia adalah zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan dan yang lebih baru almotriptan serta eletriptan. Semua derivat ini bekerja lebih lama dan lebih sedikit efek sampingnya dibanding dengan sumatriptan (Tjay and Rahardja, 2015).

Tabel 5.2 Obat-Obat Migrain Akut (DiPiro *et al.*, 2015)

Nama Obat	Dosis	Dosis Maksimum
Parasetamol	1000 mg saat onset, ulangi 4-6 x sehari jika perlu	Max Dosis sehari 4 g
Kombinasi Parasetamol 250 mg/aspirin 250 mg/kafein 25 mg	2 tablet saat onset tiap 6 jam	Tersedia tanpa resep
Aspirin	500-1000 mg tiap 6 jam	Max Dosis sehari 4 g
Ibuprofen	200-800 mg tiap 6	Hindari dosis > 2.4

	jam	g/hari
Na diklofenak	50-100 mg saat onset, dapat diulang 80 mg tiap 8 jam.	Hindari dosis > 150 mg/hari
Ergotamin tartrat	Oral dan Sublingual Tablet 2 mg saat onset, lalu 1-2 mg tiap 30 menit jika diperlukan	Max Dosis sehari 6 mg
	Suppositoria 0,5-1 suppos saat onset, ulang setelah 1 jam jika diperlukan	Max Dosis sehari 4 mg
Sumatriptan	Injeksi 6 mg subkutan, dilang setelah 1 jam jika diperlukan	Max Dosis sehari 12 mg
	Tablet Oral 25, 50, 85 atau 100 mg saat onset, dapat diulang setelah 2 jam	Max Dosis sehari 200 mg

5.6 Profilaksis Migrain

Penting untuk menentukan frekuensi, durasi, dan tingkat keparahan sakit kepala dan apapun yang dapat memicunya. Semua pasien dengan sakit kepala migrain harus membuat buku harian untuk menandai kapan sakit kepala datang sehingga dapat menentukan frekuensi, tingkat keparahan dan durasi sakit kepala, hal ini juga dapat membantu mengidentifikasi pemicu apa pun yang dapat menyebabkan sakit kepala migrain. Beberapa pemicu umum termasuk faktor lingkungan seperti kebisingan, bau, obat-obatan (seperti pil kontrasepsi oral, terapi penggantian hormon, dan penghambat reseptor H₂), makanan (keju, anggur, coklat), dan faktor perilaku seperti kurang tidur atau tidur berlebihan. Terapi obat pencegahan mungkin tidak diperlukan jika pemicu dapat

diidentifikasi dan dimodifikasi (National Library Of Medicine, 2022).

Obat-obat yang digunakan untuk profilaksis ini semuanya secara langsung atau tidak langsung berkhasiat vasodilatasi. Obat yang digunakan adalah β -blocker metoprolol dan propranolol, antagonis serotonin pizotifen dan metisergida, obat hipertensi klonidin dan antagonis-Ca flunarizin. Semua obat profilaksis ini tidak efektif untuk menanggulangi serangan akut (Tjay and Rahardja, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi preventif dapat mengurangi gejala, meningkatkan quality of life, dan mengurangi biaya yang diperlukan untuk berobat. Olahraga teratur dapat mengurangi 0.6 (+ 0.3) hari episode migrain dan meningkat seiring peningkatan intensitas olahraga, penelitian lain pasien dengan intervensi manajemen stres selama 10 bulan menunjukkan penurunan 2.1 serangan migrain/bulan (Nandar Kurniawan and Kusuma Wardhani, 2022).

β -ADRENERGIC ANTAGONISTS

Propranolol, timolol, dan metoprolol mengurangi frekuensi serangan migrain hingga 50% pada lebih dari 50% pasien. Atenolol dan nadolol mungkin juga efektif. Efek samping termasuk kantuk, kelelahan, gangguan tidur, mimpi yang jelas, gangguan ingatan, depresi, disfungsi seksual, bradikardia, dan hipotensi. Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal jantung, penyakit pembuluh darah perifer, gangguan konduksi atrioventrikular, asma, depresi, dan diabetes (Wells *et al.*, 2017).

Antikonvulsan

Asam Valproat dan sodium valproat adalah dua obat antikonvulsan yang digunakan untuk profilaksis migrain. Efek samping yang umum termasuk mual, kantuk, rambut rontok, tremor, dan hiperamonemia. Obat golongan ini dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang parah dan pankreatitis. Sodium valproate tidak dapat digunakan pada kehamilan karena mempunyai efek teratogen.

Topiramate adalah obat lain yang digunakan sebagai pilihan pengobatan lini pertama untuk profilaksis migrain, obat ini memiliki khasiat yang sebanding dengan propranolol untuk mencegah sakit kepala migrain. Efek samping yang umum termasuk masalah memori dan konsentrasi, paresthesia, kelelahan, mual, anoreksia serta dapat menyebabkan asidosis metabolik dan mengendapkan batu ginjal, miopia akut, dan glaukoma sudut tertutup (National Library Of Medicine, 2022).

Antidepresan

Amitriptilin dengan efek ansiolitik terutama diberikan pada pasien dengan gejala depresi sekunder, yang umumnya timbul sesudah bangun tidur pada akhir serangan. Beberapa SSRI (fluvoxamin dan fluoksetin) ternyata juga efektif. Semua zat itu bersifat serotoninergis kuat, artinya meningkatkan kadar serotonin dalam otak, sehingga justru kebalikan dari efek obat-obat profilaktis lainnya. Mekanisme kerjanya belum dapat dijelaskan, mungkin seperti pizotifen berdasarkan peningkatan ambang nyeri dengan memperkuat efek serotonin (Tjay and Rahardja, 2015). Amitriptilin terbukti bermanfaat dalam pencegahan migrain. Amitriptilin lebih efektif daripada propranolol pada jenis sakit kepala migrain (National Library Of Medicine, 2022).

Tabel 5.3 Obat Profilaksis Migrain (Wells *et al.*, 2017)

Nama Obat	Dosis Awal	Range Dosis
Atenolol	50 mg/hari	50-200 mg/hari
Metoprolol	100 mg/hari dalam dosis terbagi	100-200 mg/hari dalam dosis terbagi
Propanolol	40 mg/hari dalam dosis terbagi	40-160 mg/hari dalam dosis terbagi
Amitriptilin	10 mg sebelum tidur	20-50 mg sebelum tidur
Asam Valproat	250-500 mg /hari dalam dosis terbagi	500-1500 mg/hari dalam dosis terbagi
Topiramate	25 mg/hari	50-200 mg/hari dalam dosis terbagi

DAFTAR PUSTAKA

- Aulia, A. (2021) 'Pengaruh Stres terhadap Kejadian Migrain', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(1), pp. 25–30. Available at: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i1.499>.
- Budianto, Z. (2015) 'Efektivitas Spritual Emotional Freedom Technique (SEFT) Untuk Mengurangi Frekuensi Kekambuhan Penyakit Migrain', *Jurnal Ilmiah Psikologi Terapan*, 3(2), pp. 216–248.
- DiPiro, J.T. *et al.* (2015) 'Pharmacotherapy'. McGraw-Hill Education.
- Hasanah, M.D. *et al.* (2018) '18088-Article Text-51107-1-10-20220511', pp. 1–12.
- Inonu, V.F. (2020) 'Peran Hormon Estrogen Pada Siklus Menstruasi Sebagai Faktor Pemicu Terjadinya Migrain The Role of Estrogen Hormone In Menstrual Cycle As A Trigger Factor For Migraine', *Medula*, 10(2), pp. 302–306.
- Kedokteran, J. *et al.* (2020) 'TINJAUAN PUSTAKA Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Migrain', *Ked. N. Med* /, 3(2), pp. 42–48.
- Nandar Kurniawan, S. and Kusuma Wardhani, D. (2022) 'Classical Migraine', *JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*, 3(2), pp. 35–40. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2022.003.02.2>.
- National Library Of Medicine (2018) *Serotonin Receptor Agonists (Triptans)*, United States Government. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548713/#:~:text=The triptans \(trip' tans\),a neurotransmitter and bioactive amine](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548713/#:~:text=The triptans (trip' tans),a neurotransmitter and bioactive amine).
- National Library Of Medicine (2022) *Migraine Prophylaxis*, National Centre For Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>.
- p2ptm Kemenkes RI (2018) *No Title, Migrain*. Available at: <https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/stroke/adakah-sobat-sehat-yang-pernah-mengalami->

migrain (Accessed: 2 April 2023).

- Putri Paramita Abyuda, K. and Nandar Kurniawan, S. (2021) 'Complicated Migraine', *JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*, 2(2), pp. 28–33. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2021.002.02.2>.
- Rosmaladewi *et al.* (2012) 'Perbandingan pemberian ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid terhadap nilai visual analog scale (vas) penderita migren tanpa aura', *JST Kesehatan*, 2(2), pp. 171–178.
- Susanti, R. (2020) 'Potential Gender Differences in Pathophysiology of Migraine and Tension Type Headache', *Human Care Journal*, 5(2), p. 539. Available at: <https://doi.org/10.32883/hcj.v5i2.749>.
- Tjay, T.H. and Rahardja, K. (2015) *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT Elex Media Komputindo.
- Utami, M.N., Oktarlina, R.Z. and Himayani, R. (2017) 'Korelasi Antara Migrain Dengan Kejadian Stroke', *Jurnal Medula*, 7(4), pp. 42–46. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/view/1687/pdf>.
- Wells, B.G. *et al.* (2017) *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition*, McGraw-Hill Companies.

BAB VI

ANTIDEPRESAN

Oleh Helmi

Antidepresan adalah kelompok obat-obatan yang digunakan untuk menangani penyakit depresi. Depresi merupakan salah satu gangguan kesehatan mental yang mempengaruhi perasaan, pola pikir dan perilaku seseorang. Orang-orang dengan kondisi depresi memiliki perasaan sedih yang berkepanjangan dan kehilangan ketertarikan atau minat terhadap kegiatan-kegiatan yang biasanya disukai. Secara patofisiologi, depresi dapat terjadi karena berbagai hal, utamanya disebabkan karena kurangnya kadar beberapa neurotransmitter monoamin, seperti norepinefrin (NE), serotonin (5HT) dan dopamin (DA) (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017). Sebagaimana obat-obatan lainnya, obat-obatan antidepresan menarik untuk dikaji terutama ditinjau dari keilmuan farmakologi, yang meliputi aspek farmakodinamik, farmakokinetik, interaksi dan kemungkinan efek samping dalam penggunaannya, yang secara lebih detail akan disampaikan sebagai berikut.

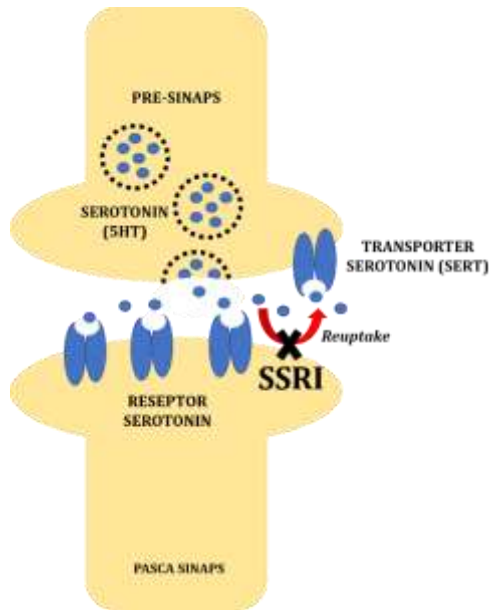
6.1 Aspek Farmakodinamik Antidepresan

Sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya, bahwa penurunan kadar neurotransmitter monoamin di otak merupakan permasalahan utama yang terjadi pada depresi. Secara fisiologis di dalam otak, setelah disintesis di pre-sinaps neurotransmitter monoamin akan mengalami beberapa kondisi, yakni: 1). Berinteraksi dengan reseptornya di pasca sinaps; 2). Diambil kembali (*reuptake*) oleh transporternya di pre-sinaps; 3). Didegradasi oleh enzim monoamin oksidase di pre-sinaps (Ikawati, 2015). Kondisi kedua dan ketiga merupakan kondisi yang harus dihindari, karena akan memicu terjadinya

penurunan kadar neurotransmitter di pasca sinaps, sehingga dapat memperparah kondisi depresi. Berdasarkan hal tersebut, maka strategi pengobatan depresi adalah dengan memodulasi serta mempertahankan kadar norepinefrin (NE), serotonin (5HT) dan dopamin (DA) di pasca sinaps, agar tetap stabil pada kadar yang dibutuhkan (Ikawati, 2014). Oleh karena itu, sebagian besar mekanisme aksi obat-obatan antidepresan berfokus pada penghambatan *reuptake* dan degradasinya, yang digolongkan menjadi 6 golongan utama, yakni:

6.1.1 *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* (SSRI)

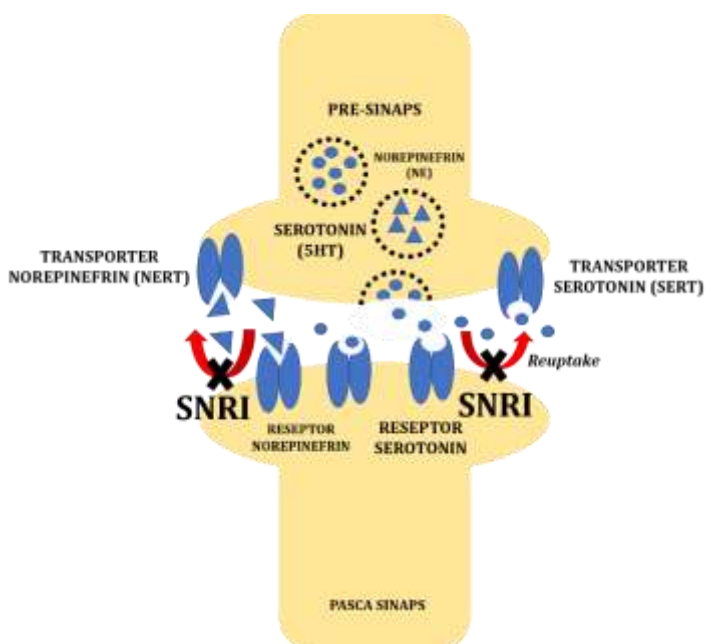
Obat-obatan golongan SSRI bekerja dengan cara menghambat *reuptake* secara selektif terhadap 5HT ke pre-sinaps melalui aksi penghambatan SERT (*serotonin transporter*) di pre-sinaps, sehingga dapat meningkatkan kadar 5HT yang dapat sampai dan berinteraksi dengan reseptornya di pasca sinaps. SSRI merupakan golongan antidepresan yang paling sering dan umum digunakan pada pengobatan depresi (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017). Secara skematis, mekanisme aksi golongan ini dapat dilihat pada gambar 6.1. Adapun contoh obat dari golongan ini adalah fluoksetin, sertraline, paroksetin, citalopram dan escitalopram.



Gambar 6.1 Mekanisme aksi golongan SSRI
(diadaptasi dari Rey, 2015)

6.1.2 *Serotonine-Norephinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)*

Sedikit berbeda dengan golongan SSRI, SNRI merupakan antidepresan yang bekerja secara non selektif dengan menghambat *reuptake* NE maupun 5HT ke pre-sinaps melalui aksi penghambatan NERT (*norephinephrine transporter*) maupun SERT di pre-sinaps, sehingga kadar NE dan 5HT di pasca sinaps meningkat, yang secara skematis dapat dilihat pada gambar 6.2. Adapun contoh obat dari golongan ini adalah venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnakipran dan levomilnakipran (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017).



Gambar 6.2 Mekanisme aksi golongan SNRI
(diadaptasi dari Rey, 2015)

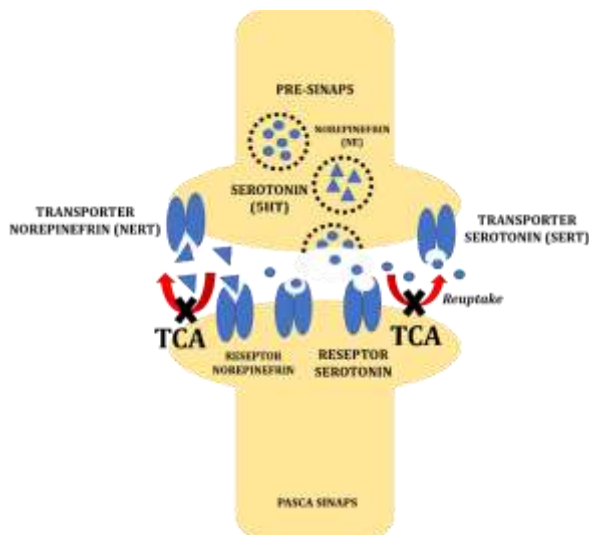
Adapun perbandingan obat-obatan golongan SSRI dan SNRI dapat dilihat pada tabel 6.1 sebagai berikut:

Tabel 6.1. Perbandingan golongan SSRI dan SRNI

	SSRI	SNRI
Target aksi	Selektif menghambat <i>reuptake</i> 5HT	Menghambat <i>reuptake</i> 5HT dan NE
Efek samping	Lebih ringan	Lebih kompleks
Toleransi	Lebih dapat ditoleransi	Kurang dapat ditoleransi
Perbandingan harga-efektivitas	Kurang baik	Lebih baik

6.13 *Tricyclic Antidepressant (TCA)*

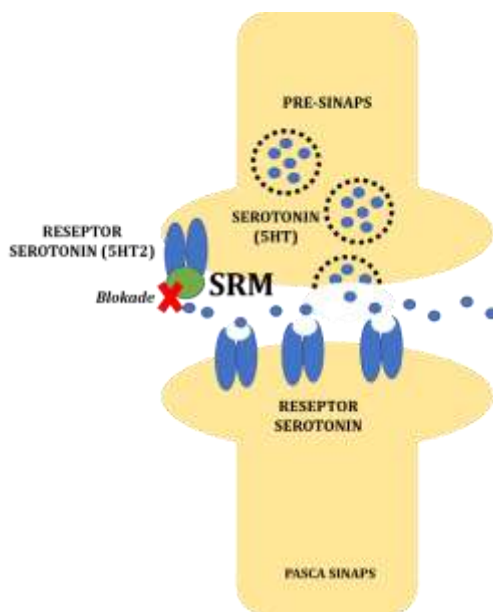
TCA merupakan golongan obat antidepresan yang utama sampai golongan SSRI disintesis dan diperkenalkan pada akhir abad ke-19. Sesuai dengan namanya, antidepresan golongan ini memiliki ciri khas utama pada strukturnya, yakni adanya inti iminodibenzil yang berupa rangkaian tiga cincin siklis dan aromatis. Memiliki mekanisme aksi yang sama dengan SNRI, yakni menghambat kembali *reuptake* 5HT dan NE (Gambar 6.3). Beberapa hal menjadi penyebab obat-obatan golongan ini mulai ditinggalkan, terutama terkait dengan tingginya risiko efek samping yang terjadi. Saat ini, obat-obatan golongan TCA hanya digunakan untuk menangani kondisi depresi yang tidak responsif terhadap obat-obatan golongan SSRI dan SNRI. Adapun contoh obat-obatan golongan TCA adalah amitriptilin, imipramine, klomipramin, despiramin, trimipramin, doksepin, nortriptilin dan protriptilin (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017).



