

ASPEK BIOLOGI TRIHEKSIFENIDIL DI BIDANG PSIKIATRI

I GUSTI AYU VIVI SWAYAMI

*Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar*

ABSTRAK

Triheksifenidil adalah obat yang sering digunakan apabila didapatkan sindroma ekstrapiramidal akibat penggunaan antipsikotik. Triheksifenidil merupakan antikolinergik yang mempunyai efek sentral lebih kuat daripada perifer. Triheksifenidil bekerja melalui neuron dopaminergik. Mekanisme kerjanya meningkatkan pelepasan dopamin dari vesikel prasinaptik, penghambatan ambilan kembali dopamin ke dalam terminal saraf prasinaptik atau menimbulkan suatu efek agonis pada reseptor dopamin pascasinaptik. Triheksifenidil sebagai terapi efek samping ekstrapiramidal yang diinduksi oleh antipsikotik dan obat-obatan sistem saraf sentral, seperti akathisia, distonia, dan pseudoparkinsonism (tremor, rigiditas, akinesia) dan sindroma ekstrapiramidal (EPS). Penurunan dosis antipsikotik merupakan langkah pertama yang dilakukan jika terjadi efek samping sindroma ekstrapiramidal. Obat antikolinergik contohnya: triheksifenidil, benztropin, sulfas atropin, dan difenhidramin injeksi intra muskular atau intra vena diberikan jika langkah pertama tidak dapat menanggulangi efek samping tersebut. Obat yang paling sering digunakan adalah triheksifenidil dengan dosis 3 kali 2 mg per hari. Penggantian antipsikotik merupakan langkah terakhir jika dengan kedua langkah sebelumnya tidak berhasil menanggulangi efek samping ekstrapiramidal yang terjadi. [MEDICINA 2014;45:88-92]

Kata kunci : triheksifenidil, antipsikotik, sindroma ekstrapiramidal

BIOLOGICAL ASPECT TRIHEXYPHENIDYL IN PSYCHIATRY

I GUSTI AYU VIVI SWAYAMI

Department of Psychiatry, Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

Trihexyphenidyl is commonly use for extrapyramidal symptoms caused by antipsychotic use. Trihexyphenidyl is an anticholinergic drug which has central effect stronger than peripheral. Trihexyphenidyl work through dopaminergic neuron, induce dopamin release from presynaps neural or induce agonis effect in post synaps dopamin receptor. Commonly used as the treatment of extrapyramidal symptoms such as akathisia, dystonia, and pseudoparkinsonism (tremor, rigidity, akinetic) which induced by antipsychotic and central nervous system drugs. Extrapyramidal syndrome include acute dystonia reaction, parkinsonism syndrome, akathisia, and neuroleptic malignant syndrome. If extrapyramidal syndrome side effect occur, antipsychotic treatment dose should be reduced. If symptoms persist, anticholinergic drug such as trihexyphenidyl, benztropin, sulfas atropine, or diphenhydramine injection intra vascular or intra muscular. Most commonly used drugs are trihexyphenidyl with the dose 2 mg given three times daily. If side effect symptoms persists, anti psychotic switching is recomended. [MEDICINA. 2014;45:88-92].

Keywords : trihexyphenidyl, antipsychotic, extrapyramidal syndrome.

PENDAHULUAN

Triheksifenidil merupakan obat yang sering digunakan apabila didapatkan sindrom ekstrapiramidal sebagai akibat penggunaan antipsikotik. Obat ini lebih dikenal sebagai antiparkinson. Banyak hal yang belum diketahui dalam penggunaannya selama ini. Efek samping obat antipsikotik dapat

diketahui dalam bentuk obat-obatan yang bekerja sebagai bloking reseptor. Antipsikotik mengurangi aktivitas dopamin di jalur nigrostriatal (melalui blokade reseptor dopamin), sehingga tanda ekstrapiramidal dan gejalanya mirip penyakit Parkinson's. Dopamin berfungsi sebagai faktor inhibisi dari hormon prolaktin pada reseptor dopamin di pituitari dan hipotalamus (sistem tuberoinfundibular) yang

m e n g a k i b a t k a n hiperprolaktinemia, dan juga memblok reseptor muskarinik sehingga menimbulkan gejala mulut kering, pandangan kabur, dan konstipasi.^{1,2}

