

SINDROM EKSTRAPIRAMIDAL

EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME

Nadya N. Rompis*, Arthur H.P. Mawuntu**, Maria Th. Jasi**, Rizal Tumewah**

sinapsunsrat@gmail.com

*Peserta Program P3D Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado;

**Staf Pengajar Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado

ABSTRAK

Dopamine receptor blocking agents (DRBAs) yang lebih dikenal sebagai antipsikotik, adalah obat yang banyak digunakan untuk mengobati gangguan psikotik. Golongan obat ini menyebabkan risiko efek samping berupa akatisia, distonia, parkinsonisme, dan diskinesia tardif, yang dikenal sebagai sindrom ekstrapiramidal atau EPS. Antipsikotik generasi pertama atau antipsikotik tipikal, menyebabkan bentuk EPS yang lebih berat dibandingkan antipsikotik generasi kedua atau antipsikotik atipikal. Sindrom ekstrapiramidal merupakan penyulit yang harus dikenali dalam terapi antipsikotik. Perlu dilakukan berbagai upaya untuk mengurangi risiko EPS serta melakukan penatalaksanaan yang optimal pada kasus EPS. Tulisan ini terutama membahas patomekanisme, gambaran klinis, dan penatalaksanaan.

Kata kunci: sindrom ekstrapiramidal antipsikotik, patomekanisme, gambaran klinis, penatalaksanaan.

ABSTRACT

Dopamine receptor blocking agents (DRBAs), better known as antipsychotics, are drugs widely used to treat psychotic disorders. This class of drugs could cause an adverse effect consist of akathisia, dystonia, parkinsonism, and tardive dyskinesia, which is known as extrapyramidal syndrome or EPS. The first-generation antipsychotics or typical antipsychotics cause a more severe form of EPS than the second-generation antipsychotics or atypical antipsychotics. EPS is a complication that should be recognized in anti-psychotic therapy. Efforts should also be done in order to reduce the risk of EPS and performing an optimal treatment in EPS cases. This manuscript focuses in discussing the patho-mechanism, clinical features, and treatment of EPS.

Keywords: extrapyramidal syndrome, anti-psychotic, patho-mechanism, clinical features, treatment.

DEFINISI

Dopamine receptor blocking agents (DRBAs) yang lebih dikenal sebagai antipsikotik, adalah obat yang banyak digunakan untuk mengobati gangguan psikotik. Namun, penggunaan terbatas karena berpotensi menyebabkan reaksi gangguan gerak yang serius. Golongan obat ini menyebabkan risiko efek samping berupa akatisia, distonia, parkinsonisme, dan diskinesia tardif, yang dikenal sebagai sindrom ekstrapiramidal atau

extrapyramidal syndrome (EPS).¹ Efek samping lain dari antipsikotik yang disebut dengan sindrom neuroleptik maligna tidak dibahas dalam tulisan ini meski juga melibatkan gambaran klinis gangguan gerak. Sindrom tersebut ditandai oleh rigiditas otot berat, peningkatan suhu badan, dan gejala terkait lainnya (misalnya diaforesis, disfagia, inkontinensia, perubahan tingkat kesadaran dari konfusi sampai dengan koma, mutisme, dan tekanan

darah yang tinggi atau tidak stabil), serta peningkatan kreatinin fosfokinase serum.

Antipsikotik awal, sekarang disebut sebagai antipsikotik generasi pertama atau *first generation antipsychotics* (FGAs) atau antipsikotik tipikal (misalnya chlorpromazine, haloperidol, dan fluphenazine), menyebabkan efek samping yang lebih berat dibandingkan antipsikotik baru, yang dikenal sebagai antipsikotik generasi kedua atau *second generation antipsychotics* (SGAs) atau antipsikotik atipikal (misalnya risperidone, olanzapine, dan quetiapine).¹

EPIDEMIOLOGI

Kejadian EPS ini dapat muncul sejak awal pemberian antipsikotik, hal ini bergantung dari besarnya dosis yang diberikan.