Gambar 6.3 Mekanisme aksi golongan TCA
(diadaptasi dari Rey, 2015)

6.1.4 *Serotonine Receptor Modulator (SRM)*

SRM atau dikenal juga dengan triazolopiridin merupakan golongan obat-obatan antidepresan yang memiliki mekanisme aksi sebagai antagonis reseptor serotonin, yakni reseptor 5HT₂ di pre-sinaps. Obat-obatan golongan ini akan memblokir reseptor, sehingga 5HT tidak dapat menduduki posisinya di pre-sinaps dengan harapan dapat meningkatkan kadar 5HT yang mencapai pasca sinaps (Ikawati, 2014). Secara skematis, mekanisme aksi dari golongan ini dapat dilihat pada gambar 6.4. Adapun contoh obat-obatan dari golongan ini adalah trazodon dan nefazodon, namun penggunaan nefazodon telah mendapatkan peringatan dari FDA pada tahun 2001 dikarenakan risiko hepatotoksitas yang tinggi, sehingga tidak dianjurkan untuk penggunaan dalam jangka waktu yang lama (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017).



Gambar 6.4 Mekanisme golongan SRM
(diadaptasi dari DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017;
Ikawati, 2014)

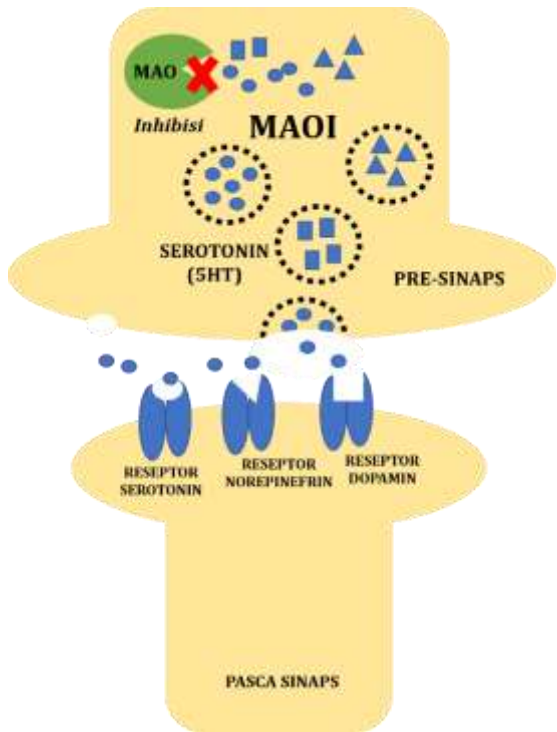
6.1.5 *Tetracyclic and Unicyclic Antidepressant*

Antidepresan golongan ini berisikan obat-obatan yang secara struktur dan mekanisme berbeda dengan antidepresan golongan lainnya. Obat-obatan golongan ini memiliki struktur kimia berupa empat cincin siklik, seperti pada mirtazapin dan amoksapin. Adapun bupropion hanya memiliki satu siklik aminoketon pada strukturnya. Obat-obatan golongan ini memiliki mekanisme penghambatan *reuptake* norepinefrin dan dopamine serta sebagai antagonis reseptor alfa adrenergik dan reseptor 5HT presinaptik. Sebagaimana golongan TCA, obat-obatan golongan ini juga mulai ditinggalkan dan sangat jarang diresepkan untuk pengobatan depresi, mengingat tingginya risiko efek samping yang dihasilkan (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017).

6.1.6 *Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)*

Sesuai dengan namanya, golongan ini memiliki mekanisme aksi sebagai penghambat monoamin oksidase (MAO), suatu enzim yang berperan dalam degradasi neurotransmitter monoamin melalui deaminasi oksidatif di mitokondria menjadi suatu aldehid dan amonia. Aktivitas MAO pada pre-sinaps menyebabkan penurunan drastis neurotransmitter monoamin yang mencapai reseptornya di pasca sinaps, sehingga mengakibatkan kondisi depresi (DeBattista, 2015; O'Donnell *et al.*, 2017). Enzim ini terbagi atas 2 (dua) jenis, yakni MAO-A dan MAO-B dengan spesifisitas substrat yang berbeda. MAO-A bersifat spesifik terhadap 5HT, sedangkan MAO-B spesifik terhadap feniletilamin, namun keduanya mampu mendegradasi DA, NE, epinefrin dan tiramin (Ikawati, 2015). Masih adanya sifat yang tidak spesifik, penggunaannya seringkali terbatas karena dapat memicu terjadinya hipertensi akibat adanya akumulasi senyawa-senyawa katekolamin yang secara fisiologis memerlukan enzim ini dalam proses degradasinya (DeBattista, 2015; O'Donnell *et*

al., 2017; Ikawati 2014). Secara skematis mekanisme aksi dari golongan MAO dapat dilihat pada gambar 6.5. Adapun contoh obat-obatan dari golongan ini adalah fenelzin, isokarboksazid, tranilsipromin, selegilin dan moklobemid.



Gambar 6.5 Mekanisme aksi golongan MAOI
(diadaptasi dari Rey, 2015)

6.2 Aspek Farmakokinetik Antidepresan

Berikut rangkuman mengenai profil farmakokinetika beberapa obat-obatan antidepresan yang sering digunakan dapat dilihat pada tabel 6.2 di bawah ini.

Tabel 6.2 Profil Farmakokinetik Beberapa Antidepresan (DeBattista, 2015)

Golongan	Obat	Aspek Farmakokinetik				
		Bioavailabilitas (%)	Waktu paruh plasma (jam)	Waktu paruh metabolit aktif (jam)	Volume Distribusi (L/Kg)	Ikatan Protein (%)
SSRI	Citalopram	80	33 – 38	ND	15	80
	Escitalopram	80	27 – 32	ND	12 – 15	80
	Fluoksetin	70	48 – 72	180	12 – 97	95
	Fluvoksamin	90	14 – 18	14 – 16	25	80
	Paroksetin	50	20 – 23	ND	28 – 31	94

	Sertralin	45	22 – 27	62 – 104	20	98
SNRI	Duloksetin	50	12 – 15	ND	10 – 14	97
	Milnakipran	85 – 90	6 – 8	ND	5 – 6	13
	Venlafaksin	45	8 – 11	9 – 13	4 – 10	27
TCA	Amitriptilin	45	31 – 46	20 -92	5 – 10	90
	Klomipramin	50	19 – 37	54 – 77	7 – 20	97
	Imipramin	40	9 – 24	14 – 62	15 – 30	84
SRM	Nefazodon	20	2 – 4	ND	0,5 – 1	99
	Trazodon	95	3 – 6	ND	1 – 3	96
	Vortiooksetin	75	66	ND	ND	98

<i>Tetracyclic and Unicyclic</i>	Amoksapin	ND	7 – 12	5 – 30	0,9 – 1,2	85
	Bupropion	70	11 – 14	15 – 25	20 – 30	85
	Maprotilin	70	43 – 45	ND	23 – 27	88
	Mirtazapin	50	20 – 40	20 – 40	3 – 7	85
	Vilazodon	72	25	ND	ND	ND
MAOI	Fenelzin	ND	11	ND	ND	ND
	Selegilin	4	8 – 10	9 – 11	8 – 10	99

Keterangan:

SSRI (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitor*), SNRI (*Serotonine-Norephinephrine Reuptake Inhibitor*), TCA (*Tricyclic Antidepressant*), SRM (*Serotonine Receptor Modulator*), MAOI (*Monoamine Oxidase Inhibitor*), ND (data tidak ditemukan)

6.3 Interaksi Obat Antidepresan

Penggunaan antidepresan seringkali digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama dan bersamaan dengan obat-obatan lainnya yang meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat (Nieuwstraten *et al.*, 2006). Interaksi obat dapat terjadi secara farmakokinetik, yakni pada tahapan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) maupun pada aspek farmakodinamik yang berkaitan dengan efikasi. Secara ringkas, beberapa interaksi obat yang sering terjadi pada penggunaan antidepresan adalah sebagai berikut:

6.3.1 *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* (SSRI)

Obat-obatan golongan SSRI merupakan antidepresan yang paling sering dan umum digunakan secara klinis, hal ini dikarenakan golongan ini relatif lebih aman dengan potensi interaksi obat yang rendah. Beberapa interaksi yang terjadi pada golongan ini dapat dilihat pada tabel 6.3. sebagai berikut.

Tabel 6.3. Interaksi Obat-obatan SSRI (Bleakley, 2016)

Obat	Interaksi Farmakokinetik	Interaksi Farmakodinamik
Fluvoksamin	Agomelatin*	1).Berpotensi
	Benzodiazepin	menyebabkan terjadinya
	Kafein +	sindrom serotonin,
	Klozapin*	apabila dikombinasikan
	Haloperidol	dengan:
	Melatonin	Tramadol
	Olanzapin+	Fentanil
	Inhibitor pompa proton	Buspiron
	Fenitoin*	St John’s wort
	Quetiapin	Litium
	Teofilin*	Ondansetron
	TCA*	Linezolid
	Warfarin*	

Fluoksetin	Aripiprazol	2).Meningkatkan risiko perdarahan saluran pencernaan, apabila dikombinasikan dengan:
	Atomoksetin	NSAID
	Karvedilol	Antikoagulan
	Klozapin+	Antiplatelet
	Donepzil	3).Efek lainnya jika dikombinasikan dengan:
Sertralin	Galantamin	Antipsikotik (Disfungsi seksual)
	Metoprolol	Inhibitor asetilkolinesterase
	Risperidon+	(Gangguan saluran pencernaan)
Citalopram	TCA*	Diuretik Tiazid (Hiponatremia)
	Klozapin+	
	Obat-obatan jantung (terutama yang memperpanjang interval QT)	

Keterangan: + (harus dihindari, risiko tinggi toksisitas)

* (masih dapat digunakan dengan monitoring)

6.3.2 Tricyclic Antidepressant (TCA)

Adapun beberapa interaksi yang terjadi pada antidepresan golongan TCA dapat dilihat pada tabel 6.4 sebagai berikut.

Tabel 6.4 Interaksi Obat-obatan TCA (Bleakley, 2016)

Interaksi Farmakokinetik			Interaksi Farmakodinamik		
1)	Meningkatkan kadar plasma	TCA	1)	Berpotensi menyebabkan terjadinya sindrom serotonin, apabila dikombinasikan dengan:	
	Bupropion			Tramadol	
	Cimetidin			Fentanil	
	Cinakalcet			Buspiron	
	Fluoksetin			St John's wort	
	Flukonazol			Litium	
	Fluvoksamin				

Duloksetin	Ondansetron
Mirabegron	Linezolid
Paroksetin	2) Meningkatkan keparahan kejang
Propafenon	pada epilepsi, apabila
Venlafaksin	dikombinasikan dengan antipsikotik
Terbinafin	3) Menyebabkan konstipasi,
Ritonavir	pandangan kabur dan kebingungan,
2) Menurunkan kadar TCA plasma	apabila dikombinasikan dengan
Karbamazepin	sedatif dan antikolinergik

6.3.3 *Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)*

Berbeda dengan golongan sebelumnya, antidepresan golongan MAOI lebih ditekankan pada beberapa makanan dan minuman yang dapat berinteraksi dengan obat-obatan golongan ini, sehingga penggunaan bersamaan antara obat ini dengan beberapa makanan yang tertera pada tabel 6.5 harus dihindari.

Tabel 6.5 Interaksi MAOI dengan makanan (Bleakley, 2016)

Makanan yang harus dihindari	Makanan yang masih bisa dikonsumsi dalam jumlah sedikit
Keju	Krim keju
Daging ikan maupun unggas kering, diasap atau difermentasi	Daging ikan maupun unggas yang segar dan diolah
Kacang polong, kulit pisang	Seluruh buah-buahan dan sayur-sayuran
Bir tanpa pasteurisasi	Bir kaleng atau botol
Salad, kol parut	Ragi
Produk-produk kedelai, tahu	

6.4 Efek Samping Antidepresan

Beberapa efek samping cukup sering ditemui pada penggunaan obat-obatan antidepresan dapat dilihat pada tabel 6.3 yakni sebagai berikut:

Tabel 6.6 Profil efek samping beberapa antidepresan (Gelenberg *et al.*, 2010)

Jenis Efek Samping	Obat	Tindakan
Gangguan neurologis		
Sakit kepala	SSRI, SNRI, bupropion	-
Kejang	Bupropion, TCA, amoksapin, SSRI	Berikan antikonvulsan (jika perlu)
Delirium	TCA	-
Insomnia	SSRI, SNRI, bupropion	Konsumsi obat pada pagi hari dan tambahkan sedatif (jika perlu)
Sedasi	TCA, trazodon, nefazodon, mirtazapin	Konsumsi obat sebelum tidur dan tambahkan modafinil atau metilfenidat
Sindrom serotonin	MAOI	Lakukan evaluasi darurat
Efek saluran pencernaan		
Konstipasi	TCA	Sarankan minum air, makanan kaya serat dan tambahkan laksatif

Mulut kering	TCA, SNRI, bupropion	Sarankan minum air
Mual muntah	SSRI, SNRI, bupropion	Konsumsi obat sesudah makan
Efek kardiovaskuler		
Aritmia	TCA	Kontraindikasi pada pasien jantung atau iskemia
Hipertensi	SNRI, bupropion	Monitoring berkala tekanan darah, dosis serendah mungkin dan tambahkan antihipertensi (jika perlu)
Hipotensi ortostatik	TCA, trazodon, nefazodon, MAOI	Tambahkan fludrokortison dan diet garam
Gangguan seksual		
Disfungsi ereksi	TCA, SSRI, SNRI	Tambahkan sildenafil, tadalafil, buspiron atau bupropion
Disfungsi orgasme	TCA, SSRI, venlafaksin, desvenlafaksin, MAOI	Tambahkan sildenafil, tadalafil, buspiron atau bupropion
Efek lainnya		
Hepatotoksik	Nefazodon	Monitoring fungsi hati berkala

Osteopenia	SSRI	Monitoring densitas tulang dan tambahkan suplemen kalsium, vitamin D dan bifosfonat
Peningkatan berat badan	SSRI, mirtazapin, TCA, MAOI	Olahraga rutin dan diet
Gangguan penglihatan	TCA	Berikan tetes mata pilokarpin (jika perlu)

DAFTAR PUSTAKA

- Bleakey, S. (2016) Antidepressant Drug Interactions: Evidence and Clinical Significance. *Progress in Neurology and Psychiatry*. Vol. 5(6): 21 – 27.
- DeBattista, C. (2015) Antidepressant Agents. In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology 14th. United States: McGraw-Hill, p. 532 – 552.
- Gelenberg, A. J., M. P. Freeman, Markowitz *et al.* (2010) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3^{ed}: American Psychiatric Association.
- Ikawati, Z. 2014. Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat Edisi Kelima. Jakarta: Bursa Ilmu, p. 173 – 211.
- Ikawati, Z. 2015. Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Nieuwstraten, C., N. R. Labiris dan A. Holbrook. (2006) Systematic Overview of Drug Interactions with Antidepressant Medications. *Can. J. Psychiatry*. Vol. 51 (5): 300 – 316.
- O'Donnell, J. M., R. R. Bies dan R. C. Shelton (2017) Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics The 13th Edition. United States: McGraw-Hill Education, p. 267 – 278.
- Rey, J. A. (2019) Antidepressants. In: Karen Whalen Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology The 7th Edition. China: Wolters Kluwer, p. 375 – 418.

BAB VII

ANTIANSIETAS

Oleh Lusi Indriani

7.1 Pendahuluan

A. Definisi

Kecemasan adalah gejala dari banyak gangguan kejiwaan dan komponen yang hampir tak terhindarkan dari banyak gangguan kondisi medis dan bedah. Gejala kecemasan umumnya dikaitkan dengan depresi dan terutama dengan gangguan dysthymic (depresi kronis dengan tingkat keparahan sedang), gangguan panik, agorafobia dan fobia spesifik lainnya, gangguan obsesif-kompulsif, gangguan makan, dan banyak lagi gangguan kepribadian. Kadang-kadang, tidak ditemukan penyakit primer yang dapat diobati, atau jika ditemukan dan diobati, mungkin diperlukan untuk mengobati kecemasan pada waktu yang sama. Dalam situasi seperti itu, obat anti ansietas sering dan tepat digunakan (Goodman & Gilman's, 2008).

Gejala kecemasan dapat dialami secara sadar sebagai gejala psikologis (antisipasi, ketakutan, gairah, ketakutan, ketakutan, kekhawatiran, lekas marah, insomnia, kurang perhatian) atau sebagai gejala fisik/somatik (mual/dispepsia, mulut kering, jantung berdebar, jantung berdebar, sesak napas, berkeringat, tremor, ketegangan otot). Kecemasan juga bisa menjadi manifestasi dari gangguan neuropsikiatri. Kecemasan umumnya dibagi menjadi kecemasan keadaan emosional (state anxiety) dan sifat kecemasan bawaan (trait anxiety). Kecemasan umum dibedakan dari kecemasan situasional dengan kurangnya stresor yang dirasakan. Serangan panik adalah episode diskrit dengan durasi terbatas dengan gejala kecemasan psikologis dan fisik yang menonjol bersamaan dengan rasa malapetaka yang akan datang. Fobia terdiri dari ketakutan yang tidak disengaja di luar proporsi objek ketakutan yang mengarah pada penghindaran objek itu. Obsesi mewakili pikiran atau gambaran yang berulang dan mengganggu.

