

LIVEDO RETICULARIS PADA PASIEN PARKINSON GERIATRI DENGAN PENGGUNAAN AMANTADINE : LAPORAN KASUS

Jihan Putri Allyssa^{1*}, Irawaty Hawari², Shirly Gunawan³

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta¹, Bagian Saraf,
Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara², Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Tarumanagara³

*Corresponding Author : jihan.406232052@stu.untar.ac.id

ABSTRAK

Livedo reticularis merupakan kelainan vaskular kulit yang ditandai dengan pola jaring berwarna kebiruan akibat perubahan aliran darah pada mikrosirkulasi dermis. Salah satu penyebab sekunder yang paling sering dilaporkan adalah penggunaan amantadin, obat antiparkinson dengan mekanisme antagonis reseptor NMDA. Efek ini penting dikenali, terutama pada populasi geriatri yang rentan terhadap efek samping obat. Tujuan laporan kasus ini untuk melaporkan kasus *livedo reticularis* pada pasien Parkinson usia lanjut yang menggunakan terapi amantadin, serta meninjau hubungan patofisiologi, karakteristik klinis, dan reversibilitas efek kulit tersebut. Laporan kasus observasional pada seorang wanita berusia 64 tahun dengan diagnosis Parkinson stadium 4 yang telah menggunakan amantadin 100 mg dua kali sehari selama ± 4 tahun. Pasien menunjukkan lesi makular retikuler berwarna kebiruan pada kedua tungkai bawah, tanpa keluhan nyeri atau gatal. Tidak ditemukan tanda-tanda vaskulitis atau gangguan sensorik. Lesi diklasifikasikan sebagai *livedo reticularis* sekunder non-inflamasi yang disebabkan oleh amantadin. Berdasarkan literatur, onset *livedo reticularis* dapat muncul setelah beberapa minggu hingga beberapa tahun penggunaan, dan umumnya membaik setelah penghentian obat. *Livedo reticularis* merupakan efek samping kulit yang khas dan relatif sering terjadi akibat terapi amantadin pada pasien Parkinson. Kondisi ini bersifat jinak, reversibel, serta tidak memerlukan penghentian terapi apabila manfaat neurologis lebih besar daripada efek kosmetik yang ditimbulkan. Deteksi dini dan edukasi pasien sangat penting untuk memastikan keamanan penggunaan obat pada populasi geriatri.

Kata kunci : amantadin, efek samping obat, geriatri, livedo reticularis, parkinson

ABSTRACT

Livedo reticularis is a vascular skin disorder characterized by a bluish net-like pattern resulting from altered microcirculatory blood flow in the dermis. One of the most frequently reported secondary causes is amantadine, an antiparkinsonian drug that acts as an NMDA receptor antagonist. This adverse effect is particularly relevant in the geriatric population, who are more susceptible to drug-related reactions. This report presents a case of livedo reticularis in an elderly patient with Parkinson's disease receiving amantadine therapy, and provides a brief review of its pathophysiology, clinical manifestations, and reversibility. Observational case report of a 64-year-old female with stage 4 Parkinson's disease who had been taking amantadine 100 mg twice daily for approximately four years. The patient presented with bluish reticular macules on both lower extremities, without pain or itching. No signs of vasculitis or sensory impairment were observed. Literature review shows that livedo reticularis may appear within weeks to years of therapy and generally resolves after discontinuation of the drug. Livedo reticularis is a characteristic and relatively common cutaneous adverse effect of amantadine in Parkinson's disease. The condition is benign, reversible, and does not necessarily warrant discontinuation of treatment when therapeutic benefits outweigh cosmetic concerns. Early recognition and patient education are essential for ensuring safe therapy in elderly individuals.

Keywords : adverse drug reaction, amantadine, geriatric, livedo reticularis, parkinson's disease

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif kronis yang bersifat progresif, ditandai dengan kerusakan neuron dopaminergik di area *substantia nigra pars compacta*.