Sindrom ekstrapiramidal akut paling sering terjadi pada awal pengobatan antipsikotik atau ketika dosis ditingkatkan. EPS yang timbul kemudian biasanya terjadi setelah pengobatan jangka panjang dan muncul sebagai diskinesia tardif. Persentase diskinesia tardif dilaporkan 0,5-70% dari pasien yang menerima FGAs, dengan rata-rata berkisar 24-30%.²

Efek ekstrapiramidal akut lebih jarang ditemukan pada pasien yang diobati dengan antipsikotik atipikal daripada antipsikotik tipikal, namun perbedaan terbesar terjadi pada haloperidol.³

Pada sebuah penelitian, dosis haloperidol yang lebih tinggi menyebabkan lebih banyak efek samping ekstrapiramidal (EPS) sementara efek samping hipotensi lebih sering terjadi ketika chlorpromazine digunakan.⁴

Data menunjukkan antipsikotik atipikal memiliki risiko menyebabkan EPS lima kali lebih rendah dibandingkan dengan haloperidol pada tahun pertama penggunaan, meskipun dosis haloperidol relatif lebih tinggi. Di antara antipsikotik atipikal, risperidone membawa risiko tertinggi EPS sedangkan clozapine dan quetiapine memiliki risiko EPS terendah.⁵

PATOMEKANISME

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

Patomekanisme EPS sendiri memiliki beberapa hipotesis. Penyebab akut distonia tidak pasti tetapi mungkin

melibatkan proses kerja antipsikotik sehingga terjadi sensitivitas yang lebih tinggi pada pengiriman sinyal dopamin selanjutnya. Teori lain juga mengaitkan keadaan hipodopaminergik yang menghasilkan aktivitas kolinergik yang lebih tinggi dan peningkatan sensitivitas reseptor muskarinik asetilkolin.⁷

Antipsikotik yang juga memblokir reseptor D2 dan menyebabkan akatisia atau parkinsonisme imbas obat, lama kelamaan akan menghasilkan diskinesia tardif. Salah satu teori penyebab diskinesia tardif berhubungan dengan hipersensitivitas reseptor dopamin (khususnya reseptor D2). Meskipun demikian, patomekanisme yang pasti belum sepenuhnya dipahami.^{8,9}

Hipotesis lain menyatakan bahwa blokade jangka panjang reseptor D2 dan hipersensitivasi selanjutnya dapat menyebabkan plastisitas maladaptif dalam transmisi jaras striatokortikal hingga menyebabkan ketidakseimbangan antara jalur langsung dan tidak langsung.^{8,10}

GAMBARAN KLINIS

1. Distonia

Distonia adalah kontraksi otot secara terus menerus yang menyebabkan gerakan atau postur menjadi tidak normal.⁵

Distonia akut terjadi tak lama setelah pemberian antipsikotik dan kadang-kadang setelah peningkatan dosis atau peralihan ke obat antipsikotik dengan potensi yang lebih

tinggi, terutama antipsikotik potensi tinggi yang diberikan secara injeksi.⁸

Distonia yang diinduksi antipsikotik biasanya bersifat fokal, meskipun dalam kasus yang jarang, dapat mempengaruhi beberapa kelompok otot.⁵ Reaksi distonia bervariasi dalam hal lokasi dan tingkat keparahan serta kadang-kadang menimbulkan nyeri. Manifestasi yang biasa terjadi adalah distonia orofasial, lengkungan punggung, dan ekstensi leher. Laringospasme yang mengancam jiwa juga dapat terjadi.⁸

Gejala ini dapat bermanifestasi pada otot yang berperan pada saraf kranial, faring, serviks, dan mengarah ke krisis okulogirik, rahang kaku, lidah, tortikolis, retrokolis, spasme faring, disartria, disfagia, dan kadang-kadang kesulitan bernapas, sianosis, dan opistotonus.⁵