Obsesi dapat dikaitkan dengan kompulsi, yaitu tindakan berulang didorong oleh keinginan untuk meredakan kecemasan sebelum tindakan dan mendorong penyelesaian tindakan (Coffey et al., 2007).

Tabel 7.1 Klasifikasi Gangguan Kecemasan yang Relevansi Khususnya dengan Neuropsikiatri

Gangguan kecemasan umum	Kecemasan dan kekhawatiran yang terus-menerus tidak sebanding dengan keadaan
Gangguan obsesif kompulsif	Obsesi dan kompulsi dengan tingkat keparahan dan durasi yang cukup secara klinis
Gangguan panic	Serangan panik spontan berulang disertai rasa takut akan serangan berulang

Sumber: Coffey et al. (2007)

B. Neurobiologi dan Patofisiologi Kecemasan

Ada dua sistem kecemasan yang mungkin tumpang tindih: Sebuah "sistem pertahanan" diarahkan untuk membuat respon segera terhadap ancaman dan sistem "penghambatan perilaku", yang menekan perilaku yang berpotensi berbahaya. Input sensorik diteruskan oleh thalamus dorsal ke area kortikal yang sesuai dengan modalitas. Setelah mencapai korteks asosiasi sekunder untuk modalitas tertentu, informasi disampaikan ke pusat emosi dan memori di amigdala, hippocampus, korteks entorhinal, korteks orbitofrontal, dan cingulate anterior. Selanjutnya, sirkuit saraf yang mengatur kecemasan diatur pada berbagai tingkatan di seluruh otak. Daerah batang otak tampaknya memediasi gejala kecemasan somatik. Daerah otak tengah seperti periaqueductal grey dan locus coeruleus secara mencolok terlibat dalam respons refleksif sederhana (Coffey et al., 2007).

Efikasi klinis obat-obatan yang menargetkan sistem *gama amino butyric acid* (GABA), serotonin (5-HT), dan norepinefrin (NE) memberikan keuntungan terhadap peran neurotransmitter ini terhadap kecemasan. Secara umum, peningkatan pelepasan GABA menurunkan kecemasan dan peningkatan pelepasan NE meningkatkan kecemasan. Peran 5-HT kurang kuat dan kemungkinan besar melibatkan peran adaptif atau modulasi (Coffey et al., 2007).

Tabel 7.2 Kondisi Neurologis Terkait dengan Sindrom Kecemasan Tertentu

Gangguan kecemasan umum	Demensia, epilepsi, penyakit Huntington, multiple sclerosis, penyakit Parkinson, sindrom kaki gelisah, stroke, cedera otak traumatis
Gangguan obsesif kompulsif	Penyakit Huntington, penyakit Parkinson, stroke (melibatkan basal ganglia), cedera otak traumatis, sindrom Tourette, chorea Sydenham
Gangguan panik (dengan atau tanpa agorafobia)	Sakit kepala migrain, epilepsi, penyakit Lyme, penyakit Parkinson, sindrom kaki gelisah, cedera otak traumatis
Gangguan stres pascatrauma	Cedera otak traumatis
Asosiasi belum sepenuhnya terbentuk.	

Sumber: Coffey et al. (2007)

7.2 Pengobatan Ansietas

Benzodiazepin dan SSRI adalah pengobatan yang paling umum digunakan untuk gangguan kecemasan klinis umum. Beberapa benzodiazepin potensi tinggi (alprazolam, klonazepam, dan lorazepam) efektif dalam kecemasan berat dengan overaktivitas otonom yang kuat (gangguan panik). Untuk kecemasan umum atau nonspesifik, benzodiazepin yang dipilih tampaknya tidak banyak berpengaruh. Pada orang tua atau pada pasien dengan gangguan fungsi hati, oxazepam dalam dosis kecil dan terbagi terkadang lebih disukai karena kerjanya yang singkat

dan konjugasi dan eliminasi langsung. Benzodiazepin kadang-kadang diberikan kepada pasien yang mengalami kecemasan bercampur dengan gejala depresi, meskipun kemanjuran agen ini dalam mengubah fitur inti dari depresi berat berat belum terbukti (Goodman & Gilman's, 2006).

Respons yang paling menguntungkan terhadap benzodiazepin diperoleh dalam situasi yang melibatkan reaksi kecemasan yang relatif akut pada pasien medis atau psikiatri yang memiliki penyakit primer yang dapat dimodifikasi atau gangguan kecemasan primer. Namun, kelompok pasien yang gelisah ini juga memiliki tingkat respons yang tinggi terhadap plasebo dan cenderung mengalami perbaikan spontan. Obat anti ansietas juga digunakan dalam penatalaksanaan gangguan kecemasan primer yang lebih persisten atau berulang; pedoman untuk penggunaan jangka panjang yang tepat untuk gangguan tersebut kurang jelas (Goodman & Gilman's, 2006).

Pasien dengan gangguan kepribadian atau riwayat penyalahgunaan obat penenang atau alkohol mungkin sangat berisiko mengalami peningkatan dosis dan ketergantungan pada benzodiazepin. Benzodiazepin membawa beberapa risiko gangguan kognisi dan fungsi motorik terampil, terutama pada orang tua, di mana mereka adalah penyebab umum kebingungan, delirium (kadang-kadang disalahartikan sebagai demensia primer), dan jatuh dengan patah tulang. Risiko kematian pada overdosis akut benzodiazepin terbatas jika tidak ada serebrotoksin lainnya, termasuk alkohol (Goodman & Gilman's, 2006).

Golongan lain dengan efek menguntungkan pada gangguan dengan kecemasan atau disforia dengan intensitas sedang adalah azapirone (azaspirodecanediones), yang saat ini diwakili secara klinis oleh buspirone. Azapiron memiliki aksi antidopaminergik yang terbatas secara *in vivo* dan tidak menyebabkan efek samping ekstrapiramidal klinis. Juga, tidak berinteraksi dengan situs pengikatan untuk benzodiazepin atau memfasilitasi aksi GABA. Obat ini bukan antikonvulsan, tidak menyebabkan reaksi toleransi atau penarikan, dan tidak menunjukkan toleransi silang dengan

benzodiazepin atau obat penenang lainnya (Goodman & Gilman's, 2006).

Buspirone memiliki efek yang bermanfaat pada kecemasan, terutama kecemasan umum dengan tingkat keparahan ringan atau sedang. Tidak seperti benzodiazepin dan antidepresan, buspirone tidak memiliki efek menguntungkan pada kecemasan berat dengan serangan panik. Tidak efektif sebagai monoterapi pada gangguan obsesif-kompulsif. Risiko bunuh diri dengan buspirone sangat rendah (Goodman & Gilman's, 2006).

a. Gangguan Kecemasan Umum pada Pasien dengan Penyakit Neurologis

Pendekatan psikoterapi untuk GAD meliputi kognitif-perilaku, suportif, dan psikodinamik. Pendekatan kognitif-perilaku telah dipelajari dengan baik dan harus digunakan ketika keahlian tersedia. Pendekatan perilaku khusus termasuk teknik relaksasi dan biofeedback. Pasien harus diinstruksikan untuk menghilangkan atau setidaknya membatasi penggunaan kafein dan alkohol.

Obat yang biasa diresepkan untuk GAD primer termasuk SSRI, venlafaxine, TCA, buspirone, dan benzodiazepin. Dosis awal dan target dirinci dalam Tabel 7.3. Perawatan jangka panjang diperlukan untuk banyak pasien. Untuk membatasi reaksi yang merugikan, termasuk kemungkinan memburuknya kecemasan pada awalnya, antidepresan harus sering dimulai dengan dosis rendah dan dititrasi secara perlahan (Coffey et al., 2007).

Tabel 7.3 Obat Psikiatri Pilihan untuk Pengobatan Gangguan Kecemasan Umum		
Pengobatan	Dosis Awal	Rentang Dosis Lazim
Antidepresan Trisiklik		
Nortriptilin (Pamelor, 25 mg/hari)	Aventil HCl)	Biasanya 50-150 mg qhs (dosis hingga 50-150 ng/mL)
Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif		

Escitalopram (Celexa)	10–20 mg/hari	20–60 mg/hari
Escitaloprama (Lexapro)	10 mg/hari	10–20 mg/hari
Paroxetine (Paxil)	10 mg/hari	40 mg/hari
Sertralin (Zoloft)	25–50 mg/hari	100–200 mg/hari
Antidepresan lainnya		
Mirtazapin (Remeron, Remeron SolTab)	15 mg/hari	15–45 mg qhs
Venlafaxine (Effexor XR)	75 mg/hari	150–300 mg qd
Antipsikotik		
Olanzapine (Zyprexa)	2,5–5 mg/hari	2,5–10 mg/hari
Lainnya		
Difenhidramin (Benadril)	25 mg	25–50 mg setiap 4 jam sesuai kebutuhan
Pindolol (Visken)	5–10 mg/hari	10–60 mg/hari
Propranolol (Inderal)	60–80 mg/hari	80–520 mg/hari
Indikasi <i>US Food and Drug Administration</i> untuk gangguan kecemasan umum.		

Sumber: Coffey et al. (2007)

b. Gangguan Obsesif-Kompulsif pada Pasien Penyakit Neurologis

Obat-obatan yang umumnya direkomendasikan untuk OCD primer meliputi fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram, clomipramine, dan venlafaxine. Inhibitor monoamine oksidase dapat dipertimbangkan untuk kasus yang resisten. Dosis

awal dan target dirinci dalam Tabel 7.4. Dosis yang lebih tinggi obat antidepresan biasanya diperlukan untuk pengobatan OCD dibandingkan dengan depresi. Selain itu, uji coba pengobatan biasanya berdurasi lebih lama yaitu 12 minggu (Coffey et al., 2007).

Tabel 7.4. Obat Psikiatri Pilihan untuk Pengobatan Gangguan Obsesif-Kompulsif

Pengobatan	Dosis Awal	Rentang Dosis Lazim
Antidepresan Trisiklik		
Clomipraminea (Anafranil)	10–25 mg/hari	150–250 mg/hari
Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif		
Fluoxetinea (Prozac)	20 mg/hari	60–80 mg/hari
Fluvoxaminea (Luvox)	50 mg/hari	200–300 mg/hari
Sertralinea (Zoloft)	25–50 mg/hari	150–225 mg/hari
Paroxetinea (Paxil)	10–20 mg/hari	50–60 mg/hari
Citalopram (Celexa)	10–20 mg/hari	40–80 mg/hari
Inhibitor Reputasi Serotonin dan Norepinefrin		
Venlafaxine (Effexor XR)	75 mg/hari	225–375 mg/hari

Indikasi *US Food and Drug Administration* untuk gangguan obsesif-kompulsif.

Sumber: Coffey et al. (2007)

c. Gangguan Panik pada Pasien Penyakit Neurologis

CBT dan atau SSRI umumnya dianggap sebagai pengobatan lini pertama, berdasarkan kemanjuran dan keamanannya pada pasien dengan gangguan panik primer. CBT dapat menggabungkan desensitisasi sistematis untuk situasi yang memicu kecemasan, terutama jika ada agorafobia. SSRI dan TCA umumnya dianggap sama efektifnya dalam pengobatan gangguan panik. Dosis awal dan target obat terpilih untuk pengobatan gangguan panik dirinci dalam Tabel 7.5. Penghambat oksidase monoamine (MAOIs) juga efektif dalam pengobatan gangguan panik. Antidepresan biasanya dipertahankan setidaknya selama 1 tahun.

Benzodiazepin seperti clonazepam efektif dalam mengurangi gejala panik dan frekuensi serangan. Benzodiazepin memiliki onset aksi yang relatif cepat yang dapat menguntungkan. Mengingat kekhawatiran tentang penggunaan benzodiazepin jangka panjang, mereka umumnya digunakan bersamaan dengan antidepresan, seperti paroxetine 20 mg per hari selama fase inisiasi antidepresan.

Tabel 7.5 Obat Psikiatri Pilihan untuk Pengobatan Gangguan Panik

Pengobatan	Dosis Awal	Rentang Dosis Lazim
Benzodiazepin		
Klonazepam (Klonopin)	0,25 mg PO qd-bid	0,25-1 mg PO bid-tid
Antidepresan Trisiklik		
Klomipramin (Anafranil)	25 mg PO qhs	75-150 mg PO qhs
Imipramin (Tofranil)	25 mg PO qhs	75-150 mg PO qhs
Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif		
Fluoxetine (Prozac)	20 mg/hari	20-60 mg/hari
Fluvoksamin (Luvox)	50 mg/hari	50-200 mg/hari
Sertralina (Zoloft)	25-50 mg/hari	50-200 mg/hari
Paroxetine (Paxil)	10-20 mg/hari	20-40 mg/hari
Citalopram (Celexa)	10-20 mg/hari	20-60 mg/hari
Antidepresan lainnya		
Venlafaxine (Effexor XR)	75 mg/hari	75-225 mg/hari

⁴Indikasi *US Food and Drug Administration* untuk gangguan panik.

Sumber: Coffey et al. (2007)

d. Gangguan Stres Pascatrauma pada Pasien Penyakit Neurologis

Prevalensi gejala PTSD sedang hingga berat pada TBI diperkirakan <20% meskipun angka antar penelitian sangat bervariasi dari 1% hingga 50%. Gejala PTSD cenderung berkurang seiring waktu setelah TBI. PTSD berdampak negatif pada fungsi dan kualitas hidup. Diagnosisnya bersifat klinis dan didasarkan pada kriteria konsensus. Diagnosis banding harus mencakup gangguan depresi, gangguan kecemasan lainnya, gangguan kepribadian, dan penyalahgunaan/ketergantungan zat.

Obat diindikasikan jika kecemasannya parah atau jika intervensi yang disebutkan dalam teks sebelumnya belum cukup berhasil. Tidak ada obat yang disetujui FDA untuk pengobatan PTSD pada pasien TBI. Direkomendasikan sertraline mulai dari 25 mg per hari dengan titrasi hingga 75 hingga 150 mg per hari berdasarkan profil keamanan dan kemanjurannya pada PTSD. Risperidone 1 sampai 3 mg qhs dapat dipertimbangkan untuk gejala psikotik atau kasus refrakter pengobatan, berdasarkan hasil uji coba terbuka dan uji coba terkontrol secara acak pada pasien dengan PTSD. Benzodiazepin tidak direkomendasikan sebagai monoterapi untuk PTSD dan umumnya harus dihindari dalam pengobatan pasien TBI (Coffey et al., 2007).

7.3 Benzodiazepin

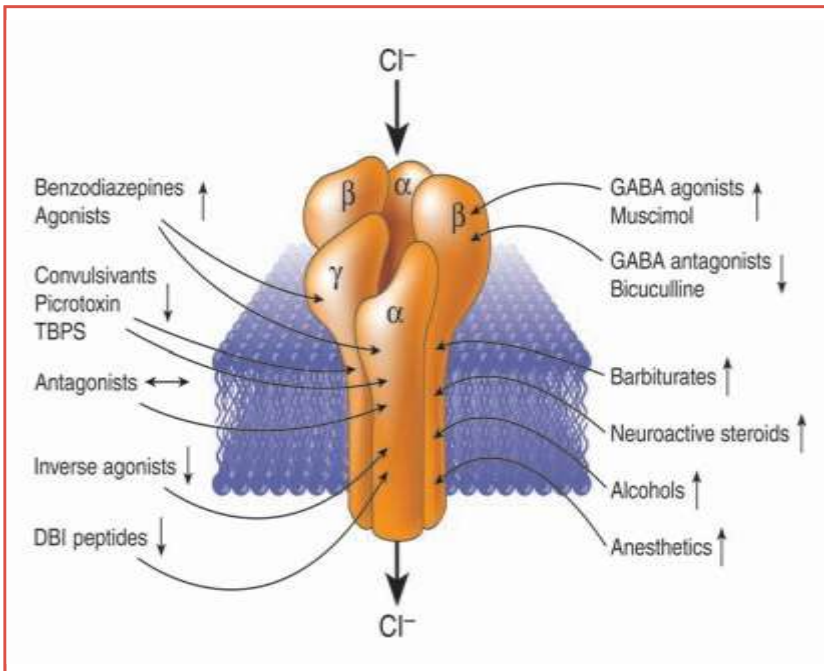
Obat ini berinteraksi dengan jenis reseptor tertentu di otak yang disebut GABA-A reseptor. GABA adalah singkatan dari gamma aminobutyric acid. GABA adalah salah satu neurotransmitter yang paling melimpah di otak. Karena GABA bertindak untuk mengurangi aktivitas atau tingkat pembakaran neuron, itu disebut neurotransmitter penghambat. GABA menyelesaikan penghambatan ini melalui dua jenis reseptor, yang keduanya mengurangi kemampuan neuron untuk memicu potensial aksi. Salah satu reseptor tempat GABA bekerja adalah reseptor membran yang disebut reseptor GABA-B. Ketika GABA berikatan dengan reseptor ini, ia menghasilkan serangkaian sinyal kimiawi di dalam neuron yang pada akhirnya menghentikan aktivasi neuron. Jenis reseptor kedua, yang berinteraksi dengan benzodiazepin, disebut reseptor GABA-A.

Aktivasi reseptor GABA-A menyebabkan saluran di membran sel neuron terbuka dan memungkinkan ion klorida negatif masuk. Masuknya ion klorida negatif ini mengurangi rangsangan neuron dan menurunkan kemampuan neuron untuk memicu potensial aksi. GABA membuka membran saluran ini dengan mengikat di tempat tertentu pada reseptor GABA-A dan mengubah bentuk protein yang membentuk kompleks reseptor.

Perubahan bentuk reseptor inilah yang menarik saluran ion terbuka. Lokasi pada reseptor yang mengikat GABA disebut situs pengikatan GABA (Toufexis and Hammack, 2006).

Reseptor GABA-A juga memiliki tempat pengikatan untuk banyak zat lain selain GABA (Gambar 7.1). Beberapa sisi mengikat zat yang meningkatkan efek GABA dan meningkatkan pembukaan saluran, sementara yang lain mengurangi efek GABA dan mengurangi pembukaan saluran. Misalnya, reseptor GABA-A memiliki tempat pengikatan untuk kelas molekul yang disebut steroid. Ada juga tempat pengikatan pada reseptor GABA-A untuk senyawa seperti barbiturat, obat-obatan seperti picrotoxin yang menyebabkan kejang, dan alkohol.