Kerusakan ini memicu gejala motorik khas berupa bradikinesia, *resting tremor*, *postural instability*, dan rigiditas. Selain itu, gejala non-motorik seperti gangguan tidur, disfagia, dan gangguan fungsi otonom juga sering dijumpai, yang secara keseluruhan berdampak pada penurunan kualitas hidup, terutama pada populasi geriatri (Kalia & Lang, 2015; Vaughan, 2021). Penatalaksanaan Parkinson meliputi terapi farmakologis dan non-farmakologis. Salah satu obat yang digunakan adalah amantadin. Awalnya dikembangkan sebagai obat antivirus, pada perkembangannya amantadin terbukti bermanfaat dalam memperbaiki gejala Parkinson melalui mekanisme peningkatan pelepasan dopamin, penghambatan *reuptake* dopamin, serta antagonisme pada reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Dalam praktik klinis, amantadin biasanya diberikan sebagai terapi tambahan, terutama pada pasien yang menggunakan levodopa untuk membantu mengatasi diskinesia pada stadium lanjut (Oertel & Schulz, 2016).

Meskipun bermanfaat, amantadin dapat menimbulkan efek samping, salah satunya adalah *livedo reticularis*. *Livedo reticularis* atau *cutis marmorata* merupakan pola bercak merah kebiruan menyerupai jaring pada kulit, yang sering muncul di area tungkai. Kondisi ini disebabkan oleh gangguan aliran darah pada pembuluh darah kulit sesuai pola vaskularisasi normal. *Livedo reticularis* dapat dibedakan menjadi beberapa jenis berdasarkan pola kemunculannya, durasi, serta hubungannya dengan suhu lingkungan. *Livedo reticularis* fisiologis biasanya muncul saat tubuh terpapar udara dingin sebagai respons normal pembuluh darah kulit. Pola berjaring ini akan memudar perlahan setelah tubuh kembali hangat. Berbeda dari itu, *livedo* primer atau idiopatik tidak memiliki pemicu yang jelas. Pola berwarna keunguan pada kulit dapat muncul dan menghilang secara tidak menentu, tanpa hubungan dengan perubahan suhu. Sementara itu, *livedo reticularis* sekunder terjadi akibat kondisi medis tertentu, misalnya penyakit autoimun, gangguan vaskular, atau penyakit neurologis seperti Parkinson. Pada jenis ini, pola *livedo* biasanya menetap atau muncul bersamaan dengan gejala penyakit yang mendasarinya. Selain faktor penyakit, penggunaan obat tertentu juga dapat menyebabkan *livedo reticularis*. Salah satunya adalah amantadin, yang dapat menimbulkan *livedo* bersifat menetap dan tidak membaik selama obat tersebut masih digunakan. Pemahaman mengenai perbedaan tiap jenis *livedo reticularis* penting untuk membantu penegakan diagnosis serta menentukan penatalaksanaan yang tepat.

Mekanisme *livedo reticularis* pada penggunaan amantadin diperkirakan akibat vasospasme arteriola yang dipicu oleh pelepasan katekolamin perifer (Sajjan et al., 2015). Efek ini bersifat reversibel dan biasanya membaik setelah penghentian obat. Data prevalensi *livedo reticularis* pada pasien Parkinson yang menggunakan amantadin masih terbatas, sebagian besar berasal dari laporan kasus. Sebuah studi kecil tahun 1970 melaporkan 10 dari 18 wanita dengan parkinsonisme yang menggunakan amantadin mengalami *livedo reticularis*. Onset *livedo reticularis* bervariasi, mulai dari beberapa bulan hingga bertahun-tahun setelah terapi dimulai (Skorvanek & Bhatia, 2017). Studi lain melaporkan hingga 40% pengguna amantadin mengalami LR dalam rentang waktu 1–48 bulan (Quaresma et al., 2015). Pada populasi geriatri dengan Parkinson, amantadin sering digunakan untuk mengendalikan gejala motorik dan diskinesia akibat levodopa. Namun, karena *livedo Reticularis* umumnya tidak disertai keluhan subjektif, kondisi ini kerap terabaikan (Gibbs et al., 2005; Kraemer et al., 2005).

Laporan kasus ini bertujuan untuk mendokumentasikan kejadian *livedo reticularis* pada pasien geriatri dengan Parkinson yang menggunakan amantadin, serta meningkatkan kesadaran klinisi terhadap efek samping kulit sebagai bagian dari evaluasi keamanan terapi pada populasi ini (Skorvanek & Bhatia, 2017).