Obat antipsikotik generasi pertama efektif sebagai terapi gejala psikotik atau skizofrenia dan memiliki beragam potensi, farmakologi, dan efek samping. Mekanisme kerja yang umum pada semua antipsikotik generasi

pertama adalah ikatan yang tinggi pada reseptor dopamin. Obat ini menyebabkan sindroma ekstrapiramidal (EPS), termasuk parkinsonism, distonia, akathisia dan tardif diskinesia dengan derajat yang berbeda.^{3,4}

Antipsikotik generasi kedua merupakan bahan terapeutik unik yang masih perlu diteliti lagi oleh industri farmasi dan peneliti psikofarmakologi. Antipsikotik generasi kedua sebagai terapi utama untuk skizofrenia dan penggunaannya meningkat selama ini untuk menangani skizofrenia. Antipsikotik generasi kedua memiliki keuntungan yaitu kurangnya kejadian EPS dan tardif diskinesia.^{3,4}

TRIHEKSIFENIDIL

Triheksifenidil adalah antikolinergik yang mempunyai efek sentral lebih kuat daripada perifer, sehingga banyak digunakan untuk terapi penyakit parkinson. Efek sentral terhadap susunan saraf pusat akan merangsang pada dosis rendah dan mendepresi pada dosis toksik.^{4,5}

Farmakologi

Triheksifenidil adalah senyawa piperidin, dengan daya antikolinergik dan efek sentralnya mirip atropin namun lebih lemah. Efek terapeutik sama seperti atropin, meskipun efek samping yang tidak diinginkan jarang terjadi dan bila terjadi efek samping lebih berat.⁵

Mula kerjanya triheksifenidil 1 jam dengan $t_{1/2}$ eliminasi: 3.3 - 4.1 jam, konsentrasi puncak dicapai dalam waktu 1-1.5 jam, dan memiliki masa kerja 1-12 jam.^{4,6}

Obat ini spesifik untuk reseptor muskarinik (menghambat reseptor asetilkolin muskarinik). Triheksifenidil bekerja melalui neuron dopaminergik. Mekanismenya mungkin melibatkan peningkatan pelepasan dopamin dari vesikel prasinaptik, penghambatan ambilan kembali dopamin ke

dalam terminal saraf prasinaptik atau menimbulkan suatu efek agonis pada reseptor dopamin pascasinaptik.⁶

Triheksifenidil memiliki efek menekan dan menghambat reseptor muskarinik sehingga menghambat sistem saraf parasimpatetik, dan juga memblokir reseptor muskarinik pada sambungan saraf otot sehingga terjadi relaksasi. Pemberian secara oral triheksifenidil diabsorpsi cukup baik dan tidak terakumulasi di jaringan. Ekskresi terutama bersama urin dalam bentuk metabolitnya.⁵

Deskripsi

Nama dan struktur kimia: merupakan pengganti garam piperidin, 1-cyclohexyl-1-phenyl-3-piperidinopropan-1-ol-hydrochloride. $C_{20}H_{31}NO.HCl$ Sifat Fisikokimia: Serbuk kristal berwarna putih, sedikit larut dalam air, larut sebagian dalam alkohol dan diklorometan, dan berbau tidak menyengat. Keterangan: Larutan 1% dalam air mempunyai pH : 5.2-6.2.⁵

Komposisi

Tiap tablet oral mengandung triheksifenidil HCl 2 mg atau 5 mg, juga mengandung pembawa bahan inaktif: *magnesium stearate*, *microcrystalline cellulose*, dan *sodium starch glycolate*.⁵

