



ANTI-PARKINSON

Fathiyah Safithri

Laboratorium Farmakologi FK-UMM

2021



Pendahuluan



- Th 1817 → Dr. James Parkinson mempublikasikan kasus pasien yang mengalami “shaking palsy” (shake = gemetar, palsy = kelumpuhan) → Sejak saat itu muncul istilah Parkinsonism → menggambarkan gejala klinik yang ditandai dg : gemetar, kekakuan, bradikinesia, dan instabilitas postural.

Klasifikasi Parkinsonism

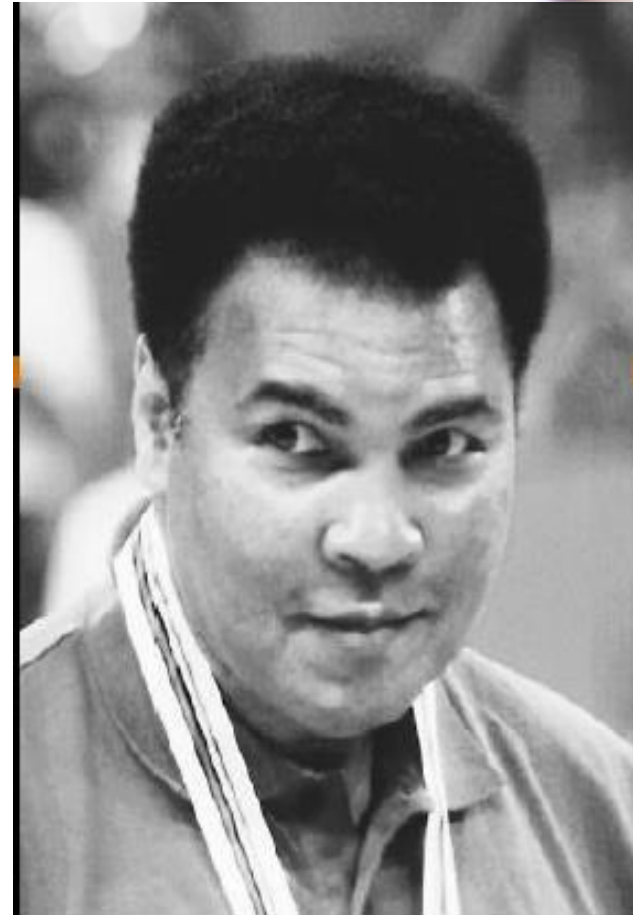


- Primer (idiopatik) : Penyakit Parkinson
- Sekunder (simptomatik)
 - Drug induced
 - Infeksi
 - Metabolik
 - Struktural (tumor otak, hidrosefalus, trauma)
 - Toksin (CO, CS₂, CN, Mg, MPTP)
 - Vaskular (multiinfark)



Penyakit Parkinson (PD)

- Penyakit gangguan syaraf kronis dan progresif yang ditandai dengan gemetar, kekakuan (rigiditas), berkurangnya kecepatan (akinesia) gerakan, dan ekspresi wajah kosong seperti topeng dg salivasi berlebihan.
- Kejadian meningkat dengan meningkatnya usia (angka harapan hidup) → Onsetnya terjadi pada sekitar usia 60 th



Mr. Muhammad Ali

Gejala dan tanda



Tanda utama :

tremor → pada saat istirahat, tingkat keparahan relatif stabil

kekakuan → gerakan putar siku dan pergelangan tangan berkurang, ekspresi wajah kaku

melemahnya gerakan → akinesia atau bradikinesia → langkah pendek pendek, lambaian tangan berkurang

ketidakseimbangan tubuh → sering jatuh

Tanda

non-motorik :

inkontinensia

dementia

depresi

dysphagia

gangguan tidur

konstipasi

berkeringat,

dll.

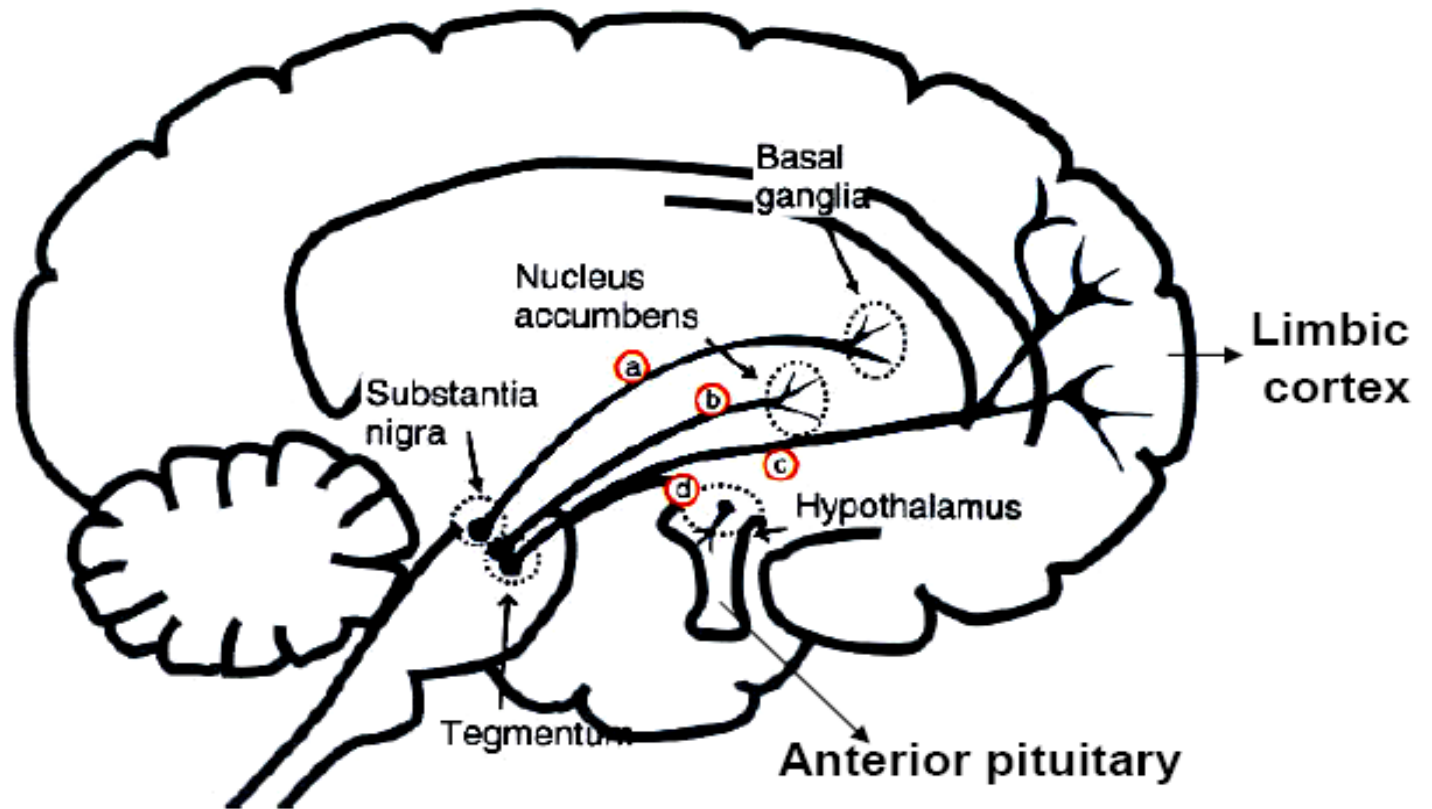


Patofisiologi

- Abnormalitas patologis yang utama: degenerasi sel dengan hilangnya neuron dopaminergik yang terpigmentasi di pars compacta substansia nigra di otak dan ketidakseimbangan sirkuit motor ekstrapiramidal (pengatur gerakan di otak).
- Pd orang normal : berkurangnya dopamin 5% per dekade
- Pd penderita Parkinson → 45% selama dekade pertama setelah diagnosis
- Biasanya gejala baru muncul ketika dopamin di striatal sudah berkurang sampai 80%