METODE

Penelitian ini merupakan laporan kasus observasional terhadap pasien perempuan 64 tahun dengan diagnosis penyakit Parkinson stadium 4 yang telah menggunakan amantadin selama ± 4

tahun. Data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan dermatologis, serta penilaian geriatri komprehensif.

HASIL

Seorang perempuan berusia 64 tahun, tinggal di Panti Werdha X, dengan keluhan bercak-bercak berbentuk jala berwarna ungu kebiruan pada kedua tungkai sejak 2 tahun terakhir. Lesi diperkirakan muncul ± 4 tahun setelah pasien menggunakan amantadin secara rutin. Keluhan tidak disertai nyeri, rasa terbakar, maupun gangguan sensorik lainnya. Gejala utama Parkinson yang dirasakan adalah kekakuan tungkai menetap. Riwayat penyakit sebelumnya meliputi dislipidemia, deep vein thrombosis, dan stroke non-hemoragik pada tahun 2013. Pemeriksaan fisik umum: pasien tampak sakit ringan, kesadaran compos mentis. Tekanan darah 126/87 mmHg, denyut nadi 77 kali/menit, frekuensi napas 18 kali/menit, suhu 36,7°C, saturasi O₂ 98%. IMT 21,64 kg/m² (status gizi normal). Pemeriksaan sistemik: kepala, leher, toraks, abdomen, dan ekstremitas dalam batas normal. Mata tampak kekeruhan lensa bilateral dengan visus 6/60, gigi terdapat karies dan missing teeth.

Status dermatologis: makula multipel retikuler berwarna biru keunguan berbatas tegas pada dorsum pedis bilateral, lesi tidak disertai nyeri, gatal atau gangguan sensorik. Juga ditemukan bercak hiperpigmentasi multipel dengan skuama halus, dengan konfigurasi tidak khas pada area yang sama. Status neurologis: Orientasi, daya ingat, dan bicara dalam batas normal, tanda rangsang meningeal: negatif, refleks patologis: negatif, sensorik: normal untuk raba halus dan nyeri, refleks fisiologis: (+/+), tonus otot: normotoni ekstremitas bilateral, trofik otot: eutrofi ekstremitas bilateral, motorik rigiditas pada keempat ekstremitas lebih dominan sisi kiri: 4444/4444 dan gerakan involunter: Ditemukan *cogwheel rigidity* pada ekstremitas atas. Pemeriksaan saraf kranial N.I (olfaktorius) dan N.VIII (vestibulokoklear) mengalami penurunan. Pasien menunjukkan gejala Parkinson berupa postur simian, *shuffling gait*, *marche à petits pas*, *freezing/motor block*, *festination*, *resting tremor*, *pill-rolling tremor*, *re-emergent tremor*, *cogwheel rigidity*, dan bradikinesia. Berdasarkan penilaian skala Hoehn & Yahr, pasien termasuk dalam stadium 4.



Gambar 1. Foto Pedis Dextra 1



Gambar 2. Foto Pedis Sinistra

Penampilan: sesuai usia, dengan rambut pendek kehitaman yang mulai memutih. Berpakaian rapi, tampak sedikit membungkuk, terdapat *drooling* dan ekspresi wajah datar (*mask-like facial expression*). Penilaian geriatri komprehensif: aspek *Comprehensive Geriatric Assessment* skor 2 (*instability* dan *impecunity*), ADL skor 9 (ketergantungan sedang), pasien masuk ke risiko jatuh yang tinggi dengan skor 8, *geriatric depression scale* skor 2 (normal), *Mini-Mental State Examination* (MMSE) skor 30 (tidak ada gangguan kognitif, *abbreviated mental test* skor 10 (normal), *Mini-Cog & Clock Drawing test* normal (tidak ada gangguan visuospasial), *Mini Nutritional Assessment* skor 12 (status gizi normal), *FRAIL Scale* skor 2 (*Pre-frail*), *Clinical Frailty Scale* skor 6 (*moderately frail*), dan *Insomnia Severity Index* skor 7 (tidak ada gangguan).