Selain itu, ada sisi pengikatan spesifik pada reseptor GABA-A untuk benzodiazepin. Obat antiansietas yang paling sering diresepkan adalah barbiturat. Meskipun mengurangi kecemasan, barbiturat juga menghambat aktivitas otot dan dapat menyebabkan kongesti paru dan gagal jantung (Toufexis and Hammack, 2006).



Gambar 7.1 Benzodiazepin berinteraksi dengan reseptor GABA-A di otak

Hal ini mengaktifkan membran sel neuron untuk membuka dan memungkinkan ion klorida negatif (Cl^-) untuk memasuki neuron. Entri ini menghambat kemampuan neuron untuk menembakkan potensial aksi. Reseptor GABA-A juga memiliki tempat pengikatan untuk zat lain, seperti steroid, barbiturat, dan alkohol.

Sumber: Toufexis and Hammack (2006)

Benzodiazepin bekerja pada reseptor GABA-A untuk memperkuat efek GABA dan menyebabkan peningkatan arus negatif atau penghambatan untuk memasuki neuron dan dengan demikian mengurangi kemungkinan neuron itu menembakkan potensial aksi. Karena potensial aksi menyebabkan pelepasan neurotransmitter ketika mencapai ujung neuron, neurotransmitter yang dilepaskan oleh neuron tertentu berkurang (Gambar 7.1).

Sistem neurotransmitter utama yang dipengaruhi oleh benzodiazepin adalah yang mengontrol pelepasan neurotransmitter norepinefrin (juga dikenal sebagai noradrenalin). Ketika neurotransmitter ini dilepaskan secara berlebihan, akan menyebabkan kecemasan. Ketika tidak ada lagi norepinefrin yang tersedia untuk dilepaskan, akan menyebabkan perasaan lelah (Toufexis and Hammack, 2006).

Norepinefrin dilepaskan ke otak melalui beberapa jalur yang berasal dari batang otak dan satu jalur di bagian lain otak yang disebut pons. Jalur di pons, yang disebut locus coeruleus, sangat penting karena bertanggung jawab atas sebagian besar pelepasan norepinephrine di bagian otak yang mengendalikan rasa takut dan cemas. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan dengan benzodiazepin secara selektif menurunkan pelepasan norepinefrin di area ini, dan juga menghentikan ekspresi ketakutan dan perilaku seperti kecemasan (Toufexis and Hammack, 2006).

Karena benzodiazepin memiliki sedikit efek samping dan biasanya tidak menyebabkan gangguan pencernaan atau gangguan gastrointestinal (pencernaan) jenis lain, obat ini diresepkan untuk beberapa kondisi. Penggunaan benzodiazepin paling umum untuk mengobati kecemasan karena sebagian besar benzodiazepin sama efektifnya dalam mengobati kecemasan. Alprazolam dan klonazepam paling sering digunakan untuk mengobati gangguan panik. Diazepam ditemukan tetap berada di dalam tubuh untuk waktu yang sangat lama, yang mengarah pada kemungkinan penumpukan obat dalam jumlah yang tidak sehat. Saat ini alprazolam, yang terurai lebih cepat di dalam tubuh, adalah benzodiazepin yang paling sering diresepkan untuk sebagian besar gangguan kecemasan. Benzodiazepin juga digunakan untuk beberapa kondisi lain misalnya, sebagai obat tidur atau hipnotik, relaksan otot, dan bahkan dapat mengurangi terjadinya kejang atau konvulsi.

Benzodiazepin memiliki efek samping yang sangat sedikit. Karena benzodiazepin bekerja dengan meningkatkan

penghambatan neurotransmitter GABA, keluhan paling umum dari orang yang menggunakan benzodiazepin adalah merasa mengantuk, terbius, melambat, atau mengalami bicara yang tidak jelas. Salah satu efek samping yang menjadi perhatian pasien dan dokter adalah kehilangan ingatan atau amnesia. Ini biasanya terjadi hanya ketika benzodiazepin diberikan secara intravena (melalui jarum di pembuluh darah). Namun, efek ini biasanya hanya berlangsung singkat dan hilang setelah orang tersebut mengonsumsi obat untuk beberapa saat.

Ada obat-obatan tertentu yang berinteraksi dengan benzodiazepine dan menghasilkan peningkatan atau penurunan efektivitas. Buspirone adalah obat yang berguna karena menghasilkan pengurangan kecemasan tanpa efek sedatif. Dengan demikian, dapat digunakan sebagai pengganti benzodiazepin ketika tindakan sedatif benzodiazepin tidak sesuai. Buspirone tidak menyebabkan kantuk karena buspirone bekerja pada salah satu reseptor utama serotonin, yang disebut reseptor serotonin 1A. Ketika terdapat kadar serotonin yang rendah di sinapsis antara neuron yang melepaskan serotonin dan neuron mitra postsinaptiknya, maka buspirone tampaknya mengaktifkan reseptor ini. Namun, ketika ada kelebihan serotonin di sinaps, buspirone bertindak untuk menonaktifkan atau memblokir reseptor ini.

Buspirone telah terbukti sangat efektif dalam mengobati gangguan kecemasan umum (GAD). Ini sangat berguna bila dikombinasikan dengan benzodiazepin, mungkin karena penggunaan kedua obat ini bersama-sama menyebabkan aktivasi dua sistem neurotransmitter (GABA dan serotonin). Buspirone memiliki sedikit efek samping, yang merupakan alasan lain mengapa obat ini diresepkan secara luas (Toufexis and Hammack, 2006).

7.4 Inhibitor Monamine Oksidase (MAOI)

MAOI merupakan antidepresan pertama yang terbukti efektif untuk pengobatan gangguan kecemasan sosial, dan telah

digunakan dalam pengobatan semua gangguan kecemasan. Iproniazid dan MAOI lainnya bekerja dengan menghambat aksi enzim oksidase monoamine. Enzim ini ditemukan di dalam dan di luar sel dan membantu memecah beberapa molekul, termasuk neurotransmitter dopamin, dan serotonin. Hasil penghambatan enzim ini adalah peningkatan kadar neurotransmitter ini di otak, yang dianggap menghasilkan efek terapeutik dari obat ini.

Ditemukan bahwa MAOI dapat memiliki interaksi yang serius dan terkadang fatal dengan obat dan makanan lain yang memiliki tyramine tingkat tinggi. Tyramine ditemukan dalam makanan seperti keju, anggur, bir, hati, dan bahkan coklat, dan dapat meningkatkan tekanan darah. MAOI berinteraksi dengan obat dan makanan tertentu, meningkatkan tekanan darah sedemikian rupa sehingga hasil yang fatal dapat terjadi. Agar dapat digunakan dengan aman, obat ini harus dikonsumsi dengan diet terbatas.

Dua jenis enzim MAO telah ditemukan yaitu MAO-A dan MAO-B. MAO-A ditemukan di sinapsis norepinefrin dan serotonin, sedangkan MAO-B ditemukan di sinapsis dopamin. Para ilmuwan percaya bahwa efek terapeutik MAOI adalah hasil dari penghambatan MAO-A, sedangkan sebagian besar efek samping dihasilkan dari tindakan pada MAO-B.

Obat MAOI baru sedang dikembangkan yang selektif untuk MAO-B dan reversibel. Harapannya adalah obat ini bisa efektif tanpa menimbulkan efek samping serius yang terkait dengan MAOI yang lebih tua. Meskipun penelitian menjanjikan, MAOI baru ini belum digunakan secara luas dalam pengobatan gangguan kecemasan. Karena MAOI memiliki risiko berbahaya maka jarang digunakan. Namun, ketika SSRI gagal, MAOI dapat digunakan dan efektif dalam banyak kasus. Dua obat MAOI lama yang masih digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan adalah phenelzine dan tranylcypromine (Toufexis and Hammack, 2006).

7.5 Antidepressan Tricyclic

Pada awalnya, imipramine diselidiki sebagai pengobatan yang mungkin untuk episode psikotik yang terkait dengan skizofrenia, gangguan mental parah yang menyebabkan halusinasi dan delusi, karena secara kimia mirip dengan obat anti-skizofrenia lain yang efektif. Imipramine tidak mengurangi keparahan episode psikotik, tetapi meningkatkan mood pasien yang meminumnya. Metabolit aktif imipramine adalah desipramine. Ini berarti imipramine terurai menjadi desipramine di dalam tubuh, dan desipramine yang dihasilkan benar-benar memperbaiki suasana hati.

Antidepresan trisiklik ditemukan memodulasi sistem serotonin dan katekolamin. Semakin banyak, sistem serotonin menjadi target pengobatan kecemasan dan depresi, sebagian karena efektivitas obat yang secara selektif menargetkan serotonin dalam mengobati gangguan ini. Dalam kebanyakan kasus, diasumsikan bahwa efektivitas antidepresan trisiklik disebabkan oleh aksinya pada sistem serotonin. Saat ini, obat yang menargetkan sistem serotonin umumnya dicoba terlebih dahulu dalam pengobatan gangguan kecemasan.

Seperti obat MAOI, TCA bekerja pada banyak sistem neurotransmitter yang berbeda. Efek terapeutik ini diyakini terjadi dengan mengurangi pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin, sehingga memperpanjang aksi neurotransmitter ini. Namun, TCA juga memengaruhi sistem histamin, asetilkolin, dan dopamin di otak, yang dapat menghasilkan banyak efek samping. Misalnya, meskipun histamin dalam tubuh dikaitkan dengan peradangan dan respons sistem kekebalan, histamin di otak adalah neurotransmitter yang terkait dengan gairah. TCA memblokir reseptor histamin, menyebabkan kantuk dan kelesuan (untuk alasan yang sama, beberapa antihistamin yang diminum untuk melawan alergi dapat masuk ke otak dan menyebabkan kantuk). Efek samping lain termasuk pembesaran payudara, kebingungan, diare, mulut kering, halusinasi, gatal-gatal, tekanan darah tinggi, mual, mati rasa, tremor, dan muntah. Salah satu kelemahan lain

dari TCA adalah tindakan terapeutiknya dapat menurun seiring waktu (Toufexis and Hammack, 2006).

7.6 Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif (SSRI)

Saat ini, golongan obat yang paling sering diresepkan untuk pengobatan gangguan kecemasan adalah SSRI. Obat ini menargetkan sistem serotonin dan tampaknya memiliki manfaat terapeutik pada banyak masalah mental yang terkait dengan emosi. Sistem saraf memiliki beberapa cara untuk mempertahankan lingkungan yang stabil dan konstan, yang disebut "homeostasis". Autoreseptor adalah bentuk penghambatan "umpan balik", yang membantu mempertahankan homeostasis. Ketika sebuah neuron tereksitasi, ia dapat melepaskan neurotransmitter ke dalam sinaps yang mengaktifkan reseptor pada sel lain, mengkomunikasikan informasi melalui sistem saraf. Ketika neurotransmitter dilepaskan, ia juga berikatan dengan reseptor pada neuron yang melepaskannya, yang berfungsi untuk menghambat pelepasan lebih lanjut. Dengan cara ini, neuron dapat mengatur pelepasannya sendiri, sehingga mereka tidak melepaskan terlalu banyak neurotransmitter ke otak, yang dapat merangsang atau menghambat neuron tetangga secara berlebihan atau menguras simpanan neurotransmitter neuron itu sendiri. Diperkirakan bahwa beberapa masalah dengan fungsi otak mungkin disebabkan oleh kerusakan pada sistem umpan balik autoreseptor ini. Baik norepinefrin dan serotonin memiliki sistem umpan balik autoreseptor di inti tempat sel berasal.

SSRI telah digunakan dalam pengobatan depresi. Ketika dua atau lebih gangguan mental yang berbeda dapat diamati pada orang yang sama, gangguan tersebut dikatakan sebagai "komorbid". Ada tingkat komorbiditas yang tinggi untuk depresi dan kecemasan. Tingkat komorbiditas ini, serta beberapa bukti lain, menunjukkan hubungan sebab akibat antara depresi dan gangguan kecemasan. Kedua gangguan tersebut dapat disebabkan oleh masalah yang sama di otak, atau salah satu gangguan dapat menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap gangguan lainnya.

Obat SSRI memperlambat kemampuan neuron pertama untuk mengangkut serotonin keluar dari sinaps. Hasil bersih dari aksi obat adalah serotonin yang duduk di celah sinaptik lebih lama dari biasanya, terus bekerja pada sel tetangga. Oleh karena itu, efek jangka pendek obat SSRI adalah meningkatkan jumlah serotonin aktif di otak. Selama beberapa jam setelah mengonsumsi SSRI dosis normal, kadar serotonin otak telah terbukti meningkat hingga tujuh kali lipat dari kadar normalnya. Meskipun relatif jelas bahwa obat SSRI meningkatkan serotonin aktif di otak, tidak jelas bagaimana peningkatan serotonin ini terkait dengan pengobatan kecemasan. SSRI bekerja secara tidak langsung dengan membuat beberapa perubahan jangka panjang pada populasi reseptor atau dengan menargetkan protein lain di otak. Meskipun ada banyak penelitian tentang mengapa SSRI efektif untuk mengobati kecemasan, mekanismenya belum dipahami dengan baik.

Beberapa SSRI saat ini diresepkan untuk pengobatan kecemasan. Dibandingkan dengan benzodiazepin dan kelas antidepresan lainnya, mereka lebih aman, menyebabkan efek samping yang lebih ringan dan masalah overdosis yang lebih sedikit. Karena mereka mempengaruhi sistem serotonin, yang juga berperan besar dalam pola tidur, SSRI dapat memiliki efek pada tidur, yang bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya. Umumnya, ini melibatkan gangguan pola tidur, tetapi SSRI juga bisa menyebabkan kantuk. Semua SSRI dipecah di hati (Toufexis and Hammack, 2006).

DAFTAR PUSTAKA

- Coffey, C. Edward; McAllister, Thomas W.; Silver, Jonathan M. 2007. *Guide to Neuropsychiatric Therapeutics, 1st Edition*. Lippincott Williams & Wilkins
- Goodman & Gilman's. 2006. *The Pharmacological Basis of Therapeutics - 11th Ed*. McGraw-Hill Companies. USA.
- Goodman & Gilman's. 2008. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. The McGraw-Hill Companies. USA.
- Toufexis, D. and Hammack, S. E. 2006. *Anti-Anxiety Drugs*. Chelsea House An imprint of Infobase Publishing 132 West 31st Street New York. ISBN 0-7910-8556-2

BAB VIII

OBAT ANTI INSOMNIA

Oleh Juliyanty Akuba

8.1 Pendahuluan

Tidur merupakan hal penting dari kesehatan, kurang tidur akan membuat kesehatan terganggu, sehingga kadang seseorang akan kelihatan lemas, kusam, dan bisa menyebabkan kekurangan darah. Gangguan tidur biasanya dialami beberapa orang ialah insomnia. Insomnia biasanya ditandai dengan sulit melanjutkan tidur kembali, merasa waktu tidur belum cukup. Insomnia sendiri merupakan keadaan dimana seseorang merasa sulit untuk tidur, bangun tiba-tiba dan sering terbangun diwaktu tengah malam, menyebabkan seseorang sulit untuk tidur kembali, hal ini menyebabkan waktu bangun terlalu pagi yang akan menjadikan badan merasa tidak enak badan (Nyer MB dkk, 2015). Seseorang yang insomnia sering mengeluhkan berkurangnya kualitas tidur yang disebabkan sulit pada saat akan tidur, selalu bangun di malam hari dan mengalami kesulitan tidur kembali, akhirnya akan bangun terlalu pagi sehingga kualitas tidur menjadi tidak nyaman, (Viska, 2014).

Insomnia dapat berdampak buruk terhadap kesehatan, kondisi tubuh yang akan diserang bisa menyebabkan terjadinya gangguan disfungsi mental. Keadaan seperti ini dapat mengganggu memori mengingat seseorang dalam menjalani kesehariannya, dapat menjadikan seseorang stres karena merasa lebih tidak stabil secara emosional, keadaan waktu tidur yang kurang ini juga secara signifikan sangat dapat mempengaruhi suasana hati seseorang. Hal ini tidak bisa dibiarkan secara terus menerus, kejadian ini bisa menjadi tanda seseorang mengalami gangguan kecemasan atau bisa memicu seseorang menjadi depresi yang biasanya kambuh pada malam ataupun dini hari. Beberapa keluhan yang biasanya dirasakan saat seseorang mengalami insomnia diantaranya adalah

dapat menyebabkan berkurangnya penglihatan, konsentrasi berkurang, merasa sakit seluruh tubuh, flu dan merasa letih jika bangun tidur (Viska, 2014).

Andriani melaporkan, dalam Karlin (2011), dimana terdapat dari 1.508 orang di Amerika 67% pada rentang usia 60 - 65 tahun mengalami insomnia. Sekitar 150 juta orang lanjut usia di negara Afrika dan Asia menderita gangguan tidur. Pada beberapa negara seperti Afrika dan Asia, orang lanjut usia kurang lebih 150 juta mengalami kesulitan pada waktu tidur. Data ini memperoleh nilai 16,6% untuk rata - rata kasus insomnia di beberapa negara yang telah disurvei. Indonesia sendiri pada tahun 2010 dilaporkan bahwa terdapat sekitar 28 juta yang mengalami insomnia, penderita insomnia terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Berdasarkan data diseluruh dunia orang dewasa sekitar 30 - 40% menderita insomnia, diantaranya terdapat kelompok lansia (usia 40 tahun), dan 7% kasus dilaporkan mengalami insomnia (waktu tidur < 5 jam/hari) (Karlina, 2011).

8.2 Insomnia

Insomnia berarti (tidak) dan *somnus* berarti (tidur), yang merupakan keadaan dimana seseorang sulit untuk tidur dalam hal ini mengalami gangguan tidur. Insomnia terbagi atas tiga macam, yakni Intial Insomnia dimana memasuki waktu tidur, Middle insomnia sering terbangun pada waktu malam hari menyebabkan kesulitan untuk melanjutkan tidur kembali, late insomnia sering mengalami gangguan dimana seseorang baru akan tidur disaat pagi hari. Berdasarkan *Diagnostic and statistical of mental Disorder* (DSM-IV) ialah adanya indikasi insomnia primer yang dialami seseorang akan mengeluhkan kesulitan untuk pada saat memulai tidur dan tetap merasa terjaga pada saat tidur atau keadaan tidur yang tidak maksimal selama sebulan terakhir (Henny, 2013). Seseorang yang mengalami insomnia diantaranya akan merasakan kesulitan untuk tidur masuk dalam kriteria kronis, sering mengalami terbangun dari tidur dan merasa waktu tidur singkat yang disebut tidur nonrestoratif (Petter dan Perry dalam Ramadhani, 2014).