Dopamine Pathway



a = nigrostriatal pathway

b = mesolimbic pathway: Increase in dopamine causes positive symptoms of schizophrenia

c = mesocortical pathway: Deficit in dopamine causes negative and cognitive symptoms of schizophrenia

d = tuberoinfundibular pathway

Jalur Dopaminergic Di SSP



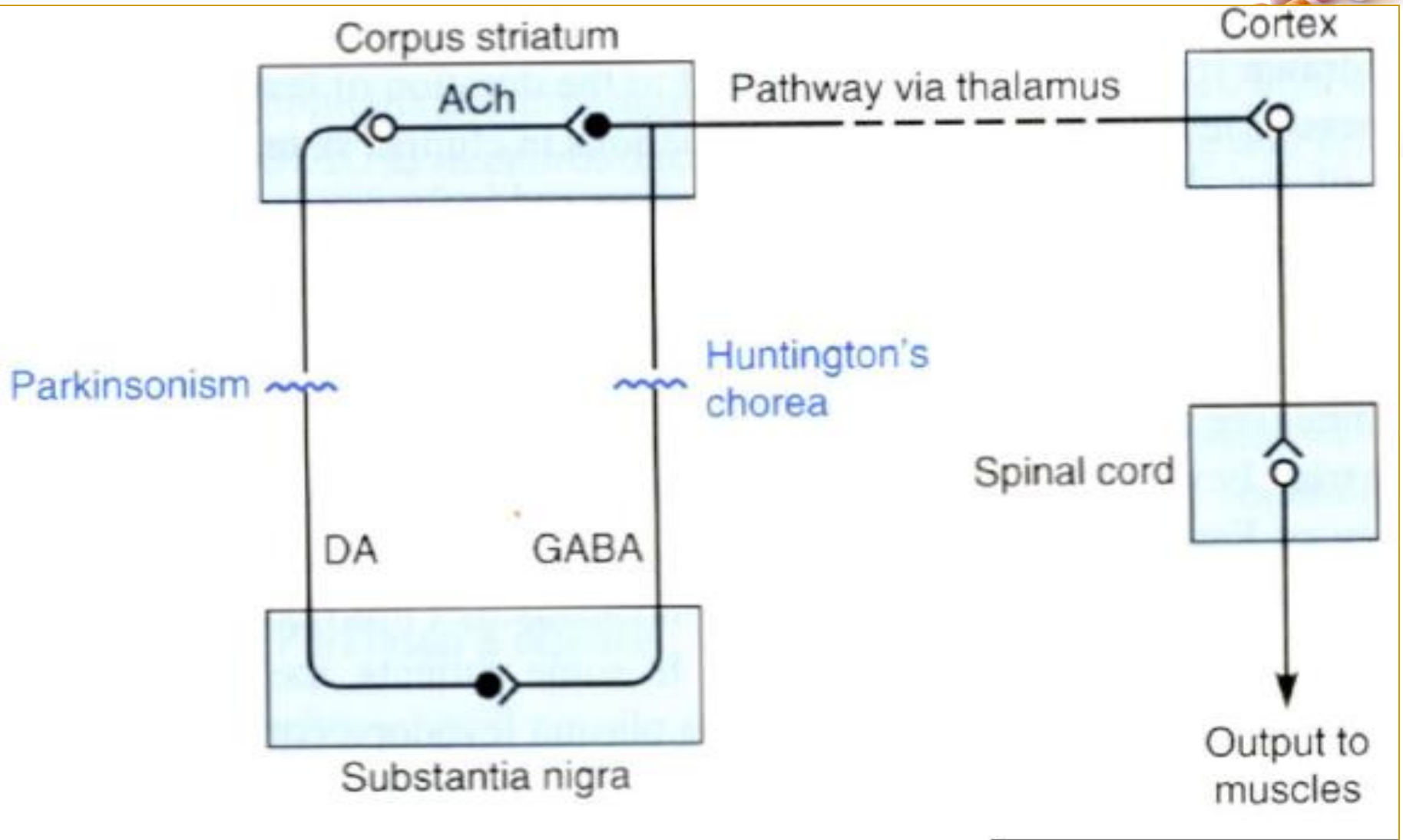
- ✓ **Mesolimbic : VTA (mid brain) → limbic system**
Aktifitas DA meningkat → positive symptom Schizophrenia
- ✓ **Mesocortical: VTA → prefrontal cortex :**
Aktifitas DA turun → negative symptom Schizophrenia
- ✓ **Nigrostriatal : s.nigra (mid brain) → corpus striatum (extrapyramidal tract): pengendalian motorik.**
Aktifitas DA turun → Extra Pyramidal Syndrome
- ✓ **Tuberoinfundibular : Hypothalamus → Hypophyse**
Aktifitas DA naik → menghambat sekresi Prolactin
- ✓ **Area prostrema : Chemotrigger Zone (CTZ)**
Aktifitas DA naik → Emesis





- Hilangnya neuron dopaminergik di subnigra menyebabkan turunnya dopamin di striatal → kontrol motorik terganggu → kekakuan & bradikinesia
- Degenerasi saraf dopamin pada nigrostriatal menyebabkan peningkatan aktivitas kolinergik striatal → efek tremor





Dopamine from Substantia Nigra decreases release of acetylcholine from striatum → **Dopamin di corpus striatum meregulasi aktivitas kolinergik**
Degenerasi dopamin di striatal → aktivitas kolinergik meningkat