Tatalaksana farmakologi: aspirin 80mg/hari, atorvastatin 10mg/hari, kombinasi hesperidin–diosmin 50mg/hari. Anti parkinson: levazide (levodopa + benserazide) 3x/hari, Sifrol (gol.pramipexole) 0,25mg 2x/hari, Hexymer (Gol. Triheksifenidil) 2x/hari serta amantadine 100mg (½ tab) 2x/hari untuk mengurangi gejala diskinetik. Selain itu, pasien menerima suplementasi vitamin B12 berupa mecobalamin 500 mcg per hari, dan terapi kombinasi klonazepam, estazolam, serta clozapine sebagai obat tidur. Tatalaksana non farmakologis: penggunaan *Four Wheel Rotator*, Fisioterapi seperti *resistance exercise & reciprocal pattern*, kepatuhan minum obat, elevasi tungkai bawah, serta diet rendah kolesterol. Prognosis: pasien dubia ad malam.

PEMBAHASAN

Livedo reticularis merupakan kelainan kulit yang ditandai dengan pola jaring (*net-like*) berwarna kebiruan atau keunguan, bersifat simetris terutama pada tungkai bawah, yang timbul akibat perubahan aliran darah pada mikrosirkulasi kulit. Kondisi ini mencerminkan adanya ketidakseimbangan antara suplai arteri dan drainase vena superfisial di dermis (Quaresma *et al.*, 2015). Secara etiologis, *Livedo Reticularis* dibagi menjadi dua tipe, yaitu primer (idiopatik) dan sekunder. *Livedo Reticularis* primer umumnya disebabkan oleh vasospasme sementara pada pembuluh darah dermis superfisial akibat paparan suhu dingin, yang menyebabkan penurunan perfusi dan stagnasi darah pada venula dermis, tanpa penyakit dasar. Sebaliknya, *livedo reticularis* sekunder berhubungan dengan gangguan sistemik, inflamasi vaskular, atau efek obat-obatan tertentu (Criado *et al.*, 2016). Secara klinis, livedo dapat dibedakan menjadi dua bentuk utama. Livedo racemosa biasanya berkaitan dengan kelainan vaskular obstruktif atau proses inflamasi. Kondisi ini sering ditemukan pada penyakit seperti sindrom antifosfolipid, cryoglobulinemia, ataupun pada kasus emboli kolesterol, sehingga pola yang muncul cenderung tidak beraturan dan lebih menetap.

Sebaliknya, livedo reticularis sekunder non-inflamasi muncul akibat stasis atau hambatan sirkulasi darah tanpa disertai peradangan pada pembuluh darah. Jenis ini dapat terjadi, misalnya, sebagai efek samping penggunaan obat seperti amantadin atau akibat gangguan vaskular lokal lainnya. Pemahaman mengenai perbedaan kedua bentuk ini penting karena masing-masing memiliki implikasi diagnostik dan penatalaksanaan yang berbeda. Pada kasus ini, gambaran *livedo reticularis* termasuk dalam tipe sekunder non-inflamasi yang berhubungan dengan penggunaan amantadin, suatu obat antiparkinson yang bekerja sebagai antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Mekanisme pasti timbulnya *livedo reticularis* akibat amantadin belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa hipotesis menyebutkan bahwa penurunan kadar katekolamin perifer dapat menyebabkan vasodilatasi dermal dan perubahan tonus vaskular yang menghasilkan pola retikular khas. (Sajjan *et al.*, 2015; Skorvanek & Bhatia, 2017).

