



CERMIN DUNIA KEDOKTERAN

<http://www.kalbe.co.id/cdk>

ISSN : 0125-913X

◆ Hipertensi dan Komplikasi
Serebrovaskular

◆ *Imaging in Ischemic Stroke*

◆ Ensefalopati Flu Burung

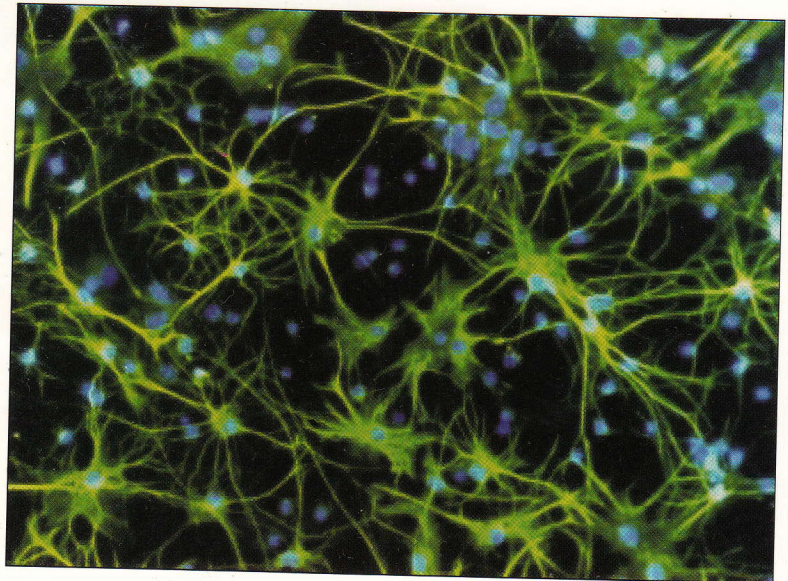
◆ Dampak Epilepsi

◆ Gangguan Tidur Lanjut Usia

◆ Obat Antiparkinson dan Kantuk

◆ Tumbuhan Narkotik : Wati

◆ Proses dalam *UCB Banking*



Neurologi

vol.34 no.4/157

Juli - Agustus 2007

HASIL PENELITIAN

Efek Obat-obat Antiparkinson terhadap Episode Kekantukan Siang Hari pada Pasien *Parkinson's Disease*

Lili Indrawati, Mila Maidarti*, Masfar Salim**

Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

* Dokter di RSUD Cideres Majalengka, Jawa Barat

** Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah, Jakarta

ABSTRAK

Masalah tidur terjadi pada 74-98% pada pasien *Parkinson's Disease* (PD). Salah satu dari gangguan tidur yang berhubungan dengan PD adalah kekantukan di siang hari yang berlebihan (*Excessive daytime sleepiness/EDS*). Survei menunjukkan bahwa antara 30 sampai 75% pasien PD melaporkan EDS yang bermakna.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui sejauh mana obat-obat antiparkinson, tingkat keparahan penyakit, umur subjek, dan durasi penyakit menginduksi terjadinya episode kekantukan siang hari pada pasien PD.

Pasien PD yang datang ke Poliklinik Saraf Rumah Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat pada bulan Agustus sampai Oktober 2003, diminta melengkapi *Epworth Sleepiness Scale*. Terapi yang diterima, usia, skala Hoehn and Yahr, dan durasi penyakit, dicatat dan dianalisis menggunakan Spearman Correlation dan nilai p.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara obat-obat antiparkinson, tingkat keparahan penyakit, dan umur subyek dengan kekantukan siang hari pada pasien PD, tetapi terdapat hubungan antara durasi penyakit dengan kekantukan siang hari pada pasien PD.

PENDAHULUAN

Parkinson's disease (PD) adalah gangguan neurodegeneratif tersering kedua setelah *Alzheimer's disease* dan merupakan sebab utama kelumpuhan, merupakan penyakit progresif lambat yang menyerang usia pertengahan atau lanjut, dengan awitan khas pada usia limapuluhan dan enampuluhan. Di Amerika Serikat terdapat 500.000 orang penderita penyakit tersebut. Prevalensi PD sekitar 0,5 - 1% pada usia 65 - 69 tahun, meningkat 1 - 3% pada usia 80 tahun atau lebih^(1,2,3).