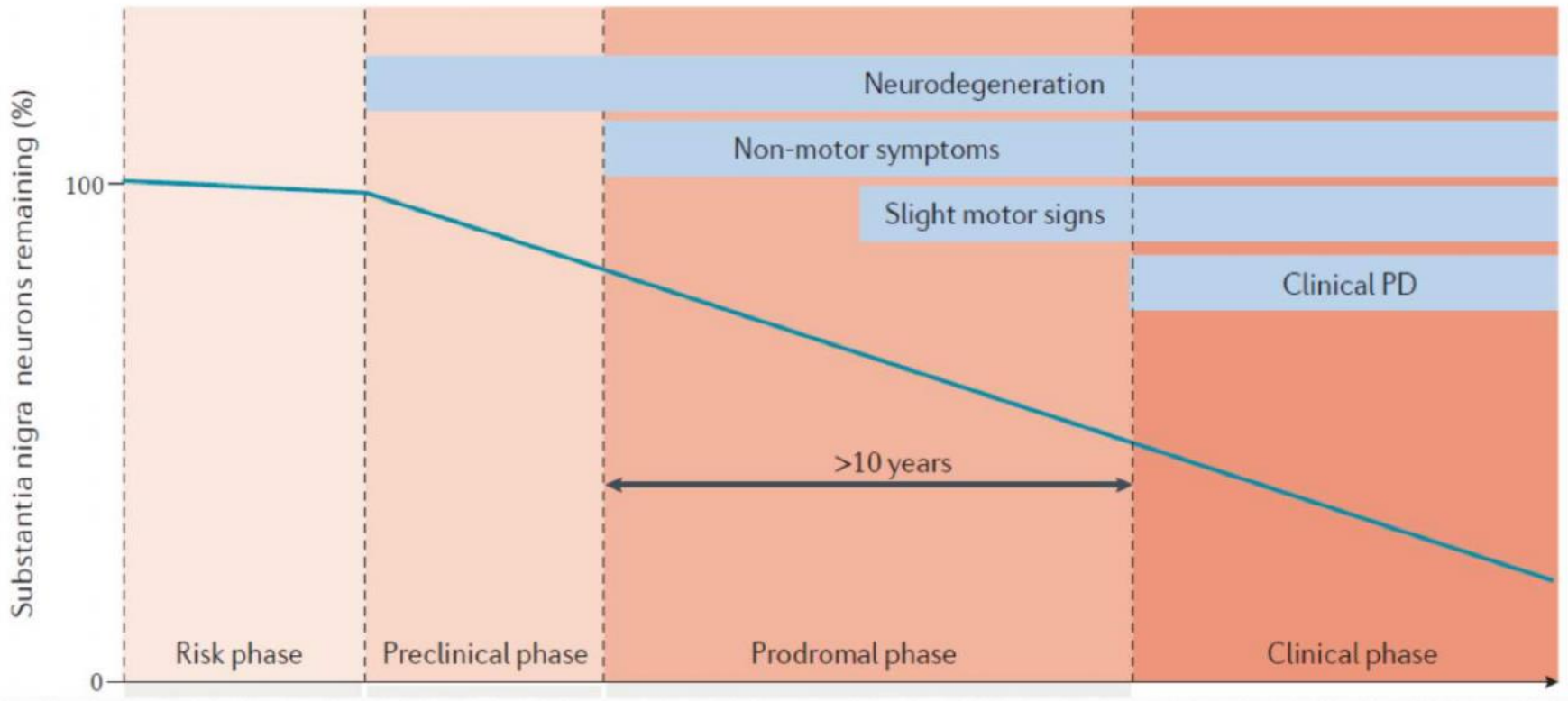




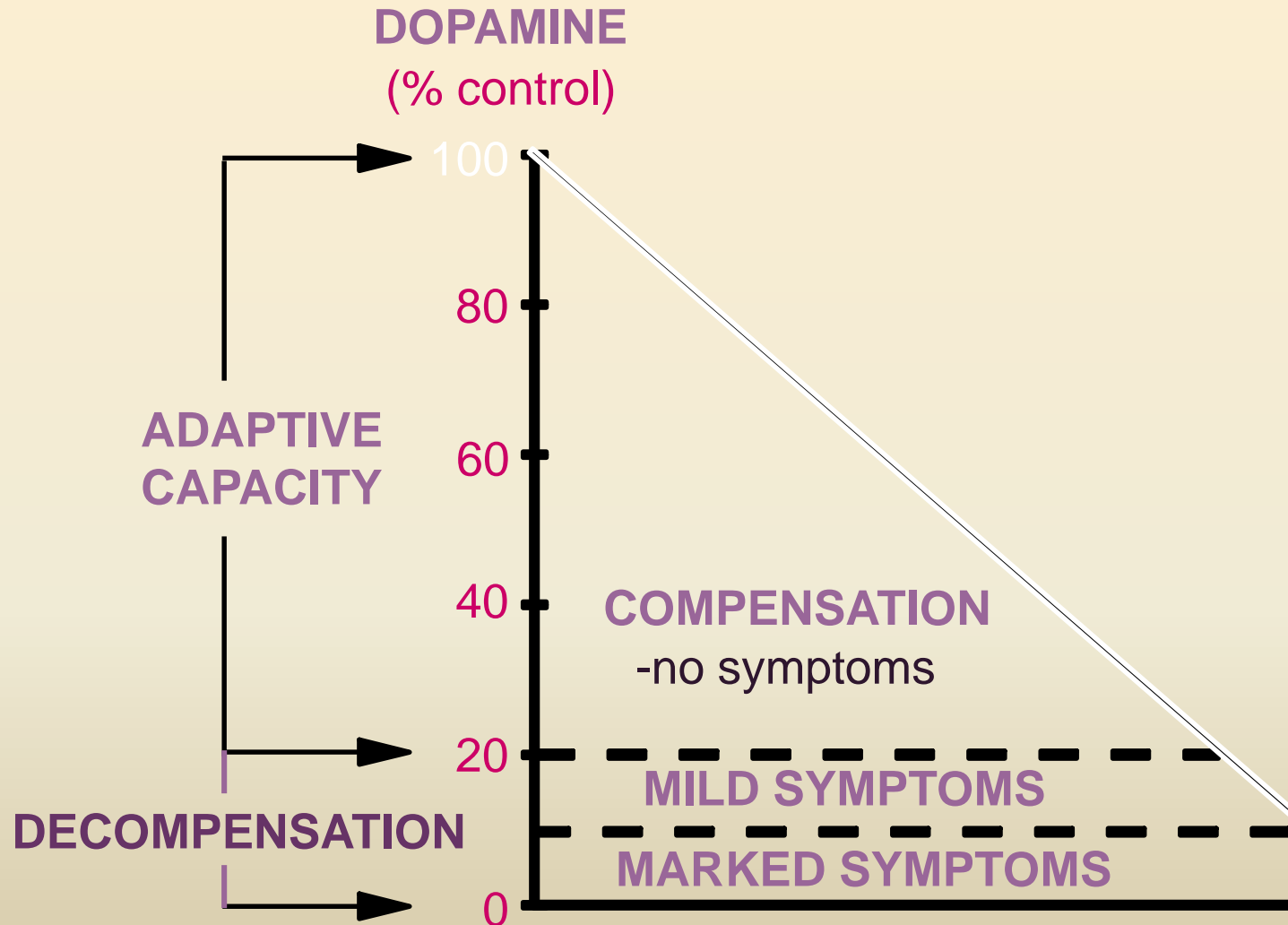
20.2 CLASSIC SYMPTOMS OF LATE-STAGE PARKINSON'S DISEASE, including a stooped and rigid posture, shuffling gait, tremor, a masklike facial appearance, and "pill rolling" (*inset*). (After Markey, 1986.)