Selain itu, efek simpatolitik ringan atau perubahan regulasi endotel juga mungkin berperan. Namun, hingga kini belum ada penelitian eksperimental atau histopatologis yang

secara langsung membuktikan mekanisme tersebut, sehingga masih bersifat teoriis. Struktur anatomi pembuluh darah di dermis yang tersusun menyerupai pola heksagonal berperan dalam tampilan jaring tersebut ketika terjadi spasme arteriola atau perlambatan aliran darah (Criado *et al.*, 2016). *Livedo Reticularis* akibat amantadin paling sering ditemukan pada wanita, dengan distribusi dominan di tungkai bawah, dan umumnya bersifat asimtomatik tanpa nyeri ataupun ulkus. Dalam kasus lama, dapat muncul pelebaran permanen pembuluh darah kulit (telangiectasia). Berbagai laporan sejak 1970-an hingga kini menegaskan hubungan antara penggunaan amantadin dan timbulnya *Livedo Reticularis*, baik pada pasien Parkinson maupun non-Parkinson. Laporan oleh Shealy (1970), Vollum (1971), Silver (1972), kemudian diikuti oleh penelitian lebih mutakhir seperti Sladden (2003), Quaresma (2015), Criado (2016), hingga Chakraborty (2024) menunjukkan pola klinis yang konsisten, berupa perbandingan antar studi menunjukkan variasi dalam onset, karakteristik pasien, distribusi lesi, dan *outcome* klinis, meskipun kekuatan bukti masih terbatas pada laporan kasus dan seri kasus dengan ukuran sampel kecil.

Onset *livedo reticularis* bervariasi mulai dari beberapa minggu hingga beberapa tahun setelah penggunaan amantadin. Distribusi lesi umumnya pada ekstremitas bawah, namun dapat meluas ke ekstremitas atas dan badan, kadang disertai edema lokal. Sebagian besar kasus ditemukan pada pasien dengan penyakit Parkinson, bersifat reversibel dan membaik setelah penghentian obat, dengan waktu perbaikan berkisar 2 hingga 5 bulan dan dosis amantadin yang sering dikaitkan dengan timbulnya *livedo reticularis* berkisar antara 100 mg – 200 mg/hari (Quaresma *et al.*, 2015; Helmandollar *et al.*, 2005). Faktor-faktor seperti usia lanjut, penyakit penyerta, interaksi obat, dan status vaskular pasien turut memengaruhi kerentanan terhadap efek ini. Angka kejadian *livedo reticularis* dilaporkan sangat bervariasi. Beberapa publikasi lama menyebutkan hingga 40% pasien Parkinson yang menggunakan amantadin mengalami *livedo reticularis* (Sladden, 2003; Criado, 2016), namun angka tersebut kemungkinan overestimasi karena bias publikasi dan keterbatasan metodologi.

Diagnosis *livedo reticularis* umumnya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, dengan pentingnya membedakan dari *livedo racemosa*, yang memiliki pola tidak beraturan dan sering menandakan penyakit vaskular yang lebih serius seperti sindrom Sneddon atau aterosklerosis. Penatalaksanaan *livedo reticularis* pada pengguna amantadin bersifat konservatif. Edukasi pasien menjadi langkah utama, mengingat kondisi ini tidak berbahaya dan umumnya dapat pulih setelah penghentian obat. Penghentian atau penggantian amantadin dipertimbangkan bila lesi menyebabkan ketidaknyamanan signifikan atau disertai komplikasi vaskular.

Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, sebagian besar bukti yang ada berasal dari laporan kasus dan seri kasus dengan jumlah sampel terbatas, sehingga kekuatan bukti epidemiologis masih lemah. Kedua, hingga periode 2015–2025 belum terdapat studi kohort berskala besar yang secara spesifik mengevaluasi insidensi *livedo reticularis* pada pengguna amantadin. Ketiga, mekanisme patofisiologi yang diajukan masih bersifat teoritis karena belum ada penelitian eksperimental yang menegaskan peran pasti dari deplesi katekolamin, venodilatasi, atau pelepasan mediator vasoaktif. Selain itu, keterbatasan dalam diagnosis diferensial dapat menyebabkan bias atribusi karena LR dapat pula dipicu oleh penyakit vaskular lain, sindrom antifosfolipid, atau paparan dingin. Meskipun demikian, diperlukan penelitian prospektif dengan desain observasional berskala besar dan evaluasi mikrosirkulasi terstandar untuk memperkuat bukti kausal antara amantadin dan timbulnya *livedo reticularis*.