Indikasi

Triheksifenidil dapat dipakai segala jenis sindroma parkinson, baik pada pasca ensefalitis, arteriosklerosis ataupun idiopatik. Triheksifenidil juga efektif pada sindroma parkinson akibat obat misalnya reserpin dan fenotiazin. Biasanya triheksifenidil digunakan sebagai terapi yang dikombinasi dengan levodopa untuk parkinsonism. Triheksifenidil sebagai terapi efek samping ekstrapiramidal yang diinduksi oleh antipsikotik dan obat-obatan sistem saraf sentral

seperti *dibenzoxazepines*, *phenothiazines*, *thioxanthenes*, dan *butyrophenone*. Penggunaan obat antiparkinson dianjurkan tidak lebih dari 3 bulan (risiko timbul *atropine toxic syndrome*). Pemberian antiparkinson profilaksis tidak dianjurkan, karena dapat mempengaruhi absorpsi obat antipsikotik sehingga kadarnya dalam plasma rendah.^{4,5}

Penghentian triheksifenidil secara mendadak maka tubuh akan memerlukan waktu untuk penyesuaian, sehingga dosis diatur turun secara perlahan. Dosis spesifik sesuai dengan kebutuhan pasien. Terapi harus mulai dosis terendah yang direkomendasikan dan dinaikkan secara bertahap dengan melihat kondisi klinis dan adanya kejadian toleransi. Triheksifenidil diberikan 1 mg sampai 4 mg 2 kali sampai 3 kali sehari dan dosis tidak lebih dari 15 mg sehari. Dosis dinaikkan sampai diperoleh hasil yang diharapkan. Triheksifenidil diberikan 4 sampai dengan 8 minggu, dan coba diturunkan untuk melihat apakah pasien masih membutuhkan. Obat dihentikan secara perlahan selama satu sampai dengan dua minggu.

Pemberian antikolinergik sebagai pencegahan masih diperdebatkan karena gejala parkinsonism akibat antipsikotik biasanya cukup ringan dan timbul secara bertahap sehingga baru diberikan bila sudah timbul gejalanya.^{5,6}

Gejala ekstrapiramidal diinduksi obat antipsikotik dapat diberikan per oral, rentang dosis harian umum 5-15 mg dengan dosis awal 1 mg. Jika reaksi tidak terkendali dalam beberapa jam, tingkatkan dosis secara bertahap sampai pengendalian gejala tercapai. Pengendalian gejala yang lebih cepat dapat terjadi dengan menurunkan dosis antipsikotik saat memulai terapi triheksifenidil, dan kemudian sesuaikan kedua obat sampai efek yang diinginkan menetap.^{5,7}

Pemberian triheksifenidil harus memperhatikan adanya gagal jantung kronis, edema, epilepsi, glaukoma, tekanan darah rendah, hipertrofi prostat atau retensi urin. Triheksifenidil dapat memperburuk gejala penyakit tersebut.^{4,5}

Tindakan hati-hati

Triheksifenidil harus dihindari digunakan bersama alkohol pada pecandu alkohol karena dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan dan dapat menyebabkan kebingungan. Pasien gangguan jantung, hati, ginjal, atau hipertensi harus diawasi dengan observasi ketat meskipun triheksifenidil tidak kontra indikasi untuk pasien dengan kondisi tersebut.^{4,5}