Secara klinis PD ditandai oleh tremor istirahat,

bradikinesia, rigiditas, dan instabilitas postural. Secara patologis ditandai oleh kerusakan neuron di substansia nigra dan tempat lain yang berhubungan dengan adanya deposit protein dalam sitoplasma neuron (*Lewy bodies*) dan inklusi protein mirip benang dalam neurit (*Lewy neurites*)⁽³⁾.

Masalah tidur terjadi pada 74 - 98% pasien *Parkinson's Disease* (PD). Salah satu gangguan tidur yang berhubungan dengan PD adalah kekantukan berlebihan di siang hari (*Excessive daytime sleepiness/EDS*). Survei menunjukkan bahwa 30-75% pasien PD melaporkan EDS yang bermakna⁽⁴⁾.

Dewasa ini agonis dopamin populer digunakan sebagai terapi utama maupun ajuvan pada PD. Saat ini juga diketahui bahwa agonis dopamin menyebabkan gangguan tidur tipe baru yang disebut *sleep attack*. Rogers dkk. mendefinisikan *sleep attack* sebagai *onset* tidur tiba-tiba tanpa peringatan yang dapat menyebabkan kecelakaan. Mereka juga mengamati terjadinya *onset* tidur yang tidak tertahankan selama aktivitas lain misalnya pada pertemuan bisnis dan saat berkomunikasi melalui telepon⁽⁵⁾.

Peningkatan kantukan siang hari telah lama dikenal sebagai efek samping obat-obat dopaminergik, meskipun sebelum penelitian oleh Frucht dan lainnya tidak ada deskripsi tentang *sleep attack* tidak tertahankan yang terjadi tiba-tiba dalam uji klinik atau dalam *database* farmakovigilans nasional. Pramipexole dan ropinirole adalah agonis dopamin pertama yang berhubungan dengan kecelakaan lalu lintas, tetapi sekarang semua obat dopamin diimplikasikan⁽⁶⁾.

Kekantukan siang hari pada PD telah diketahui selama bertahun-tahun. Tidur yang kurang restoratif dan *fatigue* parkinsonian mungkin berperan dalam terjadinya *drowsiness* siang hari, sementara sebagian pasien mengalami sedasi sebagai efek samping obat dopaminergik. Kapasitas okupasional dan kualitas hidup domestik jelas berkurang pada orang yang merasa mengantuk dibanding yang kewaspadannya baik. *Drowsiness* pada PD mungkin seharusnya diterapi terpisah dari *sleep attack* yang lebih jarang terjadi⁽⁷⁾.

Kekantukan siang hari yang patologis dapat membahayakan kehidupan pasien (mis. jika mengendarai mobil dalam keadaan mengantuk), sehingga sangat penting untuk mengembangkan pengertian tentang penyebab yang mendasari kantukan siang hari.⁽⁴⁾ Kantukan berhubungan dengan ratusan hingga ribuan kecelakaan kendaraan bermotor di Amerika Serikat setiap tahun. Kantukan juga diperkirakan sebagai salah satu faktor penyebab kelalaian manusia dalam malapetaka di tempat kerja, seperti yang terjadi di pusat tenaga nuklir Chernobyl dan *Three Mile Island*, pusat antariksa NASA, dan *Exxon Valdez oil spill*. Bencana tersebut mengakibatkan kematian, cacat, dan kerugian jutaan dolar^(8,9).

Berdasarkan hal di atas penting untuk diteliti sejauh mana penggunaan obat dopaminergik, keparahan penyakit, dan masalah tidur pada pasien PD berpengaruh terhadap kantukan siang hari; faktor risiko dan intervensi yang dapat diberikan untuk mengurangi kantukan pada siang hari.

Di Indonesia agonis dopamin baru (pramipexole dan ropinirole) belum tersedia di pasaran saat penelitian ini

dilaksanakan, sehingga penelitian hanya mengenai dopamin dan benserazid.

Perumusan Masalah

Sejauh mana obat-obat antiparkinson, tingkat keparahan penyakit, umur subjek, dan durasi penyakit menginduksi terjadinya episode kantukan pada siang hari pada pasien *Parkinson's Disease*?

Kami ingin memberikan kontribusi melalui penelitian tentang masalah kantukan pada PD, hal yang kurang berbahaya dibanding *sleep attack* tetapi lebih sering terjadi.