Perbandingan dengan Obat Antiparkinson Lain

Selain amantadin, perhatian penting dalam laporan ini adalah apakah obat antiparkinson lain juga memiliki potensi untuk memicu *livedo reticularis* atau fenomena vaskular kulit serupa. Literatur menunjukkan bahwa efek samping kutan dari terapi dopaminergik umumnya

bersifat ringan dan nonspesifik, seperti ruam, reaksi alergi, atau edema perifer, tetapi laporan *livedo reticularis* khusus sangat jarang (Skorvanek *et al.*, 2016). Sebuah tinjauan naratif terhadap reaksi kulit pada obat untuk gangguan gerakan mencatat bahwa obat-obatan seperti agonis dopamin, inhibitor COMT/MAO-B, amantadin, dan antikolinergik dapat menyebabkan berbagai reaksi kulit, namun *livedo reticularis* hanya secara konsisten dikaitkan dengan amantadin, bukan dengan agonis dopamin (Salari *et al.*, 2024). Dalam studi prospektif ADAD (Amantadine vs Dopamine Agonist) pada pasien Parkinson tahap awal, *livedo reticularis* disebut sebagai efek samping paling sering di kelompok amantadin, sedangkan pada kelompok agonis dopamin efek seperti pusing, edema, atau gangguan tidur lebih dominan dibandingkan keluhan vaskular kulit (Inzelberg *et al.*, 2018).

Dengan demikian, meskipun tidak dapat disimpulkan bahwa agonis dopamin atau levodopa bebas dari risiko vaskular kulit, bukti untuk *livedo reticularis* spesifik jauh lebih kuat pada amantadin. Oleh karena itu, penekanan pada amantadin sebagai pemicu utama *livedo reticularis* dalam laporan kasus ini adalah tepat, sambil diakui bahwa penelitian lanjutan yang mencari kejadian *livedo reticularis* pada terapi antiparkinson lain sangat diperlukan.

Bukti Klinis dari Laporan Kasus Primer

Pencarian literatur lebih lanjut menunjukkan bahwa tidak ada laporan kuat tentang *livedo reticularis* klasik yang dikaitkan dengan bromokriptin, pergolide, atau levodopa. Namun, beberapa laporan mendukung bahwa *livedo reticularis* paling konsisten berhubungan dengan amantadin. Quaresma *et al* (2015) dalam laporan kasus *amantadine-induced livedo reticularis*, menyebutkan bahwa amantadin adalah salah satu obat yang paling dikenal memicu *livedo reticularis* dan bahwa kejadian *livedo reticularis* pada pengguna Parkinson hampir selalu dikaitkan dengan amantadin dibandingkan dengan obat lain. Laporan studi kohort Vollum *et al* (1971) mencatat 40 pasien parkinson muncul *livedo reticularis* selama perawatan amantadin, tanpa disebut adanya *livedo reticularis* yang terkait dengan obat antiparkinson lain dalam kelompok yang sama.

Dalam laporan kasus di British Journal of Dermatology tentang *livedo reticularis* akibat amantadin, salah satu pasien juga menggunakan pergolide sebagai bagian dari terapi Parkinson, namun hasil investigasi menunjukkan tidak ada bukti bahwa pergolide adalah penyebab langsung; semua panel vaskular dan autoimun negatif, sehingga kasus diklasifikasikan sebagai *livedo reticularis* yang diinduksi oleh amantadin (Sladden *et al.* 2003). Selain itu, tinjauan modern menunjukkan bahwa agonis dopamin cenderung jarang menimbulkan reaksi alergi atau gangguan vaskular berat, dan bukti untuk *livedo reticularis* klasik pada terapi agonis dopamin sangat minim (Salari, *et al.*, 2024).

Implikasi dan Celah Penelitian

Keterbatasan bukti mengenai *livedo reticularis* yang disebabkan oleh obat antiparkinson selain amantadin menunjukkan perlunya surveilans dermatologis yang lebih luas. Karena hampir tidak ada laporan primer *livedo reticularis* pada agonis dopamin atau levodopa, maka penelitian lanjutan yang membandingkan insidensi *livedo reticularis* lintas golongan obat antiparkinson sangat diperlukan untuk memperkuat aspek kausalitas dan memahami mekanisme vaskular yang mendasarinya.