Pasien pada beberapa kasus harus diperhatikan secara konstan dan berhati-hati dengan observasi jangka panjang untuk menghindari alergi dan reaksi lain yang menyertai. Triheksifenidil memiliki cara kerja parasimpatolitik, penggunaannya harus berhati-hati pada pasien glaukoma, obstruksi saluran pencernaan dan genitourinaria, serta pada pasien tua dengan prostat hipertrofi. Pasien geriatrik terutama usia diatas 60 tahun, secara bertahap terjadi peningkatan sensitivitas aksi obat ini, oleh karena itu memerlukan regulasi dosis yang tepat.^{4,5} Tardif diskinesia akan muncul pada beberapa pasien dengan terapi antipsikotik jangka panjang atau dapat terjadi setelah penghentian terapi antipsikotik. Antiparkinsonism tidak dapat meringankan gejala tardif diskinesia dan pada beberapa contoh kasus malah memperburuknya. Parkinsonism dan tardif diskinesia biasanya terjadi bersamaan pada pasien yang mendapat terapi antipsikotik kronis, dan terapi antikolinergik dengan triheksifenidil mungkin dapat mengurangi beberapa gejala parkinsonism.^{2,7}

Interaksi obat

Pemberian triheksifenidil bersamaan dengan antihipertensi, antihistamin, fenothiazin, atau trisiklik antidepresan menyebabkan mulut kering, pandangan kabur, detak jantung meningkat, dan kebingungan mental. Sindroma antikolinergik pusat dan perifer dapat timbul jika digunakan bersamaan dengan amantadine, rimantadin, analgesik narkotik, fenotiazin, dan antipsikosis lainnya (terutama yang mempunyai aktivitas antikolinergik tinggi), antidepresan trisiklik, inhibitor MAO, kuinidin dan antiaritmia lainnya dan antihistamin. Depresan SSP (cannabinoid, etanol, barbiturat dan analgesik narkotik) akan memberikan efek aditif terhadap triheksifenidil. Prosedur umum adalah dengan menurunkan obat tersebut secara progresif dan bertahap seiring dengan meningkatkan dosis triheksifenidil. Makananyang harus dihindari adalah etanol karena dapat meningkatkan efek depresi SSP.^{4,5,7}

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap triheksifenidil atau komponen lain dalam sediaan dapat terjadi glaukoma sudut tertutup, obstruksi duodenal atau pilorik, peptik ulcer, obstruksi saluran urin, akalasia dan myastenia gravis. Publikasi penggunaan triheksifenidil yang aman pada wanita hamil dan menyusui belum pernah dipublikasikan, sehinggakeuntungan pemberian triheksifenidil harus lebih dipertimbangkan daripada kemungkinan risiko yang ditimbulkan. Triheksifenidil tidak direkomendasikan penggunaannya pada anak-anak karena keamanan dan keefektivan pada kelompok umur pediatrik belum pernah dipublikasikan.^{4,5}

Triheksifenidil di Bidang Psikiatri

Antipsikotik generasi pertama mempunyai mekanisme

kerja yang sama yaitu dengan cara memblok reseptor dopamin dengan efikasi yang sama. Perbedaan efek samping tergantung pada potensi obat. Antipsikotik potensi tinggi mempunyai ikatan yang kuat dengan reseptor dopamin daripada antipsikotik potensi rendah, dosis rendah pada obat potensi tinggi mempunyai efek yang sama dengan dosis tinggi pada obat potensi rendah. Antipsikotik tersebut mempunyai efek yang berbeda pada reseptor dopamin dan pada sistem neurotransmiter yang lain menentukan kerja farmakologi dan efek samping. Antipsikotik potensi tinggi (haloperidol dan flufenazin) mempunyai efek samping sindroma ekstrapiramidal (EPS) yang tinggi, resiko mengantuk yang sedang, dan resiko rendah efek samping antikolinergik dan antiadrenergik (hipotensi ortostatik). Antipsikotik potensi rendah (clorpromazin dan tioridazin) mempunyai efek samping EPS yang rendah, resiko tinggi mengantuk, dan beresiko tinggi efek samping antikolinergik dan antiadrenergik. Antipsikotik potensi moderat (loxapin, molindon, ferfenazin, dan tiotixin) memiliki resiko moderat pada efek samping yang umum.^{7,8} Sindroma Ekstrapiramidal (EPS) termasuk reaksi distonia akut, sindroma parkinsonism, akathisia, tardif diskinesia, dan sindroma neuroleptik malignan. Antipsikotik atipikal lebih sedikit menyebabkan EPS, itulah sebabnya mereka direkomendasikan sebagai obat garis pertama. Penurunan dosis dilakukan terlebih dahulu jika terjadi efek samping sindroma ekstrapiramidal. Obat antikolinergik misalnya triheksifenidil, benztropin, sulfas atropine, atau difenhidramin injeksi intra muskular atau intra vena diberikan jika cara pertama tidak berhasil menanggulangi gejala EPS. Obat yang paling sering digunakan adalah triheksifenidil dengan dosis 3 kali 2 mg per hari,