2. Akatisia

Akatisia sangat umum terjadi (sekitar setengah dari semua kasus EPS), kurang disadari, dan sulit diobati. Ini terjadi sebagian besar dalam tiga bulan pertama perawatan.² Sindrom ini terdiri dari komponen subjektif dan objektif. Komponen subjektif yang dirasakan pasien adalah rasa gelisah dan keinginan untuk bergerak yang tak tertahankan. Mereka menggambarkan adanya rasa tertekan, gugup, dan tegang yang sangat tidak nyaman. Secara objektif, peningkatan aktivitas motorik terdiri dari gerakan-gerakan yang kompleks, sering kali kurang

stereotipik, dan terjadi berulang-ulang. Ketidaknenangan motorik (*motoric restlessness*) biasanya dinyatakan sebagai gerakan seluruh anggota tubuh, tetapi kadang-kadang hanya sebagai *restless legs*. Pasien akan cenderung menyilangkan dan meluruskan kaki mereka, gelisah di kursi atau tempat tidur, melompat, berdiri dan kemudian segera kembali ke posisi sebelumnya, serta berjalan seolah-olah berbaris di tempat.⁵

3. Parkinsonisme imbas obat

Interval antara penggunaan obat dan timbulnya gejala-gejala parkinsonisme berkisar beberapa hari hingga beberapa bulan. Parkinsonisme imbas obat biasanya berkembang antara 2 minggu hingga 1 bulan setelah pemberian antipsikotik atau peningkatan dosis. Dalam suatu penelitian, ditemukan 50-70% kasus berkembang dalam 1 bulan dan 90% dalam 3 bulan.⁸ Manifestasinya dapat berupa trias parkinsonisme: bradikinesia, rigiditas, dan tremor, meskipun biasanya tidak terlalu khas. Gejala dan tanda-tanda lain termasuk gaya berjalan yang tidak stabil, berkurangnya kekompakan anggota gerak, anteropulsi, hipomimia, dan sialore. Tremor postural lebih umum daripada tremor istirahat. Tremor bibir dan otot perioral dapat diamati juga, yang juga disebut "*rabbit syndrome*".⁵

4. Diskinesia tardif

Diskinesia tardif adalah gerakan tidak sadar yang abnormal setelah minimal 3 bulan

perawatan antipsikotik pada pasien tanpa penyebab lain yang dapat diidentifikasi.⁸ Sindrom ini terdiri dari gerakan stereotipik berulang berupa gerakan memutar lidah, bibir mengerut, dan gerakan mengunyah. Otot-otot wajah bagian atas lebih jarang dipengaruhi oleh gerakan-gerakan involunter. Namun demikian, dapat terlihat peningkatan kedipan mata, blefarospasme, gerak mengernyit, dan kedutan mata. Keterlibatan tambahan dari trunkus dan ekstremitas sering terjadi, meskipun bervariasi dalam presentasi dan tingkat keparahannya. Gerakan tubuh yang bergoyang-bergoyang bersama dengan dorongan panggul (*diskinesia kopulatorik*) kadang-kadang dapat ditemukan. Pada bentuk yang meluas, pasien terlihat menyentak kaki, dan ada fleksi-ekstensi lutu berulang yang tidak teratur. Saat berdiri di tempat, pasien cenderung untuk menggeser berat badan mereka dari satu kaki ke kaki yang lain atau berjalan mondar-mandir.¹¹

DIAGNOSIS

Sindrom ekstrapiramidal dapat dibagi menjadi sindrom akut dan tardif (lambat). EPS akut berkembang dalam jam atau minggu setelah memulai atau meningkatkan dosis antipsikotik. Manifestasi motorik termasuk akatisia (gelisah dan mondar-mandir), distonia akut (postur abnormal yang berkelanjutan dan kejang otot, terutama kepala atau leher), dan

parkinsonisme (tremor, rigiditas, dan atau bradikinesia).² Diskinesia dan distonia tardif adalah sindrom yang berkembang selanjutnya. Biasanya berkembang setelah penggunaan antipsikotik yang berkepanjangan.⁵