8.3 Faktor – faktor Penyebab Insomnia

Beberapa umumnya factor pencetus terjadinya insomnia pada seseorang (Dewi, 2013) yaitu :

- a. Stress, seseorang biasanya merasakan kegelisahan sangat dalam disebabkan karena adanya masalah atau problem yang mengganggu pikiran.
- b. Depresi, merupakan salah satu penyebab dari sulitnya seseorang untuk tidur, dapat menghadirkan perasaan untuk dapat tidur sepanjang hari, berharap semua masalah yang ada di pikiran dapat hilang dengan tidur. Keadaan depresi seperti ini bisa menjadikan seseorang menjadi insomnia dan begitupun sebaliknya.
- c. Kelainan tidur diantaranya keadaan apnea, glukosa darah yang tidak terpantau, gangguan ginjal, penyakit arthritis, dan beberapa penyakit lainnya yang bisa menjadi faktor seseorang mengalami kesulitan tidur.
- d. Efek samping dari pengobatan pada beberapa penyakit bisa berdampak seseorang mengalami insomnia.
- e. Seseorang dengan pola makan yang kurang bergizi, makanan yang banyak mengandung pengawet, mengkonsumsi kafein, minuman bersoda, alkohol dan lain sebagainya, bisa menjadi pemicu insomnia.
- f. Kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga.

8.4 Terapi Non-Farmakologi Insomnia

Untuk menangani kasus insomnia salah satu cara bisa dilakukan dengan terapi non farmakologi yang diantaranya dengan terapi cognitive dan terapi behavior yang terdiri dari : terapi relaksasi, membangun kebiasaan tidur yang sehat (*hygiene sleep*), atau pembatasan tidur, dan *stimulus control therapy* (Daniel, 2009).

a. *Relaxation therapy*

Terapi relaksasi dimana dilakukan untuk merelaksasi bagian otot yang progresif, melakukan latihan pada bagian pernafasan dalam serta melakukan meditasi. Kegiatan ini dapat melatih pasien agar

dapat mengenali dan mengendalikan perasaan ketegangan dengan cara melakukan beberapa serangkaian kegiatan kecil, diantaranya adalah melatih pernafasan dalam, seseorang diminta untuk dapat melakukan inhale dan exhale (menghirup dan menghembuskan nafas yang dilakukan secara perlahan – lahan pada udara yang segar dan bisa ditambahkan alunan musik akustik untuk merelaksasi (Daniel, 2009).

b. Sleep Hygiene

Sleep hygiene merupakan penatalaksanaan untuk insomnia. Langkah – langkah sederhana yang digunakan untuk menghasilkan waktu tidur yang berkualitas dari seseorang. Melakukan kegiatan kecil yang dilakukan secara rutin dan teratur diantaranya : cuci muka, menyikat gigi dan membersihkan diri sebelum tidur lainnya, memaksimalkan waktu tidru sebanyak mungkin, melakukan latihan fisik beberapa menit setiap harinya, diusahakan beberapa jam sebelum waktu tidur, jangan memaksakan diri apabila tidak merasa ingin tidur, jangan mengonsumsi minuman yang mengandung caffeine, penggunaan alcohol dan nikotin yang digunakan minimal sebelum tidur, sebaiknya menghindari kegiatan yang dapat mengganggu waktu tidur. Menggunakan diffuser sebagai aromaterapi bisa menenangkan perasaan seseorang sehingga bisa digunakan untuk memicu seseorang untuk tidur. (Daniel, 2009).

c. Sleep restriction

Seseorang harus diberikan batas waktu tidur, untuk meningkatkan kualitas tidur, misalnya dibatasi waktu tidur di pagi hari berapa lama, dan disiang hari berapa lama, agar waktu tidur dimalam hari bisa maksimal. Terapi in disebut pembatasan tidur, contohnya kita membiasakan diri kita untuk tidur di jam yang sama untuk tiap harinya. Hal ini dapat mencapai kualitas tidur yang baik, karena waktu tidur digunakan untuk tidur. Keadaan ini dimana pasien atau seseorang harus dipaksakan untuk bangun walaupun masih dalam keadaan mengantuk, disesuaikan dengan waktu tidur yang telah diatur. Keadaan ini dapat membantu waktu tidur pasien akan

berkualitas pada malam hari, disebabkan kurangnya waktu tidur pada malam- malam sebelumnya (Daniel, 2009).

Pembatasan waktu tidur ini merupakan dasar dimana waktu seseorang merasa sulit tidur saat berada di tempat tidur termasuk kontraproduktif yang nantinya akan memicu terjadinya siklus insomnia, hal ini bertujuan agar dapat mengefisiensikan waktu untuk tidur hingga 85%. Proses ini diawali dengan menyarankan pasien agar ketempat tidur pada saat akan waktu tidur. Kemudian ditingkatkan waktu terjaga sekitar 15 – 20 menit setiap minggunya pada malam hari, efeisiensi tidur pada proses ini meningkat sampai 90%. Untuk waktu seseorang di tempat tidur 15 – 20 menit apabila efektifnya waktu tidur <90% (Daniel, 2009).

d. Stimulus control therapy

Cara sederhana yang dapat membantu pasien dengan keluhan insomnia, diantaranya menghentikan seluruh kegiatan apabila mengantuk dan langsung pergi ke tempat tidur, menghindari menonton televisi atau serial drama yang dapat memicu rasa penasaran, membaca buku, tabloid maupun berita, dan membawa serta makanan ke tempat tidur. Apabila merasa sulit untuk tidur setelah 30 menit, sebaiknya bangun melakukan sedikit relaksasi ringan, selalu menyetel jam untuk alarm pengingat waktu bangun pagi harinya, hindari bangun terlalu siang dan kebiasaan tidur di siang hari (Daniel, 2009).

8.5 Terapi Farmakologi Insomnia

Pada dasarnya prinsip dari melakukan terapi insomnia adalah hindari penggunaan obat hipnotik sebagai terapi satu – satunya, pada kasus ini sebaiknya pengobatan dikombinasikan anantara terapi farmakologi dan terapi non farmakologi, untuk penggunaan awal obat golongan hipnotik diawali dengan pemberian obat dosis terkecil yang selanjutnya bisa dinaikkan sedikit demi sedikit sesuai dengan keadaan dari pasien yang menjalani pengobatan, untuk beberapa pasien harus diperhatikan

khususnya untuk pasien lanjut usia pemberian benzodiazepine tidak diberikan dalam waktu yang lama. Pasien yang memiliki riwayat penyalahgunaan dan ketergantungan obat untuk melakukan penghentian obat harus hati – hati pada penggunaan golongan hipnotik khususnya benzodiazepine. Monitoring terapi obat sangat penting dilakukan untuk memantau toleransi obat, memiliki riwayat ketergantungan untuk melakukan penghentian penggunaan obat, pemberian informasi terkait efek samping obat sangatlah penting agar pasien tidak khawatir apabila mengalami efek samping obat tersebut, diantaranya mual muntah, bisa menyebabkan kantuk sehingga harus dihindari untuk pasien yang akan membawa kendaraan karena bisa menyebabkan kecelakaan saat mengemudikan kendaraan, atau pada saat sedang bekerja, hal ini biasanya dialami oleh pasien yang telah menjalani pengobatan yang lama terhadap obat – obat golongan hipnotik, penghentian obat bisa dilakukan secara bertahap sampai pasien benar – benar bisa lepas dari pengaruh obat tersebut. (Savard, 2003). Pada pengobatan insomnia ada beberapa diterapi yang bisa digunakan diantaranya : golongan obat Nonbenzodiazepin – hipnotik, Benzodiazepin, dan obat yang bisa menstimulus tidur (Savard, 2003).

8.6 Benzodiazepin

Pada penggunaan benzodiazepine, biasanya akan memberikan efek hipnotik – sedative. Efek yang dihindaki dari penggunaan golongan obat ini adalah adanya perbaikan anxiety, keadaan euphoria dan seseorang merasa lebih mudah untuk tidur yang menyebabkan obat ini menjadi lini pertama untuk penatalaksanaan insomnia. Akan tetapi, apabila keadaan insomnia dari seseorang tidak sembuh maka untuk pola penggunaannya akan menjadi kompulsif yang dapat menyebabkan seseorang menjadi ketergantungan. Efek ini dapat disebabkan karena besarnya dosis yang digunakan sebelum penghentian penggunaan dan dilihat dari t^{12} dan golongan obatnya. Obat – obat golongan hipnotik-sedatif dengan t^{12} yang lebih lama waktu eliminasi akan lebih lambat, dan

untuk melakukan penghentian obat, dosis terapi dari obat harus diturunkan secara sedikit demi sedikit secara bertahap. Untuk obat dengan t^{12} singkat waktu eliminasi lebih cepat dan dapat menyebabkan hasil metabolitnya kurang adekuat dalam melihat efek hipnotik. Pemakaian obat dengan t^{12} singkat dapat mempengaruhi dosis obat yang digunakan sebelum pengobatan dihentikan (Savard, 2003).

a. Lama kerja benzodiazepin

Waktu kerja yang dibuatuhkan dari benzodiazepine dapat dibagi menjadi 3 bagian, diantaranya long acting effect, short acting effect dan ultra short acting effect. Long acting benzodiazepine dimana terjadi perubahan dari demetilasi dan hidrosilasi menjadi metabolit yang aktif (dapat menambah waktu kerja) selanjutnya diubah menjadi oksazepam yang terkonjugasi menjadi glukoronida yang tidak aktif. Desmetil merupakan metabolit aktif yang bersifat anxiolitis. Hal ini menyebabkan, golongan obat long acting biasanya digunakan sebagai obat untuk tidur.

Short acting benzodiazepine mengalami metabolisme dengan tidak menghasilkan zat aktif, hal ini dapat menyebabkan waktu kerjanya dari benzodiazepine sendiri tidak diperpanjang. Hal ini menyebabkan golongan obat ini kurang menghasilkan efek residu disebabkan karena tidak terjadinya terakumulasi pada penggunaan berulang. Ultra short acting benzodiazepine memiliki waktu kerja lebih singkat dibandingkan short acting yang hanya 5.5 jam. Hal ini disimpulkan bahwa apabila jumlah zat yang diberikan lebih kuat zat kuat berikatan pada reseptornya maka akan mempengaruhi lama kerja dari reseptor menjadi semakin lama.

Beberapa obat yang umumnya digunakan untuk terapi insomnia adalah golongan benzodiazepine (t^{12} singkat < 10 jam: contohnya triazolam; kerja menengah/ t^{12} 10 – 20 jam: contohnya alprazolam, lorazepam, estazolam; kerja panjang/ t^{12} > 20 jam: misalnya diazepam, clonazepam). Penggunaan obat

golongan benzodiazepine ini memiliki kerja pendek yang efektif sehingga dapat mengobati insomnia atau kesulitan untuk tidur (*sleep-onset insomnia*), pengobatan insomnia karena terbangun lebih awal/dini hari, pilihan obat golongan benzodiazepine dengan kerja menengah lebih bermanfaat. Pilihan obat golongan benzodiazepine dengan kerja panjang tidak bisa direkomendasikan untuk diberikan kepada pasien lanjut usia.

b. Mekanisme kerja benzodiazepin

Benzodiazepin memiliki kemampuan inhibisi neuron dimana GABA merupakan mediatornya. GABA (gamma-aminobutyric acid) pada neurotransmitter susunan saraf pusat merupakan inhibitor utama, Reseptor benzodiazepine akan berikatan dengan reseptor sutipe GABA, selanjutnya akan berikatan dengan reseptor agonis yang dapat menyebabkan masuknya ion klorida dalam sel, terjadinya hiperpolarisasi dari membrane postsinpatik, yang dapat menghindari neuron dari resistensi rangsangan. Hal ini menjadikan obat ini memfasilitasi efek inhibitor dari GABA sehingga meningkatkan efek GABA dan yang menyebabkan efek sedasi, tidur dan berbagai macam efek diantaranya mengurangi kegelisahan dan sebagai *muscle relaxant*. Reseptor benzodiazepin juga dapat ditemukan di otak dan medula spinalis, dengan nilai densitas tinggi pada korteks serebral, serebelum dan hipokampus dan nilai rendah pada medulla spinalis.

c. Farmakodinamik benzodiazepin

Farmakodinamik benzodiazepine diantaranya golongan sedasi, golongan hipnotik, golongan anastesi, memiliki efek konvulsan dan biasanya digunakan sebagai relaksan otot. Sedasi dapat bertindak sebagai zat yang dapat menurunkan tingkat dari respon stimulus sama halnya dalam aktivitas dan ide spontan yang sering muncul. Pada dosis rendah perubahan ini sering terjadi. Efek hipnotik dapat disebabkan oleh Zat – zat benzodiazepine apabila diberikan dalam dosis besar. Efek yang ditimbulkan pada pola tidur normal adalah dengan

menurunkan masa laten mulainya tidur, peningkatan lamanya waktu tidur NREM tahap 2, penurunan lamanya tidur REM, dan penurunan lamanya tidur gelombang lambat.

Pemberian dalam dosis tinggi dapat mempengaruhi susunan saraf pusat sampai pada titik stadium III dari anestesi umum. Hal ini dapat menyebabkan sifat fisikokimia dalam hal ini kecepatan awal dan lama dari efek zat tersebut. Golongan obat ini sering digunakan dalam situasi pembedahan karena adanya efek anestesi dan efek amnesia retrogradnya yang dapat dimanfaatkan, hal ini dapat menurunkan kejadian menyeringkan selama pasien yang mengalami operasi pembedahan. Beberapa golongan hipnotik-sedatif dalam golongan benzodiazepine memiliki efek inhibisi atas reflex polisinaptik dan transmisi internunsius, pada dosis tinggi bisa menekan transmisi sambungan neuromuscular otot rangka. Sebagian golongan hipnotik-sedatif dapat menimbulkan depresi pernafasan pada pasien dengan penyakit paru obstruktif. Penyakit yang dapat melemahkan system kardiovaskular bisa mengakibatkan depresi kardiovaskular. Kejadian ini dapat disebabkan oleh kerja pada pusat vasomotor pada medulla oblongata. Peningkatan dosis, terjadinya kontraktilitas miokardium dan tonus vascular mungkin akan mengalami tekanan yang memicu terjadinya gangguan pada kolaps sirkulasi. Penggunaan secara intravena dapat memberikan efek terhadap respirasi dan kardiovaskular.

d. Farmakokinetik benzodiazepin

Benzodiazepine termasuk dalam golongan basa lemah yang efektif, pH yang tinggi dalam duodenum dapat menyebabkan terjadinya absorpsi. Reabsorpsi berlangsung lebih baik pada usus karena sifat lipofil dari benzodiazepine dengan kadar maksimal $\frac{1}{2}$ sampai 2 jam, kecuali pada penggunaan klordiazepoksida, oksazepam dan lorazepam, memiliki sifat yang kurang lipofilik, dimana kadar maksimum tercapai pada 1 – 4 jam. Distribusi sendiri terjadi di otak, hati dan jantung.

Beberapa diantara golongan benzodiazepine mengalami siklus enterohepatik, apabila diberikan supsitoria, reabsorbsinya akan menjadi lebih lambat, tetapi bila diberikan dalam bentuk larutan dalam hal ini pada penggunaan obat khusus rektal, reabsorbsinya akan menjadi lebih cepat. Obat ini sering digunakan untuk pasien demam yang sampai menimbulkan kejang.

e. Efek samping benzodiazepin

Efek samping memang hal yang selalu ada dan sudah dituliskan disetiap brosur kemasan obat, entah muncul diawal pemakaian, pertengahan ataupun akhir dari efek obat tersebut. Efek samping yang biasanya terjadi antara lain sering merasakan kantuk, merasa pusing, nyeri pada bagian kepala, mulut terasa kering, rasa pahit pada mulut, adapun efek samping lainnya yang biasa terjadi seperti hang over dimana efek disebabkan adanya akumulasi dari sisa metabolit zat aktif, hal ini sangat beresiko apabila seseorang sedang mengendarai kendaraan, resiko terjadinya kecelakaan dapat meningkat lima kali lipat dari biasanya. Keadaan amnesia retrograde merupakan efek samping yang dapat dimanfaatkan oleh bagian bedah dalam membantu meringankan sensasi ngeri pasien karena melihat proses pembedahan dan adanya gejala paradoksial diantaranya berupa eksitasi, perasaan gelisah, mudah marah, mudah terangsang, dan sering mengalami kejang – kejang, serta ketergantungan dimana efek ini biasanya lebih ke sifat psikologis. Adapun timbulnya beberapa efek tersbut disebabkan karena gejala absitnens dimana pemakai merasa lebih nyaman jika menggunakan zat ini, apabila penggunaan mencapai waktu setahun, hal ini dapat menimbulkan terjadinya kompulsif, yang dapat menyebabkan ketergantungan fisik. Toleransi penggunaan obat ini dapat memberikan setelah 1 -2 minggu pemakaian. Abstinens dimana gejala yang terjadi kurang lebih sama bahkan bisa lebih parah dibandingkan gejala sebelum pemakaian golongan benzodiazepine, seperti merasa takut,

perasaan cemas, dan ketegangan yang hebat yang sering dirasakan.

f. Ketergantungan benzodiazepin

Ketergantungan benzodiazepine sendiri seringkali dialami, oleh sebab itu diperlukan penanganan yang serius untuk pemakaian obat – obat ini. Benzodiazepine dapat mengurangi produksi dari zat endogen yang hampir sama dengan benzodiazepine. Produksi endogen ini sangat diperlukan untuk mengurangi efek eksitasi dari zat – zat eksitator yang terdapat dalam otak. Apabila zat ini tidak ada, maka eksitasi fisiologis tidak dapat dihambat oleh inhibisi fisiologis. Penggunaan benzodiazepine dengan dosis tinggi yang dapat menghasilkan efek sedasi, benzodiazepine dapat menekan produksi inhibitor endogen yang terdapat dalam tubuh. Apabila penggunaan obat ini dihentikan secara langsung, zat endogen tidak akan kembali ke dosis awal sebelum pasien mengkonsumsi benzodiazepine. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya withdrawal effects (efek penarikan). Apabila kadar endogen tersebut tidak dapat diturunkan ke dosis semula hal ini dapat memperburuk keadaan dari pasien. Kejadian ini disebabkan karena efek inhibisi system saraf pusat mengalami dan efek zat eksogen sudah habis (tidak tersisa lagi). Keadaan ini dapat mengakibatkan terjadinya eksitasi pada system saraf pusat, dan dapat menyebabkan efek abstinens dimana pasien akan kembali seperti awal dimasa pengobatan. Efek ini akan terjadi apabila pada penggunaan yang salah, pasien akan merasakan rasa nyaman kembali setelah mengkonsumsi obat tersebut. Rasa nyaman yang ditimbulkan setelah penggunaan obat ini yang menjadikan seseorang menjadi ketergantungan baik secara psikologis maupun secara fisik terhadap benzodiazepine, hal inilah yang menjadi awal ketergantungan, semakin lama pasien mengkonsumsi obat tersebut, maka efek konfusif pada pasien akan terjadi, keadaan ini akan menyebabkan ketergantungan fisik yang disebabkan adanya produksi endogen tubuh yang merupakan golongan short acting efek. Efek ini timbul

dikarenakan tidak adanya perpanjangan waktu kerja akibat tidak terbentuknya metabolit aktif dari hasil metabolisme zat benzodiazepine tersebut. Hal ini dapat menyebabkan penghentian mendadak, zat endogen yang tertekan sama halnya dengan benzodiazepine yang tidak bisa mengimbangi penambahan waktu kerja hasil metabolitnya.