dan disarankan untuk mengganti jenis antipsikotika yang digunakan jika kedua langkah sebelumnya tidak berhasil.^{1,9}

Reaksi Distonia akut

Reaksi distonia akut terjadi beberapa jam atau hari setelah pemberian terapi antipsikotik tipikal potensi tinggi. Kekakuan otot secara khas melibatkan spasme leher, pinggang (*opisthotonos*), lidah, atau otot lateral pergerakan mata (krisis okulogirik), dan laring (*stridor*). Pemberian intravena atau intramuskuler antikolinergik merupakan terapi yang cepat dan efektif untuk distonia akut. Efek obat antikolinergik menghilangkan distonia setelah pemakaian beberapa jam. Oleh karena antipsikotik memiliki waktu paruh dan durasi yang panjang, maka antikolinergik oral harus diberikan untuk beberapa hari setelah suatu reaksi distonia akut, atau lebih lama jika terapi dengan antipsikotik yang sama dilanjutkan.^{1,4,7}

Sindrom Parkinsonism

Sindroma parkinsonism atau pseudoparkinsonism memiliki beberapa gambaran klasik penyakit Parkinson's idiopatik. Patofisiologi berkaitan dengan adanya disproporsional kurangnya dopamin daripada asetilkolin di basal ganglia. Mula efek samping timbul secara bertahap, dan efek samping bisa tidak muncul selama beberapa minggu setelah pemberian antipsikotik. Terapi yang umum untuk idiopatik penyakit Parkinson's dengan cara memperbaiki keseimbangan dopamin-asetilkolin dan meningkatkan tersedianya dopamin. Terapi parkinsonism lebih sering mengakibatkan penurunan level asetilkolin dan secara efektif melemahkan efek samping parkinsonism tanpa eksaserbasi gangguan psikotik yang mendasari.^{1,4,7}

Akathisia

Akathisia adalah kondisi yang secara subyektif dirasakan pasien berupa perasaan tidak nyaman, gelisah, dan merasa harus selalu menggerak-gerakkan tungkai terutama kaki. Pasien sering menunjukkan kegelisahan dengan gejala-gejala kecemasan dan atau agitasi. Gejala ini sulit dibedakan dari rasa cemas yang berhubungan dengan gejala psikotiknya. Peningkatan kegelisahan yang terjadi setelah mendapat antipsikotik tipikal harus selalu diperhitungkan kemungkinan akathisia. Akathisia terjadi 20%-75% pada pasien yang menggunakan obat antipsikotik. Resiko terjadinya akathisia tertinggi akibat penggunaan obat potensi tinggi, antipsikotik dosis tinggi, peningkatan dosis yang cepat, dan adanya efek samping ekstrapiramidal lainnya. Antipsikotik dengan antagonis reseptor serotonin yang kuat jarang menyebabkan akathisia. Antikolinergik lebih efektif pada akathisia akut yang dihubungkan dengan parkinsonism. Dosis antipsikotik harus dikurangi sebelum penambahan terapi lain untuk menangani akathisia akut.^{4,7,10}

Efek Samping Triheksifenidil

Efek samping merugikan dihasilkan dari penghambatan reseptor asetilkolin muskarinik. Antikolinergik sering digunakan sebagai obat yang disalahgunakan di jalanan. Potensi penyalahgunaan tersebut adalah berhubungan dengan sifat meningkatkan *mood* yang ringan pada pemakaian triheksifenidil dosis besar.^{2,6}