Dalam kebanyakan kasus, pemeriksaan laboratorium dan pencitraan tidak diperlukan. Diagnosis cukup dibuat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang teliti. Pada anamnesis, terutama diteliti riwayat paparan obat. EPS mungkin sulit untuk dibedakan dari gangguan gerakan idiopatik lainnya. Kekakuan dan ketegangan otot adalah gejala nonspesifik yang dapat diamati pada sindrom neuroleptik maligna, sindrom serotonin, dan gangguan gerak lainnya.^{12,13}

PENATALAKSANAAN

Jika seorang pasien mengalami EPS akut, khususnya distonia, tujuan terapi adalah untuk memperbaiki gerakan involunter, memperbaiki postur abnormal, mengurangi rasa sakit, mencegah kontraktur, dan meningkatkan fungsi dan kualitas hidup secara keseluruhan. Pendekatan terapeutik harus disesuaikan untuk masing-masing pasien.¹⁴

Terdapat bukti bahwa reaksi distonia akut dapat dicegah dengan penggunaan obat antikolinergik seperti trihexyphenidyl. Obat antikolinergik yang diinjeksi sangat efektif dalam pengobatan

distonia akut dan demikian pula obat antihistamin diphenhydramine.⁸

Trihexyphenidyl dapat dimulai dengan dosis 1mg setiap hari dan ditingkatkan 1mg setiap 3-5 hari selama 1 bulan dengan dosis target 2mg tiga kali sehari. Selanjutnya dosis dapat ditingkatkan dengan peningkatan 2mg setiap minggu sampai timbul efek samping atau tercapai dosis maksimal 30mg.¹⁴

Pada kasus distonia tardif, terapi tambahan termasuk pemberian benzodiazepine, injeksi toksin botulinum untuk distonia wajah, baclofen, tetrabenazine, dan bedah saraf dapat dipertimbangkan.¹⁴

Untuk pengobatan akatisia, digunakan strategi yang mirip dengan penatalaksanaan distonia, termasuk menghentikan atau mengurangi dosis obat yang menjadi pencetus, beralih ke antipsikotik atipikal jika antipsikotik tipikal merupakan pencetus, dan pemberian agen antimuskarinik. Strategi terapi tambahan yang lebih spesifik untuk akatisia mencakup pemberian penyekat beta (paling sering propranolol), amantadine, clonidine, benzodiazepine, mirtazapine, antidepresan tetrasiklik (mianserin), cyproheptadine, dan propoxyphene.¹⁵

Dari obat antiadrenergik, propranolol (penyekat beta lipofilik nonspesifik) merupakan obat yang paling banyak digunakan. Tampaknya propranolol dosis rendah sudah cukup, dengan sebagian

besar peneliti merekomendasikan dosis pada 60mg per hari dan jarang lebih dari 120mg per hari.^{5,8}

Parkinsonisme yang diinduksi obat diobati dengan penghentian atau pengurangan dosis obat pencetus, beralih ke antipsikotik atipikal, dan pemberian obat yang digunakan untuk penyakit Parkinson, termasuk amantadine, agen antimuskarinik, agonis dopamin, dan levodopa.^{8,15}

Amantadine hanya terbukti berhasil sejauh ini dalam penelitian kecil dan tidak ditoleransi dengan baik oleh pasien lanjut usia. Clozapine dan quetiapine memiliki keunggulan yang signifikan untuk pengobatan gejala psikotik pada penyakit Parkinson dibandingkan dengan antipsikotik atipikal dan tipikal lainnya.^{4,16}