PENELITIAN

Tujuan

Penelitian ini bertujuan mengetahui sejauh mana obat-obat antiparkinson, tingkat keparahan penyakit, umur subjek, dan durasi penyakit menginduksi terjadinya episode kantukan siang hari pada pasien PD.

Manfaat

Secara akademis informasi dari penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan di bidang pengobatan PD.

Secara praktis penelitian klinik terhadap efek samping kantukan pada obat antiparkinson diharapkan dapat memberi sumbangan pada penggunaan obat antiparkinson secara rasional.

Rancangan:

Subjek yang Diteliti:

Pasien PD yang datang ke Poliklinik Saraf Rumah Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat pada bulan Agustus sampai Oktober 2003.

Pengukuran Hasil Penelitian:

Alat ukur yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS). ESS adalah kuesioner *self-report* tervalidasi yang mudah dimengerti. Skor ESS merupakan penjumlahan delapan pertanyaan untuk menilai kecenderungan tertidur pada berbagai situasi. Angka kantukan dimulai dari nol (tidak ada kemungkinan untuk tertidur) sampai tiga (kemungkinan besar tertidur) untuk tiap pertanyaan. Makin besar skor mengindikasikan makin besar kantukan yang dinilai dari makin besar kemungkinan untuk jatuh tidur selama aktivitas di siang hari. Subjek sehat secara tipikal mempunyai skor yang bervariasi antara 6-8.

Pengumpulan Data

Dilakukan melalui *interview* terhadap subjek pasien PD yang baru keluar dari ruang periksa (*exit interview*).

Analisis data

Hubungan kekantukan pada siang hari dengan dosis obat, tingkat keparahan penyakit, umur subjek dan durasi penyakit dianalisis menggunakan *Spearman correlation* dan nilai p.

HASIL DAN PEMBAHASAN

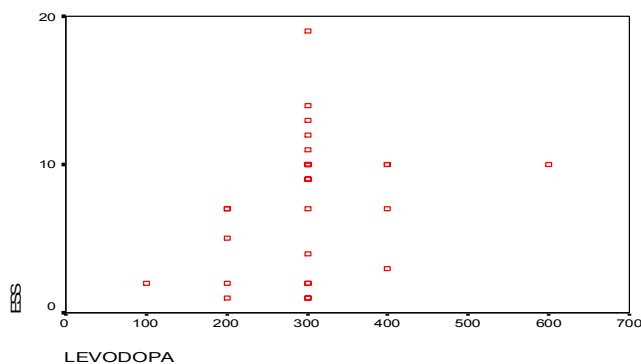
Terdapat 38 orang pasien PD yang datang ke Poliklinik Saraf Rumah Cipto Mangunkusumo Jakarta Pusat pada bulan Agustus sampai Oktober 2003. Dari 38 orang tersebut hanya 31 orang yang tercatat mendapat levodopa dan benserazid dengan dosis tertentu.

Tabel 1. Statistik Deskriptif subjek penelitian dengan Parkinson's Disease

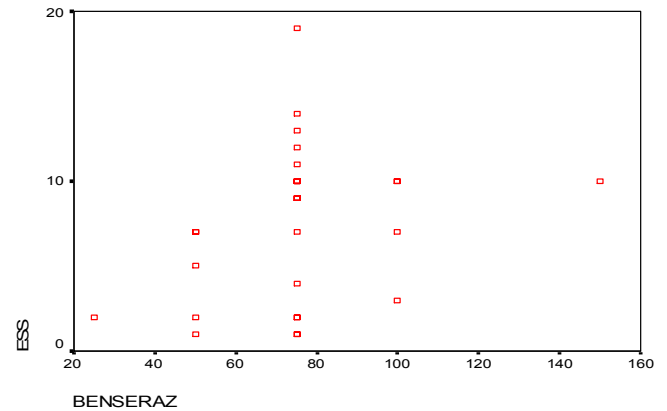
	N	Range	Mean	Std. Deviation
UMUR	36	49-82	64,36	8,57
SKALA	37	1-3	1,14	0,42
DURASI	38	1-15	5,42	3,39
LEVODOPA	31	100-600	303,23	87,50
BENSERAZID	31	25-150	75,81	21,87
ESS	35	1-19	7,20	4,53

Rata-rata ESS pasien PD dalam penelitian ini adalah 7,2. Hasil ini lebih kecil dari yang dilaporkan oleh Wegelin et al (2005) yaitu 12. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan rata-rata usia; pada penelitian kami rata-rata usia pasien lebih muda. Penelitian pada sampel yang lebih besar dan lebih bervariasi dibandingkan dua penelitian di atas menemukan bahwa skor ESS pada pasien PD adalah 9.1.