KESIMPULAN

Livedo reticularis merupakan manifestasi kulit yang sering dikaitkan dengan penggunaan amantadin pada pasien Parkinson, terutama pada populasi geriatri. Meskipun bukti yang ada sebagian besar berasal dari laporan kasus, pola temporal, reversibilitas lesi setelah penghentian obat, dan konsistensi temuan antar studi menunjukkan adanya hubungan yang kuat secara

klinis. Kondisi *livedo reticularis* bersifat jinak, reversibel, dan jarang menimbulkan gejala sistemik. Namun, pernyataan hubungan kausal harus tetap hati-hati karena bukti eksperimental dan epidemiologis masih terbatas. Deteksi dini, edukasi pasien, serta evaluasi manfaat dan risiko terapi merupakan aspek penting dalam memastikan keamanan penggunaan amantadin pada populasi lanjut usia. Penelitian lanjutan dengan metodologi prospektif dan sampel besar diperlukan untuk memperkuat pemahaman tentang mekanisme patofisiologi dan insidensi sebenarnya dari *livedo reticularis* akibat amantadin.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan puji syukur dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, berkat, dan penyertaan-Nya sehingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terselesaikan dengan baik. Ucapan terimakasih yang mendalam penulis sampaikan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, masukan, serta arahan yang sangat berharga selama proses penelitian hingga penyusunan naskah publikasi ini. Penulis juga menyampaikan penghargaan dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua dan saudara tercinta atas doa, dukungan moral, dan semangat yang tiada henti.

DAFTAR PUSTAKA

- Chang, C. (2023). *Amantadine*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/>
- Criado, P. R., Alavi, A., & Kirsner, R. S. (2016). *Livedo reticularis and livedo racemosa: Clinicopathologic correlation and histopathologic features*. *American Journal of Clinical Dermatology*, 17(6), 647–660. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0218-5>
- Gibbs, R. S., Karlan, B. Y., Haney, A. F., & Nygaard, I. E. (2005). *Danforth's obstetrics and gynecology* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Helmandollar, A., Chappell, P., & Kauffman, C. L. (2005). *Amantadine-induced livedo reticularis: A case report and review of the literature*. *Cutis*, 75(1), 51–54.
- Inzelberg, R., & Bonuccelli, U. (2018). *Skin disorders associated with Parkinson's disease*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 47, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.018>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). *Parkinson's disease*. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kraemer, M., Linden, D., & Berlitz, P. (2005). *The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis*. *Journal of Neurology*, 252(10), 1155–1166. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0814-6>
- Oertel, W., & Schulz, J. B. (2016). *Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists*. *Journal of Neurochemistry*, 139(S1), 325–337. <https://doi.org/10.1111/jnc.13750>
- Quaresma, M. V., Gomes-Dias, A. C., Serruya, A., Vendramini, D. L., Braga, L., & Buçard-Mota, A. (2015). *Amantadine-induced livedo reticularis: A case report*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 90(5), 745–747. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153330>
- Salari, M., et al. (2024). *Cutaneous adverse reactions associated with medications for movement disorders: A narrative review*. *Iranian Journal of Dermato-Pharmacology*, 9(2), 45–55.
- Sajjan, V. V., Lunge, S., Swamy, M. B., & Pandit, A. M. (2015). *Livedo reticularis: A review of the literature*. *Indian Dermatology Online Journal*, 6(5), 315–321. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.164473>

- Skorvanek, M., & Bhatia, K. P. (2017). *The skin and Parkinson's disease: Review of clinical, diagnostic, and therapeutic issues. Movement Disorders Clinical Practice*, 4(1), 21–31. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12405>
- Sladden, M. J. (2003). *Livedo reticularis: A review of the literature. Australasian Journal of Dermatology*, 44(3), 179–185. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2003.00675.x>
- Vaughan, C. J. (2021). *Drug-induced vasculitis and livedo: Pathogenesis and management. British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 1070–1082. <https://doi.org/10.1111/bcp.14558>
- Vollum, R. L., Cox, N. H., & Ebling, F. J. G. (1971). *Livedo reticularis associated with amantadine therapy. British Journal of Dermatology*, 85(4), 341–346. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1971.tb06450.x>