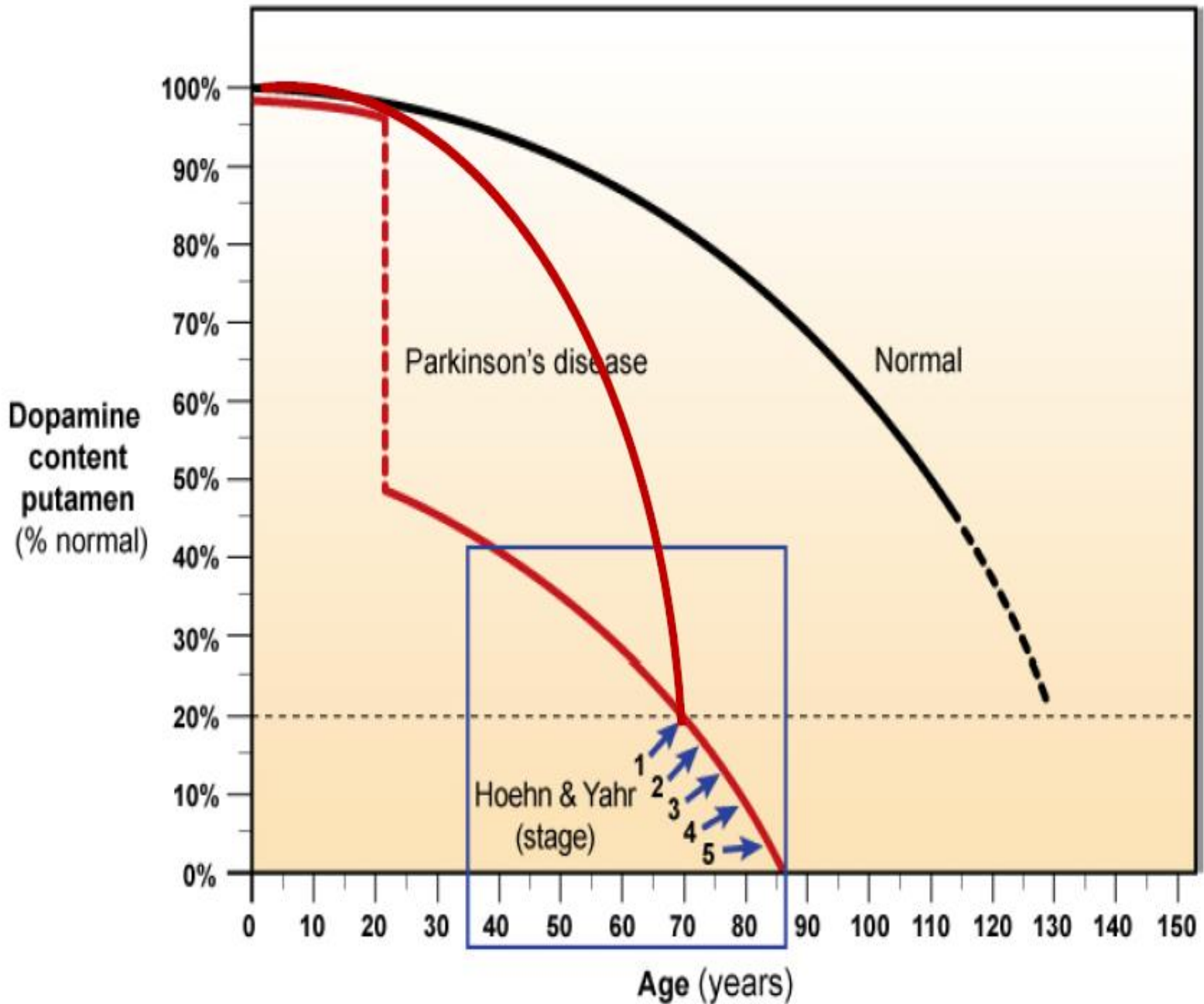
- PD awal dibagi menjadi tiga tahap:
 - **PD praklinis** : proses neurodegeneratif dimulai, tanpa gejala atau tanda-tanda penyakit yang jelas.
 - **PD prodromal** : gejala dan tanda-tanda penyakit ini hadir, tetapi tidak cukup untuk mendefinisikan gambaran klinis lengkap PD.
 - **PD klinis** : diagnosis PD tercapai, berdasarkan adanya tanda motorik klasik (kriteria MDS-PD).