8.7 Nonbenzodiazepin Hipnotik

Golongan nonbenzodiazepin hipnotik merupakan pilihan alternatif selain benzodiazepine, obat ini memiliki indikasi yang sama serta kurangnya efek dari seseorang bisa sering lupa (amnesia), tidur seharian, mengalami depresi pada respirasi, mengalami ortostatik hipotensi dan keadaan susah untuk berjalan pada usia lanjut (Budur Km 2007).

Obat golongan non-benzodiazepin sangat baik digunakan pada jendela terapi jangka pendek penderita insomnia, memiliki $t^{1/2}$ yang singkat dan berpotensi untuk dapat menimbulkan rasa kantuk pada siang hari lebih kecil; selain itu pada penampilan psikomotor dan memori mengingat seseorang nampaknya tidak akan terganggu dan umumnya lebih sedikit mengganggu waktu tidur normal dibandingkan obat golongan benzodiazepine.

- Zolpidem
Zolpidem (ambien) merupakan obat golongan hipnotik nonbenzodiazepin dari imidazopiridine, pada tahun 1992 dilaporkan oleh FDA termasuk dalam obat yang memiliki waktu kerja yang pendek pada penggunaan pasien insomnia. Zolpidem secara selektif dapat mengikat reseptor alpha 1 GABA dan dapat menyebabkan terjadinya efek sedative dan efek hipnosis yang kuat dan tidak adanya efek anxiolitik, mrelaxan, efek antikonvulsan dari golongan benzodiazepine.
- Zaleplon
Zaleplon (sonata) merupakan obat yang memiliki waktu kerja pendek pengobatan insomnia. Absorpsi obat cepat dan memiliki $t^{1/2}$ yang singkat (1 jam). Reseptor alpha 1 subunit

GABA Secara efektif mengikat (Budur Km 2007). Obat zaleplon merupakan obat yang memiliki waktu kerja yang pendek sebagai penatalaksanaan insomnia hal ini dapat menunjukkan adanya penurunan waktu tidur untuk pasien insomnia. Tidak ditemukannya toleransi dan efek rebound dari obat ini. Zaleplon dapat meningkatkan jumlah waktu tidur dan dapat mengurangi kebiasaan terbangun pada malam hari. Pada umumnya obat ini sering digunakan untuk pengobatan insomnia (sleep onset) dikarenakan $t^{1/2}$ nya yang pendek, dan efek hang over sendiri tidak ditemukan (Budur Km 2007).

- Eszopiclone

Eszopiclone (luneta) merupakan pilihan obat penatalaksanaan insomnia dan telah dilaporkan penggunaan oleh FDA pada tahun 2004. Obat ini memiliki mekanisme aksi yang kejelasannya belum diketahui. Eszopiclone mempunyai $t^{1/2}$ yang lama (5 – 6 jam) dibandingkan dengan beberapa golongan hipnotik nonbenzodiazepin yang lain dan obat ini hanya diberikan pada pasien yang waktu tidurnya constant minimal 8 jam. Dosis terapi untuk obat ini direkomendasikan untuk dewasa 3 mg penggunaannya sebelum tidur, 1 mg untuk *sleep-onset Insomnia*, 2 mg untuk *sleep-maintenance insomnia* pada usia lanjut dan 1 – 2 mg pada pasien dengan keluhan gagal hati (Ruth, 2005).

- Ramelteon

Ramelteon (rozerem) golongan obat ini merupakan melatonin reseptor agonis memiliki selektivitas yang tinggi terhadap reseptor MT1 dan MT2 yang terdapat pada nucleus suprasiasma di hipotalamus. Reseptor ini dapat memberikan efek tertidur dan memelihara ritme waktu tidur. $t^{1/2}$ dari obat ini pendek berkisar 1 – 6 jam, obat ini cocok digunakan untuk *sleep-onset insomnia* atau *sleep-maintenance insomnia*. Ramelteon dapat meningkatkan total waktu tidur pada penderita insomnia kronik dan pasien usia lanjut dengan insomnia kronik. Dosis yang direkomendasikan sekitar 8 mg

dan waktu pemberiannya 30 menit sebelum tidur (Budur Km 2007).

Sleep – promoting Agents

- **Melatonin**

Melatonin merupakan hormone yang terbentuk di glandula pineal, dimana sebuah kelenjar yang ukurannya sebesar kacang tanah yang terletak di antara kedua sisi otak. Hormone ini berfungsi karena produksinya dipicu oleh keadaan gelap dan hening tetapi dapat dihambat oleh sinar yang terang. Penelitian tentang hormone ini menjadi focus para peneliti saat ini (Ruth, 2005).

Adanya penelitian yang melihat adanya hubungan langsung antara peningkatan dosis melantonin dengan efeknya terhadap kualitas tidur/ lelapnya tidur seseorang masih sangat jarang, akan tetapi berdasarkan teori yang ada, hormone melatonin ini dapat meningkat pada saat seseorang sedang tertidur, terutama pada saat keadaan disekitarnya menjadi gelap, , "*hormone of the darkness*". Hormone ini diketahui dapat membantu memperbaiki kualitas tidur seseorang. Beberapa penelitian klinik dilaporkan bahwa pada penggunaan melatonin untuk penatalaksanaan insomnia sangat signifikan dalam mengurangi waktu yang dibutuhkan seseorang untuk dapat tertidur pulas, memperpanjang durasi waktu tidur termasuk kualitas tidurnya, sehingga seseorang tidak mengantuk lagi saat akan beraktifitas di pagi hari (Ruth, 2009).

Dosis pada pengobatan ini adalah 3 mg dan dapat ditingkatkan menjadi 12 – 15 mg. Efek samping yang biasanya dirasakan diantaranya sakit kepala, merasa pusing, merasa lemah, merasa iritasi. Megadosis (300 mg perhari) dapat menghambat fungsi ovarium, penggunaan pada ibu hamil dan menyusui tidak direkomendasi (Ruth, 2009).

- **Antihistamin**

Three-diphehydramine hydrochloride, dypenhydramine citrate dan doxylamine yang biasanya digunakan sebagai

penatalaksanaan insomnia. Efek samping dari penggunaanya adalah lemah, mual dan pusing pada 10 – 25 % orang yang menggunakan golongan obat ini (Ruth, 2005).

- Antidepresan

Penggunaan pada dosis rendah golongan antidepresan memiliki efek sedasi seperti obat trazodone (desyrel), amitriptyline (elavil), doxepine (sinequen, adapin) dan mirtazapine (remeteron) biasanya sering diresepkan pada pasien yang tidak mengalami depresi pada penatalaksanaan insomnia, golongan antidepresan sering diberikan untuk insomnia karena pemberiannya tidak terjadwal, relative tidak mahal dan potensi untuk disalahgunakan sedikit , namun demikian harus digunakan secara konservatif untuk insomnia karena keberhasilannya terbatas dan berpotensi menghasilkan efek samping yang nyata (Ruth, 2005).

8.8 Pengobatan alternative

Beberapa pilihan pengobatan yang sering digunakan untuk mengobati insomnia dan meningkatkan kualitas tidur namun belum ada penelitian lebih lanjut terkait masalah ini (Kramer, 2005).

- Kava – kava

Merupakan minuman atau suplemen yang terbuat dari sari akar tanaman kava – kava yang dikenal sejak berabad – abad yang lalu sebagai obat penenang.

- Valerian

Berasal dari *valeriana officinalis*. Belum diketahuinya mekanisme kerja dari obat ini. Adanya interaksi dengan reseptor GABA yang menyebabkan terjadinya efek sedative.

Tabel 8.1 Golongan Benzodiazepin yang biasa digunakan untuk terapi sedative dan tranquilizer

Nama Obat	Speialite	Plasma t $\frac{1}{2}$ (Jam)	Metabolit aktif dan plasma t $\frac{1}{2}$ nya		Dosis (mg)
Triazolam	Halcion	3-4	Metil (hidroksitr)	8	$\frac{1}{4}$ -1
Estazolam	Esilgan	3-4	Hidroksi estaz	8	1-2
Loprazolam	Dormonoc t	8	-	-	0.5-2
Midazolam	Dormicium	2	Alpha Hidrosi-m	1	7,5-15
Oksazolam	Seresta	10-14	-	-	10-30
Termazepam	Normison	8	oksazepam	-	10-30
Lorazepam	Ativan	12	-	-	1
Diazepam	Valium	20-40	Desmetil	42-96	5-10
			Diazepam		
Nitrazepam	Mogadon	25		-	5-10

Tabel 8.2 Obat Hipnotik nonbenzodiazepin untuk penatalaksanaan insomnia

Obat	Waktu paruh (jam)	Dosis (mg)	Efek samping	Peringatan
Zolpidem (ambien)	2.5	5-10	Ngantuk, pusing, sakit kepala, ruam, gangguan intestinal.	Kurangi dosis sampai 50% pada pasien dengan kerusakan hati, lansia, kontraindikasi pada

				kerusakan hati yang berat
Zaleplon (Sonata)	1	5-10	Pusing, sakit kepala, gelisah, amnesia, malaise.	Kurangi dosis sampai 50% pada kerusakan hati dan lansia, kontraindikasi pada kerusakan hati yang berat.
Eszopiclon (lunesta)	6	1-3	Sakit kepala, pusing, mengantuk.	Maksimum pemberian 2 mg pada lansia.
Ramelteon (rozerem)	15	8	Mengantuk, pusing, lemah	Kontaindikasi pada kerusakan hati yang berat, hindari pemakaian bersamaan dengan fluvoxamine (anti depresan).

DAFTAR PUSTAKA

- Budur K. 2007. *Advances in treating insomnia*, 4th edition. Newyork : Cleveland clinic journal of medicine.
- Daniel J. 2009. *Chronic insomnia*. Available at: ajp.psychiatryonline.org/vol.165.no.6/june/2009.
- Karlina DS. 2011. *Pengaruh Teknik Relaksasi Guded Imagery terhadap Pemenuhan Kebutuhan Tidur di Panti Sosial Trisna Werdha Tangerang*. UPN Veteran Jakarta.
- Kramer M. 2005. *Long term use of Hypnotic Agents in the treatment insomnia*. Available at <http://ps.psychiatryonline.org/vol.56/no.6/june/2005>.
- Nyer MB, Fisher LB, Farabaugh A. 2015. *Cognitive behavioral therapy for depression*. Massachusetts Gen Hosp Handb Cogn Behav Ther.
- Ruth M. 2005. *Diagnosis and Treatment of insomnia*. Available at : <http://ps.psychiatryonline.org/vol.56/no.3/march2005>.
- Ruth M. 2005. *NIH State of the Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic insomnia in Adults*. Available at: <http://ps.psychiatryonline.org/vol.7/no.4/2009>.
- Savard. 2003. *Chronic insomnia and immune functioning*. America: American psychosomatic Society.
- Viska. 2014. *Hubungan Stres Dengan Kejadian Insomnia Pada Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Kasih Sayang Ibu Batusangkar*. Universitas Muhamadiyah Sumatera.

BAB IX

OBAT ANTI OBSESIF KOMPULSIF

Oleh Riana Versita

9.1 Pendahuluan

Gangguan obsesif-kompulsif adalah salah satu jenis gangguan jiwa dimana penderitanya cenderung melakukan tindakan berulang akibat desakan yang terus-menerus menyerang pikiran penderitanya, sehingga menimbulkan depresi dan gangguan kecemasan ringan yang tidak dapat dikontrol/dikendalikan. Bahkan ketika penderita menyadari bahwa pikiran-pikiran tersebut tidak penting/signifikan, sangat sulit bagi penderita untuk mengabaikan/membuang pikiran-pikiran tersebut. Untuk meredakan tekanan, penderita merasa terdorong untuk melakukan tindakan berulang (misalnya berulang kali memeriksa atau mencuci tangan) atau aktivitas mental (misalnya mengulang "angka keberuntungan" di kepalanya). Sebagian besar waktu dihabiskan dengan pikiran dan perilaku berulang ini setiap hari. OCD dapat sangat mengganggu kehidupan penderitanya dan menyebabkan stres yang ekstrim.(Muslim R, 2001; Sadock BJ &Virginia AS, 2007).

9.2 Penyebab Obsesif Komfulsif

Ada Beberapa Faktor Penyebab Obsesif Komfulsif

1. Adanya Faktor genetik dari kerabat tingkat pertama penderita Obsesif Kompulsif yang memiliki kemungkinan tertinggi mengidap Obsesif Komfulsif.
2. Adanya faktor biologis, penelitian menunjukkan bahwa OCD berhubungan dengan rendahnya kadar serotonin dan kelainan pada korteks orbitofrontal dan basal ganglia otak.
3. Adanya Faktor psikologis,orang yang perfeksionis, mudah panik atau mementingkan kebersihan dan kerapian,biasanya lebih rentan mengalami gejala obsesif-kompulsif. (Maslim R, 2001; Tomb DA, 2006).

9.2.1 Ciri-Ciri Penderita Obsesif Kompulsif

Ciri-ciri Obsesif Kompulsif dimana Penderita cenderung bolak-balik memeriksa pintu rumah atau mobil apakah sudah terkunci apa belum, suka bersih-bersih, ketakutan ekstrem pada objek tertentu, takut untuk menyakiti perasaan diri sendiri dan orang lain, takut berbuat salah, menyukai keteraturan secara berlebihan(Maslim, 2013).

9.2.2 Pengobatan Obsesif Kompulsif

- 1) Pengobatan pada penderita obsesif kompulsif ada 2 metode terapi yaitu terapi obat dan psikoterapi. Perawatan medis dengan Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) atau Antidepresan Trisiklik (TCA). Contoh SSRI adalah fluoxetine, fluvoxamine, sertraline. Inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) adalah kelas obat baru dengan berbagai keamanan dan berbagai efek samping. Para peneliti percaya bahwa SSRI dapat membantu mengurangi gejala depresi dengan meningkatkan kadar serotonin dalam tubuh. Saat ini, SSRI diterima secara umum sebagai pengobatan lini pertama untuk Obsesi Kompulsif (Neal, 2006). Reseptor serotonin atau 5-hydroxytryptamine (5-HT) adalah neurotransmitter monoamine yang terkait dengan depresi. Serotonin di otak disekresikan dari nucleus accumbens di batang otak. Serotonin adalah prekursor, yaitu triptofan yang disintesis oleh enzim H. triptofan hidrosilase dan enzim dekarboksilase asam amino aromatik, serotonin yang terbentuk disimpan dalam vesikel monoamina dan serotonin dilepaskan dari celah sinaptik di pemicu. Serotonin yang dilepaskan berdifusi keluar dari sinaps, dimetabolisme oleh MAO, mengaktifkan reseptor presinaptik, mengaktifkan reseptor postinaptik, dan diambil kembali oleh

transporter serotonin presinaptik yang dibantu (Ikawati, 2014).

- 2) Psikoterapi perilaku kognitif adalah pengobatan yang efektif untuk gangguan obsesif-kompulsif. Terapi ini membantu orang mengubah pikiran irasional yang memicu rasa takut atau secara bertahap mengatasi objek dan situasi yang menakutkan (seperti objek yang dianggap sangat terkontaminasi). Mengubah pikiran dan pengalaman dapat mengurangi kecemasan dan impulsif pasien. Pada awalnya, pasien merasa tidak nyaman saat menghadapi objek atau situasi yang ditakutinya dalam terapi, namun dengan paparan berulang, rasa takut tersebut berangsur-angsur hilang. Peran aktif pasien dan keluarga dalam pengobatan (misalnya pemantauan dan dukungan) sangat penting untuk keberhasilan pengobatan (Sadock BJ & Virginia AS, 2007).

9.2.3. Jenis Obat Anti Obsesif Kompulsif

1. Fluoxetin (Depkes, 2007)

Fluoxetine termasuk golongan antidepresan golongan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), yang mekanisme kerjanya adalah menghambat penyerapan serotonin di otak. Inhibitor adalah antidepresan yang meningkatkan kadar serotonin di otak dengan cara menghambat pengambilan serotonin yang dikeluarkan oleh sinapsis (celah antar neuron). Peningkatan kadar serotonin di sinapsis dianggap bermanfaat sebagai antidepresan (Prayitno, 2008). Fluoxetine memiliki waktu paruh yang lebih lama daripada antidepresan SSRI lainnya, hal ini membuat fluoxetine dapat digunakan sekali sehari (Mann, 2005).

a. Dosis (Katzung, 2012):

Dewasa: untuk pertama kali sebanyak 20 mg per hari. Dapat ditingkatkan secara berkala 60-80 mg/hari.