Definisi kekantukan siang hari yang patologis pada penelitian kami adalah jika skor ESS > 10. Hanya 17% (6/35) pasien PD pada penelitian ini yang masuk dalam rentang patologis. Pada penelitian Wegelin et al (2005) 59% pasien dinilai memiliki skor patologis.



Grafik 1. Scatterplot skor Epworth Sleepiness Scale dengan dosis levodopa pada pasien Parkinson's Disease



Grafik 2. Scatterplot skor Epworth Sleepiness Score dengan dosis benserazid pada pasien Parkinson's Disease

Tabel 2. Spearmann Correlations antara kekantukan siang hari (Epworth Sleepiness Score) dan variabel lain.

Variabel	n	Sprearman Correlations	p
UMUR	35	0,088	0,614
SKALA	34	-0,008	0,964
DURASI	35	0,461*	0,005
LEVODOPA	30	0,352	0,057
BENSERAZID	30	0,352	0,057

* Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

Dosis levodopa pada pasien yang berada pada rentang patologis untuk kekantukan pada siang hari (ESS>10) adalah 300 mg per hari. Sedangkan dosis benserazid pada pasien yang berada pada rentang patologis untuk kekantukan pada siang hari (ESS>10) adalah 75 mg per hari.

Tidak ada korelasi antara kekantukan siang hari (ESS) dengan variabel berikut: umur, skala, dosis levodopa dan benserazid. Sebaliknya Epworth Sleepiness Score berkorelasi positif dengan durasi penyakit (Spearman rho = 0.401; n = 38; p = 0.013). Korelasi antara ESS dan durasi penyakit adalah satu-satunya korelasi antara ESS dengan variabel lain (**Tabel 2**).

Kekurangan penelitian ini adalah tidak menggunakan kontrol sehingga tidak diketahui apakah ada perbedaan yang bermakna antara kekantukan pada pasien PD dan pada subjek normal. Kekurangan lain adalah tidak menilai gangguan neuropsikiatrik lain, sehingga tidak dapat ditentukan apakah kekantukan yang terjadi akibat PD atau akibat gangguan neuropsikiatrik lain yang menyertai. Kami juga tidak memasukkan pengukuran insomnia malam hari yang mungkin mempengaruhi kekantukan di siang hari.

KESIMPULAN

1. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara obat-obat antiparkinson, tingkat keparahan penyakit, dan umur subjek dengan kekantukan siang hari pada pasien PD.
2. Pada penelitian ini terdapat hubungan antara durasi penyakit dengan kekantukan siang hari pada pasien PD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan selesainya penelitian dan penulisan makalah ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada **Prof. Dr. H. Jusuf Misbach, Sp.S(K), Dr. Yofisal, Sp.S(K) dan seluruh Staf Bagian Neurologi FKUI/RSCM** yang telah memberikan ijin kepada kami untuk mengambil data dan memberikan bantuan selama penelitian di Poliklinik Neurologi FKUI/RSCM.

KEPUSTAKAAN

1. Lambardo MC. Penyakit Degeneratif dan Gangguan Lain pada Sistem Saraf. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi edisi 4. EGC. 1994
2. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Gertner SB. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. JB. Lippincott Co. 2000
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. N Engl J Med 2003; 348(14): 1356-1364.
4. Wegelin J, McNamara P, Durso R, Brown A, McLaren D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorder 2005; 11: 441-448.
5. Ravin ISP. Dopamine Agonist Induce Episodes of Irresistible Daytime Sleepiness. Eur Neurol 2003; 49: 30-33.
6. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. Neurology 1999; 52: 1908-1910.
7. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivancic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attack in patients taking dopamine agonists: review. BMJ 2002;324: 1483-7.
8. O'Suilleabhain PE, Dewey RB Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson disease. Arch Neurol. 2002; 59(6):986-9
9. Leger D. The Cost of Sleep-Related Accident: A Report for the National Commission on Sleep Disorders Research. Sleep 1994 ; 17(1): 84-93.

Orang yang dengki, yang iri, akan menderita dan membuat orang lain ikut menderita.