Tidak ada pengobatan yang terbukti efektif untuk diskinesia tardif. Gejala ini diobati dengan penghentian atau pengurangan dosis obat pencetus.^{11,18} Obat yang digunakan dalam pengobatan diskinesia tardif mencakup agen penurunan kadar dopamin (reserpin dan tetrabenazine), golongan benzodiazepin (clonazepam), obat GABA-mimetik (sodium valproate dan baclofen), dan agonis dopamin dalam dosis rendah (untuk merangsang autoreseptor).¹⁹

Reserpin dan tetrabenazine efektif mengurangi gejala diskinesia tardif dan kadang-kadang terbukti memiliki efek yang besar. Kedua obat pada awalnya harus diberikan dengan dosis rendah (reserpin: 0,25mg per hari; tetrabenazine: 25mg per

hari) dan secara bertahap dititrasi sampai manfaat yang memadai diperoleh atau sampai efek samping yang tidak diinginkan terjadi. Dosis efektif reserpin sekitar 3-5mg per hari sedangkan tetrabenazine 100-200 mg per hari.¹¹ Levetiracetam, zonisamide, pregabalin, vitamin B6, dan vitamin E juga telah dilaporkan dapat menjadi terapi tambahan.¹⁹

PROGNOSIS

Sindrom akut dari EPS biasanya akan mengalami perbaikan dengan intervensi farmakologis. Pengobatan dengan antikolinergik memiliki hasil yang cukup efektif. Pada kasus distonia, penggunaan obat antikolinergik memberikan hasil yang baik. Kemungkinan remisi spontan pada distonia tetap ada, tetapi dalam banyak kasus, distonia bertahan selama bertahun-tahun.⁵ Demikian pula dengan akatisia dan parkinsonisme imbas obat, meskipun dalam beberapa kasus gangguan gerakan tetap bertahan setelah obat pencetus dihentikan, pemilihan regimen obat yang tepat dapat memperbaiki gejala.^{8,17}

Diskinesia tardif dapat bertahan setelah penghentian pengobatan atau bahkan tidak dapat dikembalikan lagi.² Dalam suatu penelitian, ditemukan hanya 5 dari 42 pasien yang mencapai remisi setelah penghentian DRBAs hingga 6-7 tahun.¹⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Musco S, Ruekert L, Myers J, Anderson D, Welling M, Cunningham

- EA. Characteristics of patients experiencing extrapyramidal symptoms or other movement disorders related to dopamine receptor blocking agent therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(4):336–43.
2. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *BioMed Research International.* 2014;2014:1–6.
 3. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Antipsychotics. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(5):956–65.
 4. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(5):813–5.
 5. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl.* 2012;65(11–12):521–6.
 6. Sykes DA, Moore H, Stott L, Holliday N, Javitch JA, Robert Lane J, et al. Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D2 receptors. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00716-z>
 7. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(suppl.1):S108–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70027-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70027-0)
 8. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin* [Internet]. 2015;33(1):153–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.011>
 9. Aquino CCH, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: Current concepts. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(SUPPL.1):S113–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70028-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70028-2)
 10. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: A hypothesis. *Mov Disord.* 2012;27(10):1205–15.
 11. Gershanik OS, Gómez Arévalo GJ. Typical and atypical neuroleptics. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:579–99.
 12. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing.* 2009;38(3):260–6.
 13. Sanders RD, Gillig PM. Extrapyramidal examinations in psychiatry. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(7–8):10–6.
 14. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(1):5–15.
 15. Pringsheim T, Gardner D, Addington D, Martino D, Morgante F, Ricciardi L, et al. The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *Can J Psychiatry.* 2018;63(11):719–29.
 16. Shin HW, Chung SJ. Drug-Induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2012;8(1):15–21.
 17. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: A common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J.* 2009;85(1004):322–6.
 18. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013;3:1–11.
 19. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive Dyskinesia: Therapeutic Options for an Increasingly Common Disorder. *Neurotherapeutics.* 2014;11(1):166–76.