Anak usia ≥ 7 tahun: Dosis yang dianjurkan untuk pertama kali yaitu 10 mg per hari. Dimana nantinya setelah 2 minggu masa penggunaan dapat ditambah menjadi 20 mg/hari. Dosis tertinggi ada diangka 60 mg/hari jika hal ini dibutuhkan.

- b. Perhatian : hati-hati pada penderita alergi golongan SSRI fluoxetine
- c. Interaksi Fluoxetin (FDA, 2022; Katzhung, 2012)
 - 1. Saat mengonsumsi triptan, buspirona, lithium, triptofan, atau tramadol, berisiko lebih tinggi mengalami sindrom serotonin. Sindrom ini merupakan kondisi berbahaya yang disebabkan oleh terlalu banyak serotonin di otak. Ini dapat menyebabkan kejang dan kematian. Jika sedang mengonsumsi obat MAOI, seperti phenelzine, sebaiknya juga menghindari konsumsi obat lain tersebut.
 - 2. Penggunaan NSAID atau antikoagulan, seperti warfarin, meningkatkan risiko pendarahan.
 - 3. Risiko halusinasi meningkat bila dikonsumsi dengan ketorolac.
 - 4. Risiko kejang meningkat saat menggunakan bupropion.
 - 5. Meningkatkan konsentrasi fenitoin atau deksklorometorfan dalam darah, fluoxetine menggantikan ikatan antara fenitoin dan protein plasma dan dengan demikian mencegah metabolisme fenitoin. Kadar fenitoin serum menurun dengan meningkatnya fraksi bebas fenitoin. Kondisi ini dapat menginduksi toksisitas serum fenitoin pada dosis terapi, sehingga meningkatkan efek farmakologi fenitoin (Tatro, 2009). Pemantauan fraksi bebas dan konsentrasi serum fenitoin adalah dasar untuk menyesuaikan dosis fenitoin saat memulai atau menghentikan terapi fluoxetine (Tatro, 2009).

6. Beberapa obat, seperti amiodaron, seritinib, klorokuin, dan antipsikotik, dapat meningkatkan risiko aritmia jantung yang berbahaya. Ini berarti bahwa orang yang menggunakan obat ini mungkin mengalami masalah jantung yang lebih sering dan parah.
- d. Akibat penggunaan Fluoxetin (Sohel AJ *et al*, 2022): Beberapa gejala yang mungkin terjadi adalah mengantuk, sakit kepala, pusing, gangguan tidur, kehilangan nafsu makan, diare, keringat berlebih, dan mulut kering. Gejala-gejala ini dapat membuat tremor sehingga sulit untuk tetap dalam keadaan nyaman.
- e. Aturan pemakaian (Katzhung, 2012): dikonsumsi sebelum atau sesudah makan, jangan menghentikan pengobatan fluoxetine tanpa anjuran dokter
- f. Kontra indikasi (Medscape, 2022): Orang yang pernah mengalami reaksi terhadap fluoxetine di masa lalu memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk bereaksi kembali, yang disebut fluoxetine hydrochloride. Reaksi-reaksi ini dapat mencakup hal-hal seperti bronkospasme, angioedema, laringospasme, dan urtikaria.

2. Fluvoxamine

Fluvoxamine termasuk golongan obat antidepresan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) turunan arakilketon (Katzhung, 2012)

- a. Mekanisme kerja :Inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) bekerja dengan menghambat reuptake serotonin di sistem saraf pusat (SSP). Ini berarti lebih sedikit serotonin yang tersedia untuk diserap kembali dan dapat memiliki efek positif pada suasana hati. Namun, SSRI tidak memengaruhi pengambilan kembali serotonin di bagian tubuh lain, seperti sistem saraf perifer (PNS). Ini berarti bahwa mereka memiliki efek minimal pada

pelepasan neurotransmitter lain, seperti dopamin, histamin alfa-adrenergik, atau kolinergik.(Katzhung, 2012)

- b. Indikasi (NCBI, 2021): Pengobatan gangguan obsesif-kompulsif pada anak-anak dan orang dewasa berusia 8 hingga 17 tahun
- c. Dosis (Katzhung, 2012):

50 mg secara oral sekali sehari pada waktu tidur dengan penambahan 50 mg setiap 4 sampai 7 hari. hingga dosis maksimum 100-300 mg/hari. Jika dosisnya tidak sama, dosis yang lebih tinggi harus diberikan pada waktu tidur.

Dosis awal yang dianjurkan untuk pengobatan fluvoxamine pada anak usia 8 hingga 17 tahun adalah 25 mg diminum sekali sehari, setiap malam sebelum tidur. Dosis dapat ditingkatkan sebesar 25 mg setiap 4 sampai 7 hari jika anak tidak mengalami efek samping dari obat tersebut sampai dosis efektif tercapai.

Pada saat minum obat, dosis maksimumnya adalah 200 mg per hari. Jika mengonsumsi lebih dari 50 mg per hari, segera harus membagi dosisnya menjadi dua bagian dan meminumnya pada waktu yang berbeda. Direkomendasikan untuk dosis yang lebih besar dikonsumsi pada waktu tidur.

Untuk orang berusia 65 tahun atau lebih, dosis fluvoxamine yang direkomendasikan untuk gangguan obsesif-kompulsif adalah 25 mg per oral sekali sehari sebelum tidur. Jika gejala orang tersebut semakin parah, dokter mereka dapat meningkatkan dosis sebesar 50 mg setiap 4-7 hari, hingga 100-300 mg/hari. Dosis lebih besar dari 100 mg/hari harus diberikan dalam 2 dosis terbagi atau setiap 12 jam.

d. Kontraindikasi

Kontraindikasi Fluvoxamine tidak dianjurkan untuk orang yang memiliki reaksi terhadap hipersensitivitas, fluvoxamine, dan kontradiksi lainnya saat digunakan, dan juga tidak boleh dikonsumsi bersamaan atau dalam waktu 14 hari setelah mengonsumsi MAOI.(FDA, 2012; Katzhung, 2012)

Fluvoxamine dan beberapa obat lain dapat berinteraksi satu sama lain, tidak aman untuk dikonsumsi bersamaan. Ini termasuk obat-obatan seperti alosetron, pimozide, thioridazine, tizanidine, cisapride, ramelteon, terfenadine, astemizole, linezolid, dan IV methylene blue.(Ikawati, 2012)

- e. Peringatan (FDA, 2012) :Penting untuk memperhatikan setiap perubahan dalam perilaku saat mengonsumsi fluvoxamine, terutama jika tidak normal. Mungkin perlu memeriksa secara teratur, dan mungkin perlu minum obat dalam dosis yang lebih kecil atau mengubahnya jika memiliki masalah seperti perburukan klinis dan keinginan bunuh diri

f. **Efek Samping (Katzhung, 2012; FDA, 2012)**

Sindrom serotonin adalah kondisi yang berpotensi fatal yang dapat terjadi saat seseorang mengonsumsi fluvoxamine.Ini juga dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal atau ginekologis.

- g. Keamanan pada ibu hamil (FDA, 2012) : FDA telah mengklasifikasikan fluvoxamine sebagai obat kategori C yang artinya ada beberapa efek samping yang terlihat pada hewan percobaan, tetapi untuk wanita hamil belum terdapat penelitian yang dapat menjadi acuan. Jadi, gunakan fluvoxamine hanya jika manfaat penggunaannya lebih besar daripada risikonya pada janin.

3. Setralin

Obat antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) (Katzhung, 2012; Ikawati Z, 2012).

- a. Mekanisme kerja setralin mengembalikan keseimbangan kadar serotonin di otak yang dapat membantu mengatur suasana hati.(Chow, J. *et al.* 2020).
- b. Dosis setralin :
 - **Dewasa dan anak usia ≥ 13 tahun:** Dosis harian 50 miligram dapat digunakan pada awal, tetapi dosis dapat ditingkatkan setelah satu minggu. Dosis maksimum adalah 200 miligram per hari.
 - **Anak usia 6–12 tahun:** Dosis obat ini adalah 25 mg sekali sehari. Jika ingin menambah dosis, dapat meningkatkannya menjadi 50 mg setelah 1 minggu.
- c. Aturan pakai :

Sertraline dapat diminum sebelum atau sesudah makan, tetapi sebaiknya diminum di pagi atau malam hari jika Anda sulit tidur.
- d. Interaksi obat (Depkes, 2007):
 - Meningkatnya resiko saat mengonsumsi obat yang meningkatkan kadar serotonin, penting untuk berhati-hati karena sindrom serotonin dapat terjadi. Ini adalah kondisi berbahaya di mana terlalu banyak serotonin dapat menyebabkan masalah. Beberapa obat yang dapat meningkatkan kadar serotonin antara lain MAOIs, linezolid, fentanyl, tramadol, lithium, St. John's wort, triptan, antipsikotik, dan antidepresan trisiklik. Semua obat dapat meningkatkan kadar serotonin sebisiknya atas konsultasi dokter.
 - Meningkatnya resiko jika mengonsumsi antikoagulan atau obat antiinflamasi nonsteroid

(OAINS) secara bersamaan, risiko pendarahan meningkat.

- Pimozide dapat meningkatkan risiko efek samping yang fatal.
- Fenitoin, ketokonazol, itrakonazol, dan klaritromisin dapat menimbulkan efek samping, yang dapat meningkatkan risiko terkena efek samping tersebut.
- methadone, chlorpromazine, erythromycin, procainamide, atau amiodarone dapat meningkatkan risiko terjadinya aritmia jika digunakan bersama
- Saat mengonsumsi obat diuretik dengan Hiponatremia, terkena resiko tinggi dalam kondisi ini meningkat.

b. Efek samping :

Beberapa efek samping yang mungkin terjadi setelah mengonsumsi sertraline antara lain sakit kepala, pusing, mulut kering, diare, mulas, mual atau muntah, kehilangan nafsu makan, perubahan berat badan, penurunan gairah seks, impotensi, keringat berlebih, tremor, kejang, pendarahan atau memar yang tidak biasa, halusinasi, depresi yang memburuk, pikiran untuk menyakiti diri sendiri atau bunuh diri, demam, menggigil, detak jantung cepat, kekakuan otot, kesulitan bernapas (Chow, J. et al. 2020).

c. **Kontraindikasi (Katzhung, 2012)**

Hindari penggunaan pada pasien dengan kondisi:

- Jika menggunakan larutan konsentrat oral sertraline (atau obat lain) dengan disulfiram, penting untuk menyadari risikonya.
- Jika menggunakan MAOI (seperti Linezolid atau IV methylene biru), penting untuk berhenti menggunakannya bersamaan dengan menghentikan MAOI dalam 14 hari

- Menggunakan pimozide (antidepresan) dengan obat tertentu lainnya, ini dapat menyebabkan beberapa efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Chow, J. et al. 2020. The Antidepressant Sertraline Reduces Synaptic Transmission Efficacy and Synaptogenesis Between Identified Lymnaea Neurons. *Frontiers in Marine Science*, 7, pp. 1–11
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2007. *Pharmaceutical Care untuk Penderita Gangguan Depresif*
- FDA, 2022. Fluoxetine Prescribing Information. *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/pro/fluoxetine.html#S5.7>
- FDA. Fluvoxamine Maleate. 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021519s003lbl.pdf
- Ikawati Z. 2014. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Cetakan V. Yogyakarta. Bursa Ilmu
- Katzung bertram g. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik* edisi 10. egc Jakarta
- Mann, J. J., 2005, The Medical Management of Depressi, *The New England Journal of Medicine*, number 17, volume 353: 1819 – 1834
- Maslim Rusdi .2013. *Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas PPDGJ-III Dan DSM-5*. Jakarta : PT Nuh Jaya
- Maslim Rusdi. 2001. *Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa*, Ringkas dari PPDGJ-III. Jakarta
- Maslim Rusdi. 2006. *Panduan Praktis Penggunaan Klinis Obat Psikotropik*. Edisi Ketiga. Jakarta
- Medscape. Fluoxetine. 2022 <https://reference.medscape.com/drug/prozac-fluoxetine-342955#91>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5324346, Fluvoxamine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluvoxamine>
- Neal, M. J., 2006, *At Glane Farmakologi Medis*, Edisi kelima, diterjemahkan oleh Surapari, J., dr., & Safitri, A., Gelora Aksara Pratama, Jakarta.

- Prayitno, 2008, Farmakologi Dasar, Lillian Batubara (eds), 129-130
penerbit Lenskopi, Jakarta.
- Sadock BJ and Virginia Alcott Sadock. 2004. *Kaplan&Sadock, Buku
Ajar Psikiatri Klinis*. Edisi 2. Alih Bahasa Profitasari dan Tiara
Mahatmi Nisa. Jakarta;
Penerbit Buku Kedokteran Indonesia EGC
- Sohel AJ, Shutter MC, Molla M. Fluoxetine. StatPearls Publishing.
2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>
- Tatro, D. 2009. Drug Interaction Fact. Editor : David S. Tatro. St
Louis, Missouri : Facts and Comparisons.
- Tomb DA, 2006. *Buku Saku Psikiatri*. Edisi keenam. EGC: Jakarta

BAB X

OBAT ANTI PANIK

Oleh Noveri Rahmawati

10.1 Pendahuluan

Panik merupakan suatu gangguan yang dimulai dengan adanya serangkaian serangan yang tak terduga (spontan) yang melibatkan rasa takut yang intens, yang mirip dengan ketakutan yang disebabkan oleh bahaya yang mengancam jiwa. Serangan panik yang tak terduga diikuti oleh setidaknya 1 bulan kekhawatiran terus-menerus tentang serangan panik lainnya, kekhawatiran tentang kemungkinan konsekuensi dari serangan panik, atau perubahan perilaku yang signifikan terkait dengan serangan tersebut. Selama serangan, pasien menggambarkan setidaknya empat gejala fisiologis dan fisik. Serangan panik biasanya berlangsung tidak lebih dari 20 sampai 30 menit, dengan puncak intensitas gejala dalam 10 menit pertama. (Dipiro *et al*, 2016).

Ciri khas serangan panik, terjadi secara tiba-tiba tanpa perlu pemicu maupun gejala awal. Serangan dapat terjadi setiap saat dan di mana pun, seperti saat mengendarai mobil, di keramaian, saat tidur, ataupun saat sedang bersenang-senang. Frekuensi serangan panik bermacam-macam, ada yang cukup sering, ada juga yang jarang. Gejala serangan panik bervariasi untuk setiap orang. Umumnya dalam beberapa menit, serangan menjadi sangat intens dan secara bertahap mulai berkurang hingga menghilang dan menyisakan perasaan lelah (Anonim, 2016).

10.2 Patofisiologi

Patofisiologi gangguan panik melibatkan banyak neurotransmitter dan peptida di berbagai area otak. Serangan panik akan memicu reaksi vegetatif yang berlebihan dan peningkatan tonus simpatis, yang disertai dengan peningkatan pelepasan katekolamin (Drissi *et al*, 2020). Penelitian *brain imaging* juga menunjukkan adanya perubahan berupa peningkatan aktivitas

reseptor di area limbic dan frontal pada pasien dengan gangguan panik. Amigdala merupakan area utama yang mengalami disfungsi (Cackovic *et al*, 2021). Hipotesis lain menyebutkan adanya gangguan fungsi pada sistem serotonin, norepinefrin, dopamine dan *gamma aminobutyric acid (GABA)*. Teori ini menyebutkan bahwa pada gangguan panik terjadi peningkatan sensitivitas autoreseptor presinaptik norepinefrin terhadap stimulasi simpatis, sehingga terjadi respon simpatis yang berlebihan (Davies *et al*, 2017).

10.3 Penatalaksanaan

Tujuan utama pengobatan adalah untuk mengurangi keparahan dan frekuensi serangan panik, mengurangi kecemasan dan perilaku agorafobia, dan meminimalkan gejala depresi atau gangguan penyerta lainnya. Tujuan jangka panjangnya adalah untuk mencapai dan mempertahankan remisi dan memulihkan fungsi secara keseluruhan.

Pilihan penatalaksanaan diantaranya menggunakan obat-obatan, psikoterapi, atau kombinasi keduanya. Dalam beberapa kasus, farmakoterapi akan dilakukan bersama dengan psikoterapi bila respon tidak terwujud. Penatalaksanaan pasien dengan gejala panik tanpa agorafobia dapat dilakukan dengan farmakoterapi saja. Gejala agorafobia umumnya membutuhkan waktu lebih lama untuk merespons daripada gejala panik (Wells *et al*, 2012).

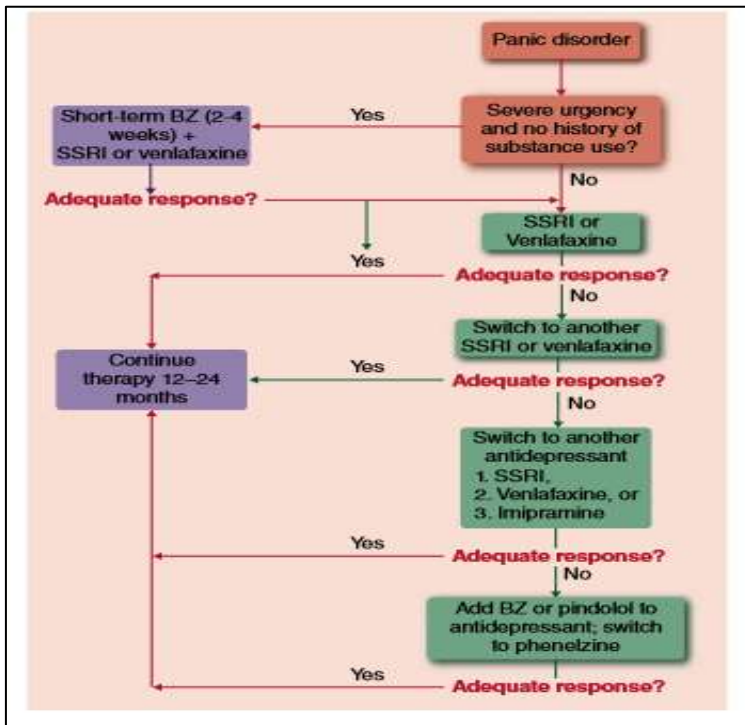
10.3.1 Terapi Non Farmakologi

Pasien dengan serangan panik harus menghindari agen stimulan (misalnya, dekonjestan, pil diet, dan kafein) yang dapat memicu serangan panik. Cognitive-behavioral therapy (CBT) umumnya mencakup psikoedukasi, pemantauan diri, melawan cemas, paparan isyarat ketakutan, dan modifikasi perilaku mempertahankan kecemasan. Terapi pemaparan berguna untuk pasien dengan penghindaran fobia. CBT dianggap sebagai pengobatan lini pertama serangan panik, dengan keberhasilan yang mirip dengan farmakoterapi. Beberapa penelitian menunjukkan risiko kambuh yang lebih rendah setelah CBT dibandingkan terapi

obat. Dalam uji coba serangan panik dengan atau tanpa agorafobia, SSRI plus CBT lebih efektif daripada terapi tunggal setelah 9 bulan pengobatan (Dipiro, 2016).