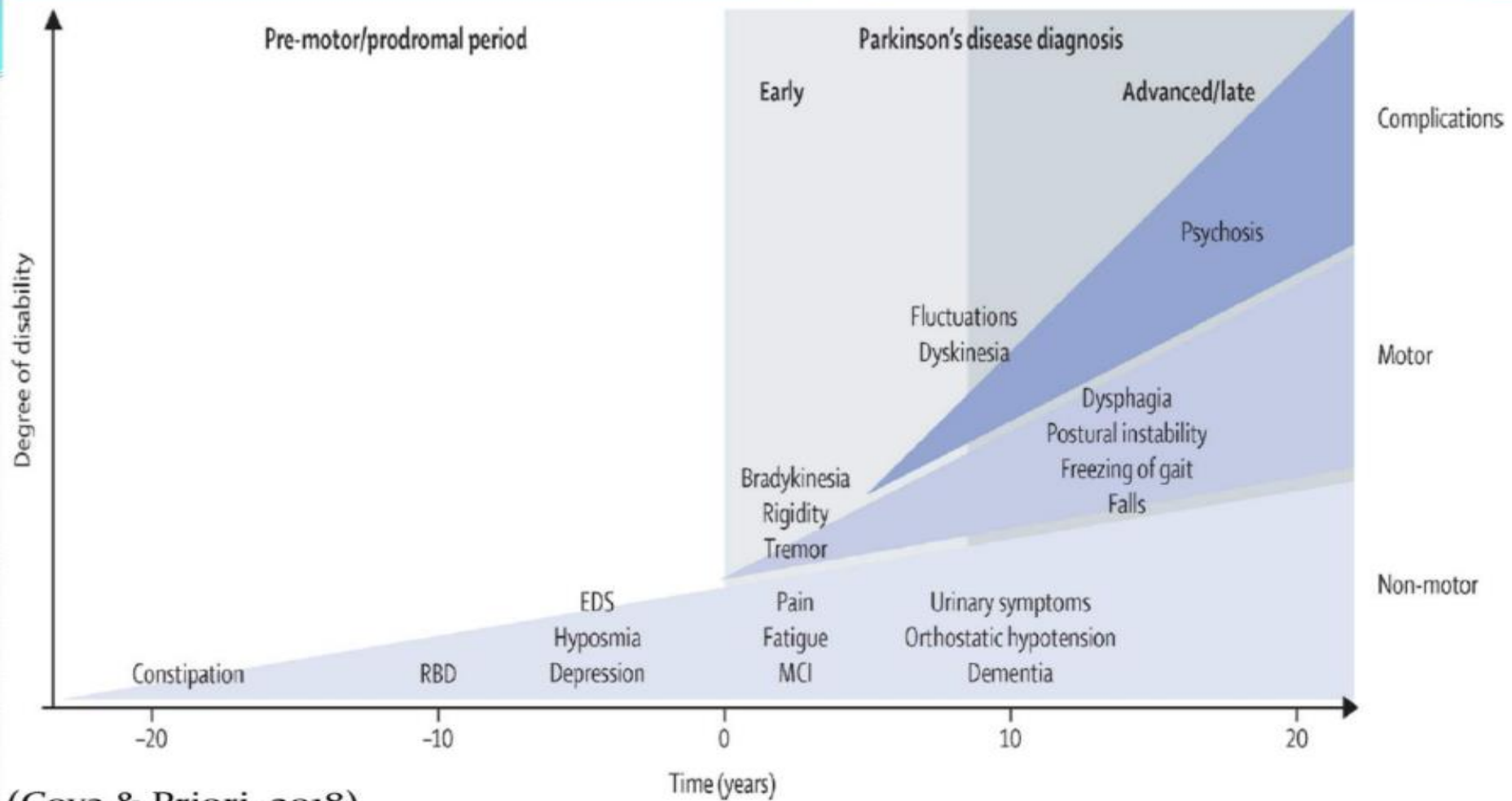




STAGES OF PARKINSON'S DISEASE









DRUG INDUCED PARKINSONISM

- ❖ Iatrogenic- induced by antipsychotic drugs.
 - Butyrophenone dan Phenothiazine → antagonist reseptor D2
 - Reserpine dosis tinggi → deplesi Dopamine



Tujuan terapi

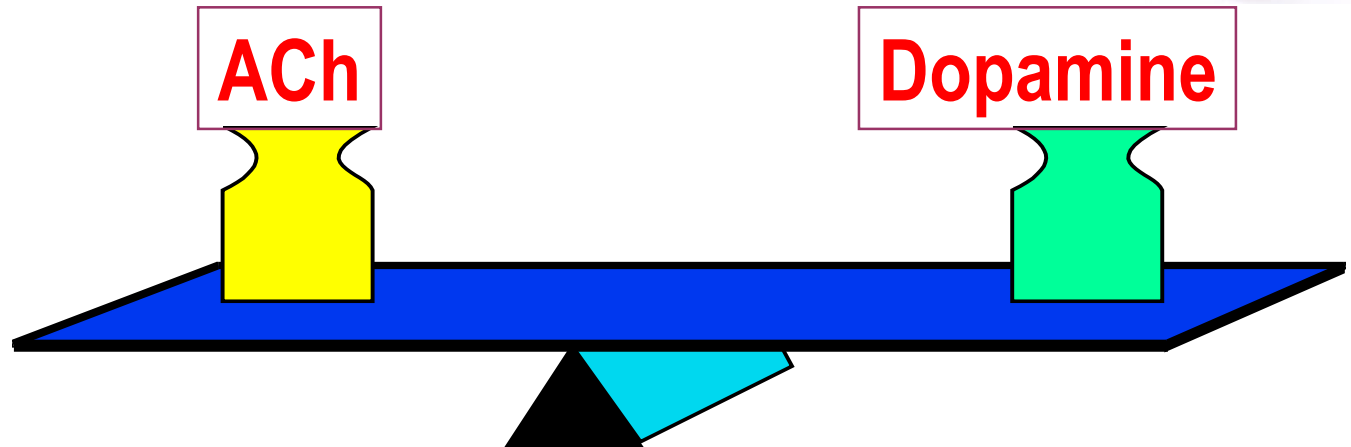
- Meminimalkan kecacatan (disability) dan efek samping, serta meningkatkan kualitas hidup semaksimal mungkin

Strategi terapi

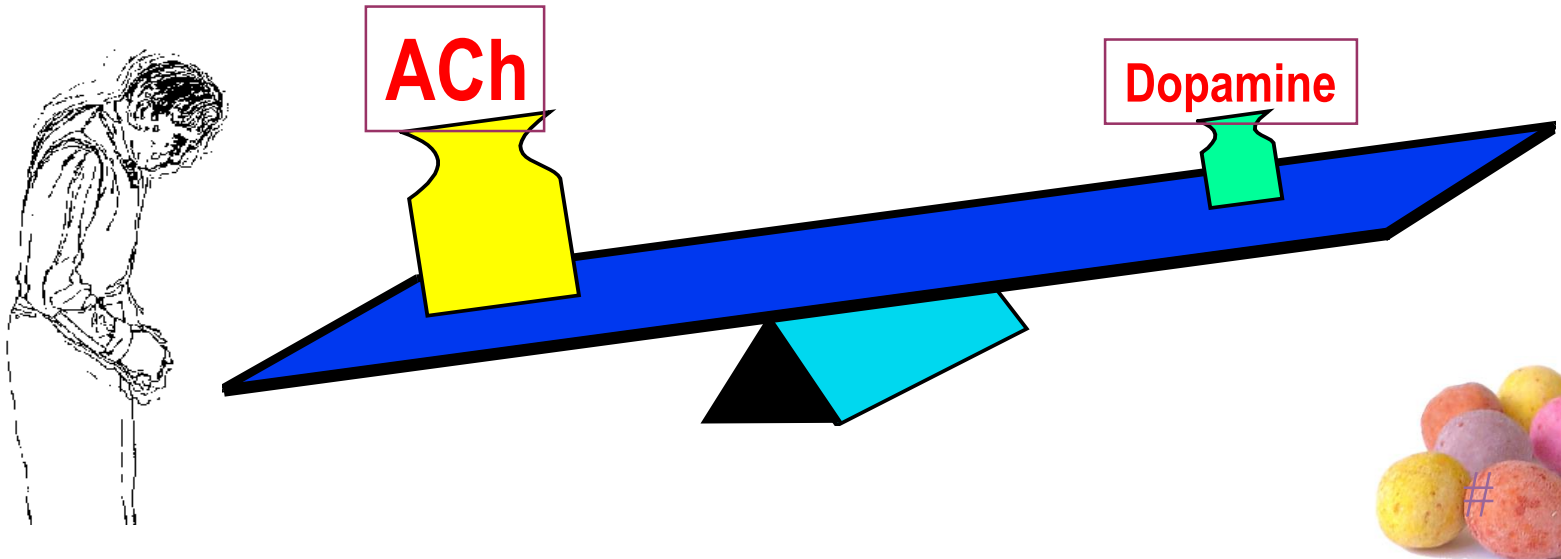
- **Non-farmakologi :**
 - Latihan
 - Edukasi
 - Nutrisi
 - Pembedahan
- **Farmakologi :**
 - Meningkatkan kadar dopamin endogen
 - Mengaktifkan reseptor dopamin dengan agonis dopamine
 - Menekan aktivitas kolinergik dgn obat antikolinergik
 - Melindungi neuron