Efek samping perifer yang umum adalah mulut kering, kurang berkeringat, penurunan sekresi bronkhial, pandangan kabur, kesulitan buang air kecil, konstipasi, dan takikardia. Efek samping sentral dari antikolinergik termasuk sulit

berkonsentrasi, perhatian, dan memori. Efek samping ini harus dibedakan dari gejala yang disebabkan oleh psikotik. Gangguan psikiatri dapat disebabkan pemakaian sembarangan (sampai dosis berlebihan) berlanjut menjadi euphoria.^{1,4,11}

Physostigmine yang beraksi sentral dan perifer mengubah kembali asetilkolinesterase, dapat digunakan sebagai obat diagnostik pada kasus diduga keracunan antikolinergik. Pemberiannya melalui intramuskuler dosis 1-2 mg atau intravena tidak lebih dari 1mg/menit.^{1,4}

RINGKASAN

Triheksifenidil adalah obat yang sering digunakan apabila didapatkan sindroma ekstrapiramidal akibat penggunaan antipsikotik. Obat ini lebih dikenal sebagai antiparkinson. Pada penggunaannya masih banyak hal yang belum jelas diketahui.

Triheksifenidil adalah senyawa piperidin, daya antikolinergik dan efek sentralnya mirip atropin namun lebih lemah. Obat ini spesifik untuk reseptor muskarinik (menghambat reseptor asetilkolin muskarinik). Triheksifenidil bekerja melalui neuron dopaminergik. Mekanisme mungkin melibatkan peningkatan pelepasan dopamin dari vesikel prasinaptik, penghambatan ambilan kembali dopamin ke dalam terminal saraf prasinaptik atau menimbulkan suatu efek agonis pada reseptor dopamin pascasinaptik.

Bila terjadi efek samping sindroma ekstrapiramidal, terlebih dahulu dilakukan penurunan dosis. Obat yang paling sering digunakan adalah triheksifenidil dengan dosis 3 kali 2 mg per hari.

Efek samping antikolinergik dikategorikan sebagai perifer atau sentral. Efek samping perifer yang umum adalah mulut kering, kurang berkeringat, penurunan

sekresi bronkhial, pandangan kabur, kesulitan buang air kecil, konstipasi, dan takikardia. Efek samping sentral dari antikolinergik termasuk sulit berkonsentrasi, perhatian, dan memori.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marangell LB, Martinez JM. Antipsychotics in Concise Guide to Psychopharmacology. Edisi ke-2. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc;2006.
2. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Edisi ke-4. New York: Cambridge University Press;2013.
3. Kay J, Tasman A. Essentials of Psychiatry. England: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
5. Martindale W. The Complete Drug Reference. United Kingdom: Pharmaceutical Press; 2011.
6. Tyaswati JE. Antikolinergik dalam Psikofarmakologi (Pengetahuan mengenai macam-macam obat yang digunakan di Kedokteran Jiwa). Surabaya : Srikandi;2006.
7. Kusumawardhani AAAA. Terapi Fisik dan Psikofarmaka. Dalam: Elvira SD, Hadisukanto G, penyunting. Buku Ajar Psikiatri. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2010. h. 353-6.
8. Stroup TS, Kraus JE, Marder SR. Textbook of Schizophrenia. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc;2006.
9. Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia. Konsensus Penatalaksanaan Gangguan Skizofrenia. Jakarta: PDSKJI; 2011.
10. Koo B, Gordon MF, Gordon ML. Handbook of Medicine in Psychiatry. Edisi ke-1. USA: American Psychiatric Publishing Inc. Arlington; 2006.
11. David AT. Terapi Biologik. Dalam: Martina WSN, penyunting. Buku Saku Psikiatri. Edisi ke-6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2004. h. 259-64.