12.3.2 Terapi Farmakologi

Pasien dengan serangan panik dapat diobati dengan antidepresi trisiklik (TCA), Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), atau Monoamine oxidase inhibitor (MAOI), serta benzodiazepin dengan efektivitas yang sama, tetapi SSRI telah menjadi pengobatan pilihan. Benzodiazepin sering digunakan bersamaan dengan antidepresi, terutama pada awal pengobatan, atau sebagai monoterapi untuk mengurangi gejala panik secara akut. Benzodiazepin tidak disarankan untuk pengobatan jangka panjang tetapi dapat digunakan ketika pasien gagal beberapa kali penggunaan antidepresi. Pasien serangan panik dengan komorbiditas depresi harus diobati dengan antidepresi. Algoritme untuk penatalaksanaan farmakologis serangan panik dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Algoritme untuk penatalaksanaan farmakologis serangan panik (Dipiro, 2016)

Terapi farmakologi serangan panik dapat dilakukan dengan penggunaan **obat antidepresi, benzodiazepin dan beta bloker**.

1. Antidepresi

Antidepresi biasanya memerlukan 4 minggu untuk timbulnya efek antipanic, dengan respons optimal pada 6 hingga 12 minggu. Pengurangan kecemasan antisipatif dan penghindaran fobia umumnya mengikuti perbaikan gejala panik. Pasien serangan panik lebih cenderung mengalami efek samping antidepresi seperti stimulan daripada pasien dengan depresi berat. Antidepresi harus dimulai dengan dosis yang lebih rendah pada pasien serangan panik dibandingkan pada pasien depresi (**Tabel 1**). Dosis target sama dengan yang digunakan untuk depresi. Antidepresi

harus dikurangi dosisnya ketika pengobatan dihentikan untuk menghindari gejala putus obat hindari gejala penarikan, termasuk efek marah, pusing, sakit kepala, dan disforia.

Tabel 1. Kelompok pengobatan, dosis dan *range* dosis antidepresi

Kelompok Pengobatan	Dosis awal (mg/hari)	Range dosis terapi (mg/hari)
SSRIs/SNRIs		
Citalopram	10	20-40
Escitalopram	5-10	10-20
Fluoxetine	5-10	20-60
Fluvoxamine	25	100-300
Paroxetine	10	20-60
Sertraline	25	50-200
Venlafaxine XR	37.5	75-225
TCAs		
Clomipramine	25 (2 kali sehari)	75-250
Imipramine	10-25	75-250
MAOI		
Phenelzine	15	45-90

Sumber: Dipiro *et al*, 2016

Antidepresi Trisiklik (TCA)

Antidepresi trisiklik bekerja dengan cara memengaruhi kadar neurotransmitter serotonin dan sedikit norepinephrine. Dengan begitu, suasana hati bisa terkendali dan gejala depresi dapat mereda. Obat golongan atidepresi trisiklik diantaranya : **imipramine, desipramine dan clomipramine**. Pengobatan dengan imipramine, memberikan efek 45% sampai 70% pasien bebas panik. Desipramine dan clomipramine juga efektif. Namun, antidepresi trisiklik dianggap farmakoterapi lini kedua atau ketiga karena tolerabilitas dan toksisitas yang lebih buruk

pada overdosis. Antidepresi trisiklik dikaitkan dengan tingkat penghentian pengobatan yang lebih tinggi daripada SSRI. Pasien serangan panik yang memakai antidepresi trisiklik mungkin mengalami efek antikolinergik, hipotensi ortostatik, berkeringat, gangguan tidur, pusing, kelelahan, disfungsi seksual, dan penambahan berat badan. Efek samping seperti stimulan terjadi pada hingga 40% pasien.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)

SSRI adalah obat pilihan untuk pasien serangan panik yang bekerja dengan cara menekan penyerapan kembali serotonin di dalam otak sehingga kadar serotonin meningkat. Obat golongan SSRI diantaranya : **fluoxetine, sertraline, fluvoxamine dan escitalopram**. Antidepresi jenis ini umumnya menjadi pilihan utama untuk mengobati depresi, karena risiko efek samping yang rendah. Semua SSRI telah menunjukkan keefektifan dalam uji coba terkontrol, dengan 60% hingga 80% pasien mencapai keadaan bebas panik. Dengan kemanjuran serupa yang dilaporkan dan tidak ada uji coba yang membandingkan SSRI yang berbeda, pemilihan obat umumnya didasarkan pada farmakokinetik, interaksi obat, efek samping, efek, dan perbedaan biaya. Efek samping SSRI yang paling umum termasuk sakit kepala, lekas marah, mual dan keluhan gastrointestinal lainnya, insomnia, disfungsi seksual, peningkatan kecemasan, kantuk, dan tremor.

Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI)

SNRI adalah antidepresi yang bekerja dengan cara menghambat serotonin dan norepinephrine agar tidak diserap kembali oleh sel saraf sehingga kadarnya tetap tinggi. Obat golongan ini diantaranya : **venlafaxine dan duloxetine**. Venlafaxine, dalam dosis 75 hingga 225 mg/hari, mengurangi kepanikan dan kecemasan antisipatif dalam uji coba terkontrol jangka pendek dan mencegah kekambuhan dengan pengobatan yang diperpanjang selama

6 bulan. Efek samping yang paling umum termasuk anoreksia, mulut kering, sembelit, mengantuk, tremor, ejakulasi abnormal, dan berkeringat. Tidak cukup bukti untuk mendukung penggunaan SNRI lainnya.

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

MAOIs bekerja dengan cara menghambat kinerja senyawa noradrenalin dan serotonin untuk mencegah timbulnya gejala depresi. Contoh obat golongan MAOIs diantaranya : **selegiline, phenelzine, isocarboxazid dan tranylcypromine**. MAOIs umumnya hanya digunakan apabila antidepresi lain terbukti tidak efektif pada pasien, karena MAOIs memberikan risiko yang lebih tinggi akan interaksi obat daripada antidepresi biasa dan MAOIs mampu berinteraksi dengan beberapa jenis makanan seperti keju yang berumur tua dan daging yang diawetkan. MAOIs juga memberikan lebih banyak efek samping daripada antidepresi biasa dan dapat menyebabkan sindrom penolakan akibat berhenti konsumsi.

Antidepresi Lain

Tidak ada bukti yang cukup untuk mendukung penggunaan bupropion, trazodone, nefazodone, atau mirtazapine untuk pengobatan serangan panik (Burns *et al*, 2012).

2. Benzodiazepin

Benzodiazepin adalah agen antipanic yang efektif dengan efek signifikan pada kecemasan antisipatif dan perilaku fobia. **Alprazolam**, benzodiazepin yang paling banyak digunakan karena menyebabkan pengurangan panik yang signifikan setelah 1 minggu terapi (misalnya, 55%-75% bebas panik). Benzodiazepin mencapai hasil yang mirip dengan antidepresi selama pengobatan yang diperpanjang, tetapi pasien yang diobati dengan benzodiazepin lebih cenderung kambuh ketika obat dihentikan. Risiko ketergantungan dan kurangnya kemanjuran untuk depresi merupakan hal yang harus diperhatikan untuk pengobatan jangka

panjang pasien dengan serangan panik. Tidak ada bukti bahwa toleransi terhadap efek terapeutik terjadi. Pasien dengan serangan panik mengalami *rebound anxiety* dan kekambuhan yang lebih besar saat menghentikan benzodiazepin.

Alprazolam bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas zat kimia alami GABA (*gamma-aminobutyric acid*) di sistem saraf pusat. GABA memiliki fungsi untuk menekan aktivitas otak yang dapat menghasilkan efek tenang sehingga gejala gangguan kecemasan dan gangguan panik dapat mereda. Alprazolam pada gangguan panik dengan atau tanpa agoraphobia dapat menggunakan sediaan tablet dan tablet cepat larut.

- **Dewasa:** Dosis awal 0,5 mg, 3 kali sehari, dapat ditingkatkan maksimal sebanyak 1 mg per hari tiap 3–4 hari. Dosis maksimal 10 mg per hari.
- **Lansia:** Dosis awal 0,25 mg, 2–3 kali sehari. Jika diperlukan, dosis dapat ditingkatkan berdasarkan kondisi dan respons tubuh pasien (Daoud *et al*, 2018).

3. Beta bloker

Pindolol 25 mg tiga kali sehari adalah pengobatan tambahan yang efektif dengan SSRI. Serangan panik dapat diatasi dengan pemberian Propranolol 120 hingga 240 mg/hari setara dengan alprazolam. Beta bloker tidak menjadi obat pilihan dalam mengurangi kecemasan psikis, karena memberikan efek samping penurunan denyut jantung dan tekanan darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2016. *Panic disorder : When fear overwhelms* . National Institute of Mental Health.
- Anonim, 2017. British National Formulary 73. Royal Pharmaceutical Society, 66–68 East Smithfield London.
- Burns MAC, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM and Dipiro JT. 2013. *Pharmacotherapy Principles and Practice*, fourth edition, McGraw-Hill Education.
- Cackovic C, Nazir S, Marwaha R. Panic Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430973/>
- Daoud N, Hamby AS, Sharma S and Blevins D. 2018. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *Journal of Addiction Medicine*, 12(1), pp. 4–10.
- Davies SJ, Nash J and Nutt DJ. 2017. Management of Panic Disorder in Primary Care. Prescriber. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.153>
- Dipiro TJ, Talbeth R, Yee GC, Matzke GR, Wells BG and Posey LM. 2016. *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, McGraw Hill Medical.
- Drissi N, Ouhbi S, Janati Idrissi MA, Ghogho M. An Analysis on Self-Management and Treatment-Related Functionality and Characteristics of Highly Rated Anxiety Apps. *Int J Med Inform.* 2020;141:104243. doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104243.
- Sweetman, S. 2009. *Martindale, The Complete Drug Reference*, the Pharmaceutical Press.
- Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL and Dipiro CV. 2012. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*, McGraw-Hill Education.

BIODATA PENULIS



apt. Hanie Kusuma Wardani, S.Farm., M.Farm., M.Kes

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas FAKAR – Institut Ilmu Kesehatan (IIK) STRADA Indonesia

Lahir dan menyelesaikan pendidikan dasar di Kota Kediri – Jawa Timur. Pendidikan Tinggi ditempuh di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga S1 (2002-2006), Apoteker (2006-2007), hingga magister (2021-2023). Gelar Magister Kesehatan (2017) diperoleh di IIK Strada Indonesia. Saat ini sedang menempuh studi sarjana Hukum di Universitas Terbuka.

Karir Praktisi Apoteker sebagai ASN, menjabat Kepala Instalasi CSSD (2010-2011) dan Apoteker IFRS (2011-2013) di RSUD Gambiran Kota Kediri. Mutasi ke Puskesmas Pesantren 1 (2013-2018) dan saat ini berdinis di UPT Puskesmas Kota Wilayah Utara. Karir akademisi dimulai September 2020 di Prodi S1 Farmasi IIK Strada Indonesia.

Penghargaan sebagai *Master Agent of Change* (AoC) Gema Cermat tahun 2019, Juara 1 Tenaga Kesehatan Teladan (Nakesdan) Tingkat Propinsi Jawa Timur bidang Kefarmasian, dan Nakesdan Tingkat Nasional di tahun 2021. Menjadi narasumber di beberapa kegiatan Kementerian Kesehatan. Email: haniekusuma@gmail.com dan HP. 085811898970.

BIODATA PENULIS



Apt. Mevy Trisna, S.Si, M.Farm

Dosen Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi. Penulis Lahir di Padang tanggal 23 Agustus 1970. Penulis adalah dosen tetap pada Akademi Farmasi Dwi Farma Bukittinggi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang pada tahun 1989 dan melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang pada tahun 2012. Penulis mengikuti bidang menulis sejak menyelesaikan pendidikan S2 tahun 2015.

BIODATA PENULIS



Apt. Ayu Rahmawati, M.Farm
Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA Dan Kesehatan

Penulis lahir pada tanggal 09 Juni 1990 di Kota Duri, Provinsi Riau. Penulis menyelesaikan sekolah jenjang SD, SMP, dan SMA di Kota Pekanbaru. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Riau tahun 2011. Penulis menyelesaikan Profesi Apoteker tahun 2013 dan Magister Farmasi tahun 2014. Pada tahun yang sama, 2014 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan bekerja pada salah satu klinik pratama di Kota Pekanbaru. Tahun 2015 sampai dengan 2019, penulis bekerja menjadi guru farmasi di SMK Kesehatan Farmasi Kota Pekanbaru. Pada tahun 2019 sampai dengan sekarang, penulis berkesempatan menjadi dosen tetap Program Studi Farmasi di Universitas Muhammadiyah Riau di Kota Pekanbaru. Penulis memiliki kepakaran di bidang Farmasi Klinis dan aktif melakukan penelitian. Sekarang, penulis sedang melakukan riset yang didanai oleh Muhammadiyah Pusat. Penulis aktif sebagai pengurus di organisasi profesi Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Provinsi Riau dari tahun 2007 sampai 2020.

BIODATA PENULIS



apt. Herda Ariyani, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Banjarmasin tanggal 29 Oktober 1990. Sejak tahun 2016, penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis juga merupakan Kabid Pengabdian kepada Masyarakat dan Kuliah kerja Nyata LPPM Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Penulis menyelesaikan pendidikan SMK Farmasi di SMF-ISFI Banjarmasin Angkatan 41 pada tahun 2008, kemudian melanjutkan S1 pada Jurusan Farmasi Universitas Lambung Mangkurat dan melanjutkan profesi apoteker dan S2 pada Jurusan Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Penulis menekuni bidang Menulis Farmasi Klinis dan Komunitas. Hingga saat ini penulis aktif dalam forum Perkumpulan Relawan Jurnal Indonesia Korwil Kalimantan, Forum Jurnal Asosiasi Perguruan Tinggi Muhammadiyah Aisiyyah, Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi (APPTI) Kalimantan dan Pengurus Daerah Ikatan

Apoteker Indonesia (IAI) Kalimantan Selatan serta komunitas PERIISAI. Penulis telah mempublikasikan lebih dari 50 artikel baik di jurnal dan prosiding nasional maupun terindeks Scopus seperti Taylor and Francis dengan *h-index* = 6. Saat ini penulis tercatat sebagai Managing Editor *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, Editor *Borneo Community Development Journal* dan Editor *Healthy-Mu Journal*. Reviewer Jurnal *Health Media*, reviewer Jurnal Kajian Ilmiah Kesehatan dan Teknologi serta reviewer *Pharmaceutical and Traditional Medicine Journal*.

BIODATA PENULIS



apt. Nursyafni, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau.

Lahir dan dibesarkan di kota Pekanbaru, Provinsi Riau, penulis menyelesaikan sekolah SD, SMP dan SMA di kota Pekanbaru. Kemudian Penulis mengambil kuliah jurusan S-1 Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau pada tahun 2005, lalu penulis meneruskan mengambil kuliah Profesi Apoteker pada 2010 di Universitas Andalas Kota Padang, Provinsi Sumatera Barat. Setelah itu penulis bekerja pada beberapa apotek swasta di kota Pekanbaru sebagai apoteker penanggung jawab. Pada tahun 2019 penulis melanjutkan kuliah S2 Farmasi Klinis di Universitas Andalas. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi di Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau. Selain telah menulis beberapa buku penulis juga aktif melakukan penelitian dan juga pengabdian di bidang farmasi.

BIODATA PENULIS



Penulis bernama lengkap **Dr. apt. Helmi, S.Farm.** lahir di Samarinda pada tanggal 03 November 1994. Penulis telah menyelesaikan Pendidikan Sarjana Farmasi pada tahun 2016 dan Profesi Apoteker pada tahun 2018 di Universitas Mulawarman. Di tahun yang sama, Penulis menempuh program Pascasarjana di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada melalui program beasiswa Pendidikan Magister menuju Doktor untuk Sarjana Unggul (PMDSU) *batch* III dari Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia. Penulis menyelesaikan gelar Doktor Ilmu Farmasi dalam bidang keahlian Farmakologi dan Toksikologi pada tahun 2021. Saat ini penulis tergabung sebagai staf Dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman pada kelompok bidang ilmu Farmakologi dan Toksikologi. Penulis aktif melakukan publikasi di beberapa jurnal nasional maupun internasional bereputasi serta aktif melakukan beberapa riset kerja sama dalam rangka pengembangan kandidat produk herbal terstandar maupun fitofarmaka berbasis tumbuhan Indonesia untuk aktivitas *cognitive enhancer* guna memelihara dan meningkatkan fungsi otak.

BIODATA PENULIS



apt. Lusi Indriani, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Duri tanggal 22 September 1980. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi, Profesi Apoteker, dan melanjutkan S2 pada bidang Farmasi Klinis. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis.

BIODATA PENULIS



Juliyanty Akuba, S.Farm, M.Sc, Apt

Dosen Jurusan Farmasi

Fakultas Olahraga dan Kesehatan Universitas Negeri Gotontalo

Penulis lahir di Gorontalo tanggal 28 juli 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo pada bidang Farmakologi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi. Penulis menekuni bidang Menulis.

BIODATA PENULIS



Riana Versita, S.Farm., Apt. M.Farm.

Dosen Program Studi D3 Farmasi FMIPA Universitas Bengkulu

Penulis lahir di Manna Tanggal 11 Desember 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi FMIPA Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Universitas Pancasila Jakarta dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Klinis di Universitas Andalas Padang

BIODATA PENULIS



apt. Noveri Rahmawati, M. Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Pekanbaru tanggal 10 November 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi. Penulis menekuni bidang Menulis.