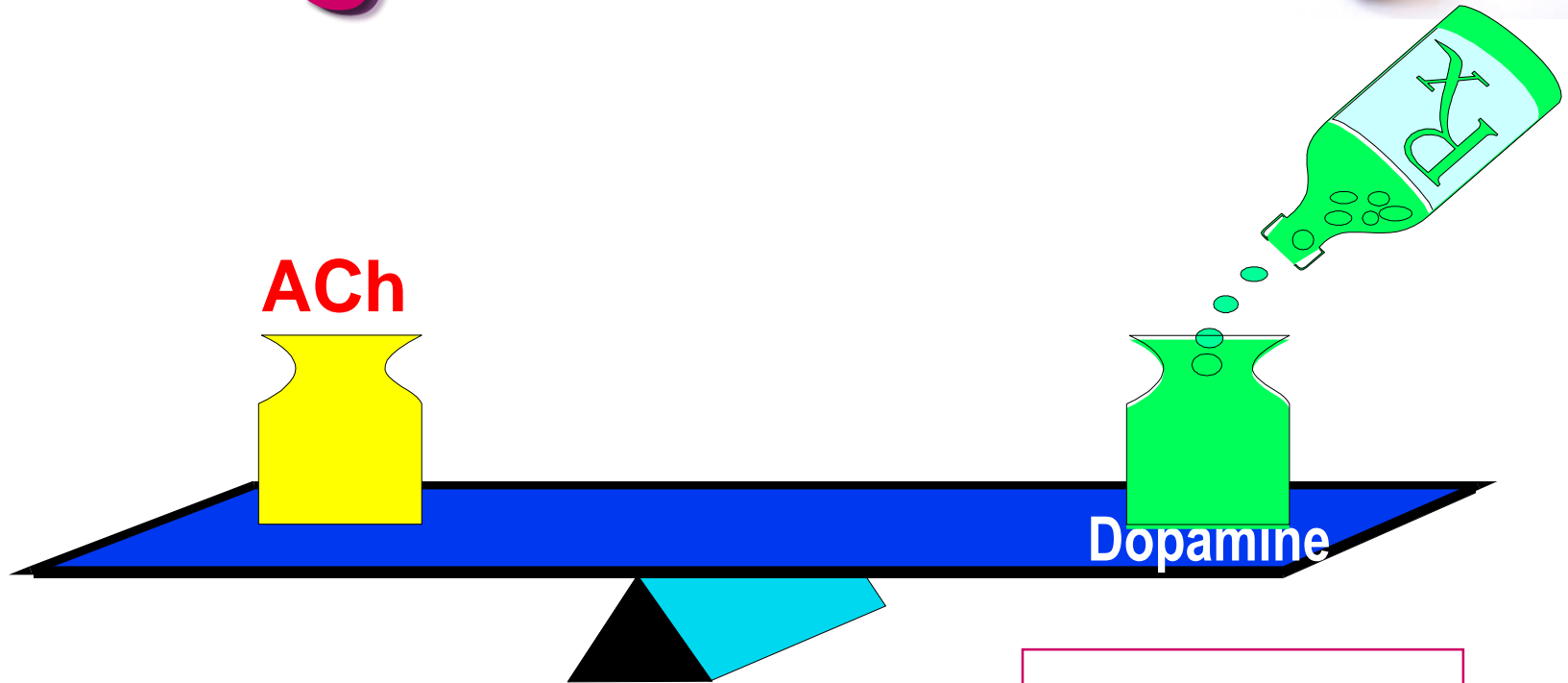
Normal subjects



Parkinson's disease



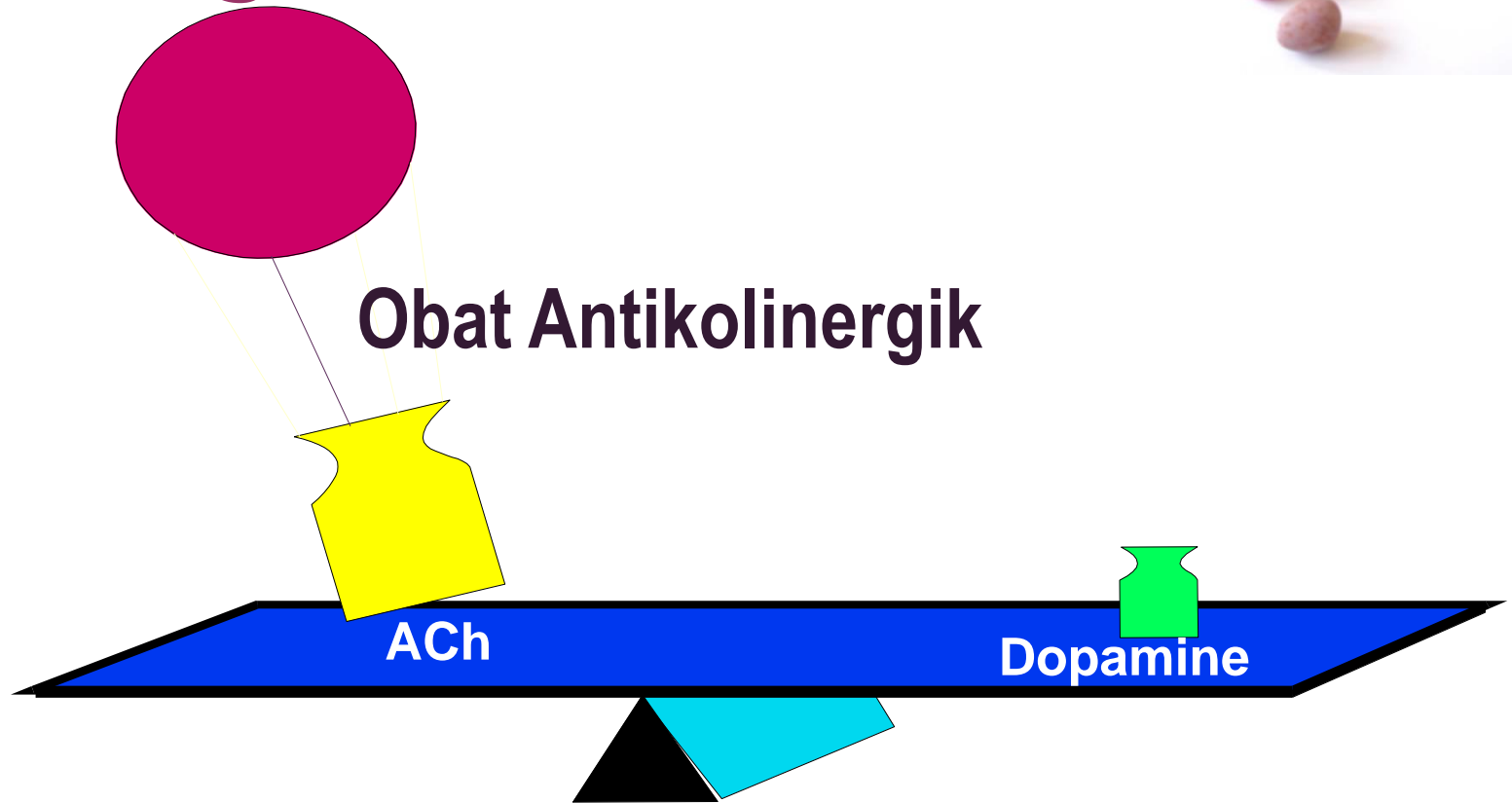
Pengobatan



Levodopa
Amantidine
Bromocriptine
Deprenyl

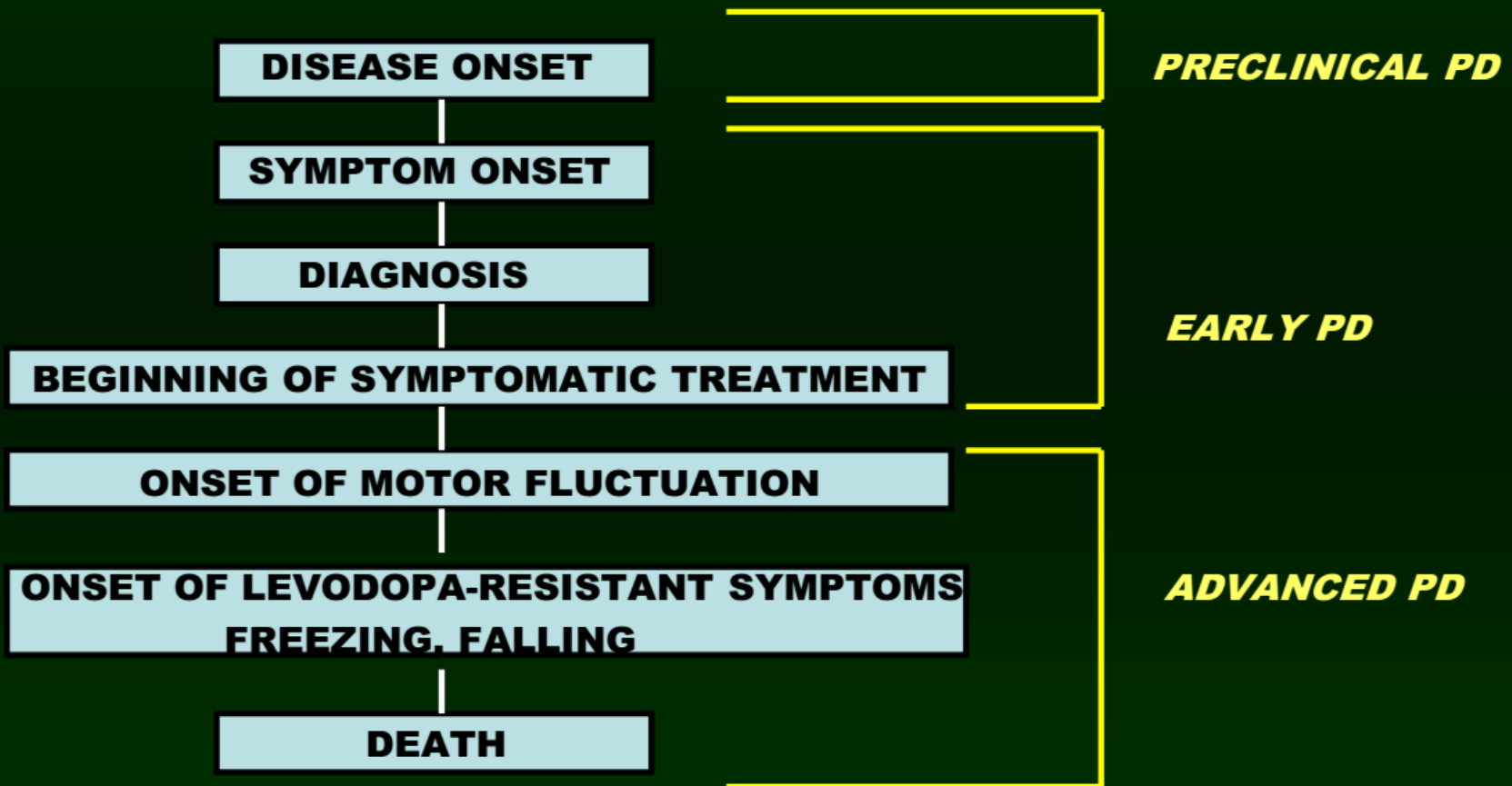


Pengobatan



TERAPI BERKESINAMBUNGAN, DAPAT DI “BEDA” KAN:

- PENGOBATAN PADA PENYAKIT DINI (*EARLY*)
- PENGOBATAN PADA KEADAAN LANJUT (*ADVANCED*)



Drugs used to treat Parkinson's Disease

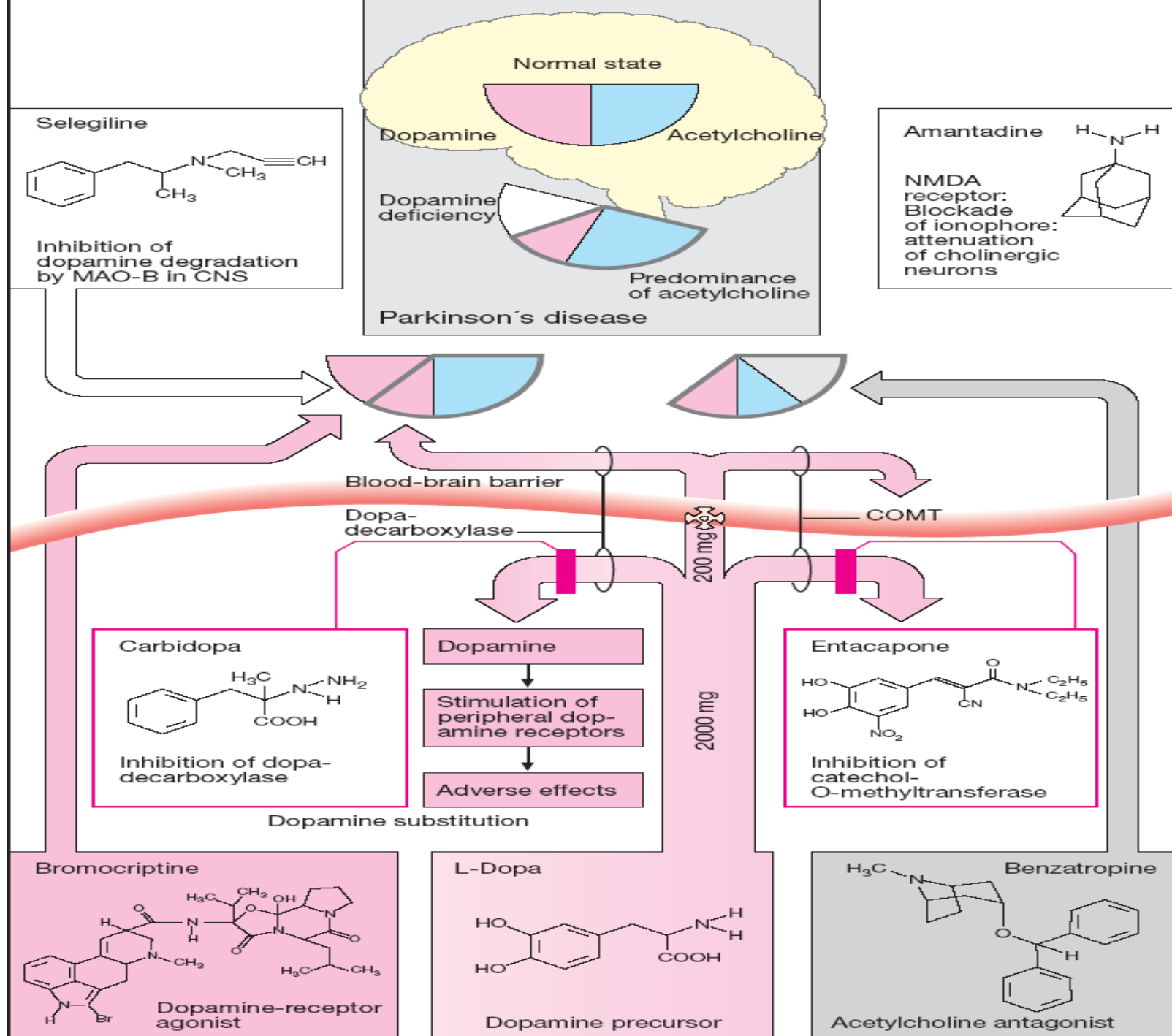


Class	Drug	Dose Range (mg/day po)
Anticholinergics		
Antihistamines	Diphenhydramine	25-200
	Orphenadrine	50-200
Antidepressants	Amitriptyline	10-150
	Doxepin	10-150
	Imipramine	10-150
	Nortriptyline	10-150
Miscellaneous	Benztropine	0.5-6
	Biperiden	2-6
	Ethopropazine	40-400
	Procyclidine	5-40
	Trihexyphenidyl	2-15
Dopaminergic		
Dopamine precursor (with decarboxylase inhibitor)	Carbidopa/levodopa	75/300-250/2500
Dopamine agonists	Bromocriptine	5-60
	Pergolide	0.1-7
MAO-B inhibitor	Selegiline	5-10
Mechanism of action unknown	Amantadine	100-300

MAO-B = monoamine oxidase type B.

Based on McDowell FA, Cedarbaum JM: "The extrapyramidal system and disorders of movement," in *Clinical Neurology* [looseleaf publication], edited by RJ Joynt. Philadelphia, JB Lippincott Company.





FARMAKODINAMIK OBAT



▪ Meningkatkan kadar dopamin endogen

- **L-Dopa** (prekursor Dopa (DOC) ± **Carbidopa, Benserazid** (inhibitor metabolisme perifer oleh dopa dekarboksilase)
- **Entacapon, tolcapon** → hambat degradasi Dopamin oleh Cathecol O-metiltransferase (COMT)
- **Selegilin, Rasagiline** → menghambat degradasi Dopamin (tdk pd NE/5HT) oleh MAO B
- **Amantadin** → me↑ sintesis dan pelepasan dopamin, menghambat re-uptake dopamine, NMDA receptor antagonis
- **Amfetamin** → me↑ pelepasan dopamin

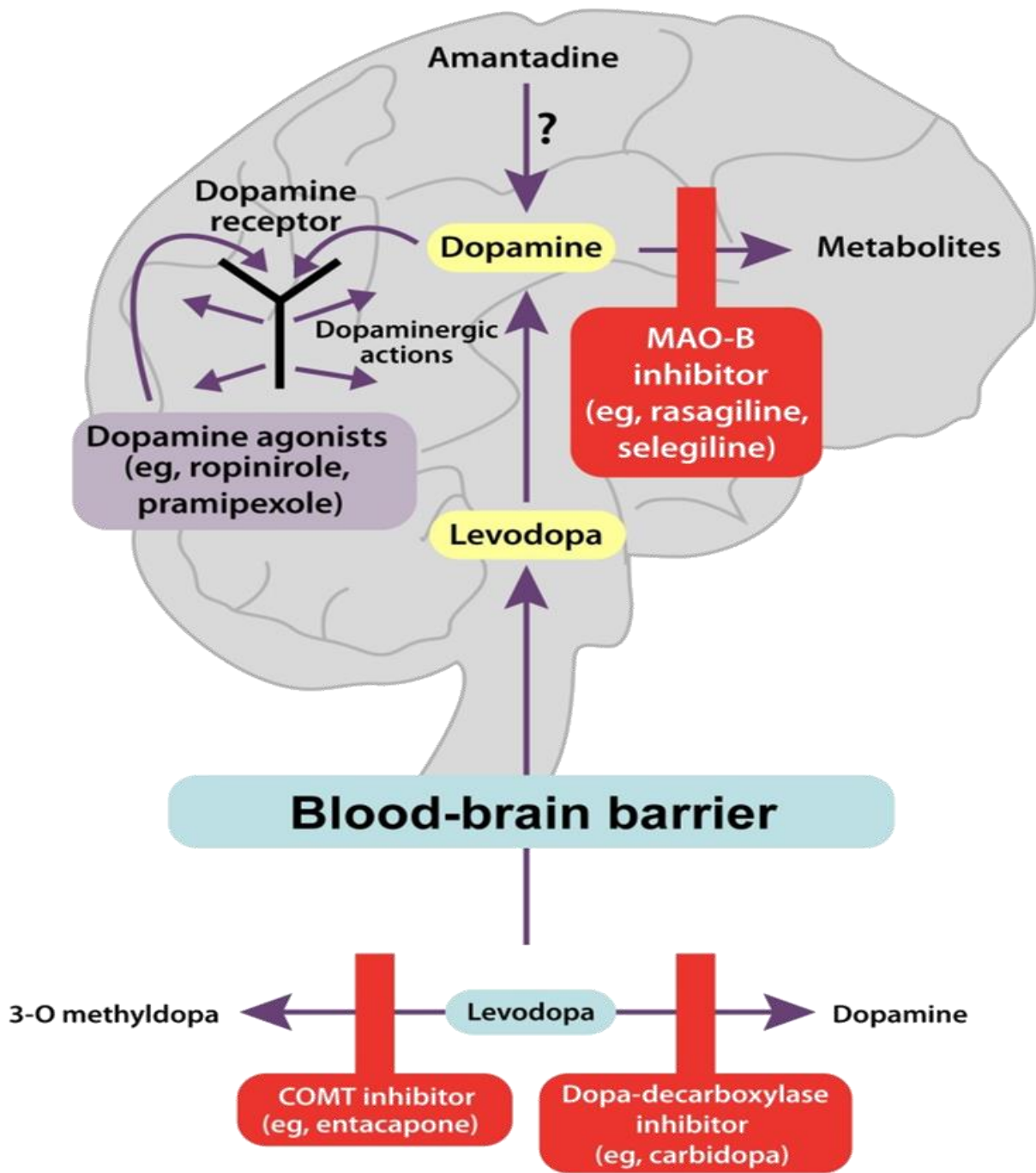
▪ Mengaktifkan reseptor dopamin dengan agonis

- **Bromokriptin, lisurid** → agonis D₂
- **Pramipeksol, ropinirol** → agonis D₂ dan D₃
- **Pergolid, apomorfin** → agonis D₁ dan D₂

▪ Menekan aktivitas kolinergik dgn obat antikolinergik

- **Benzotropin, triheksifenidil**





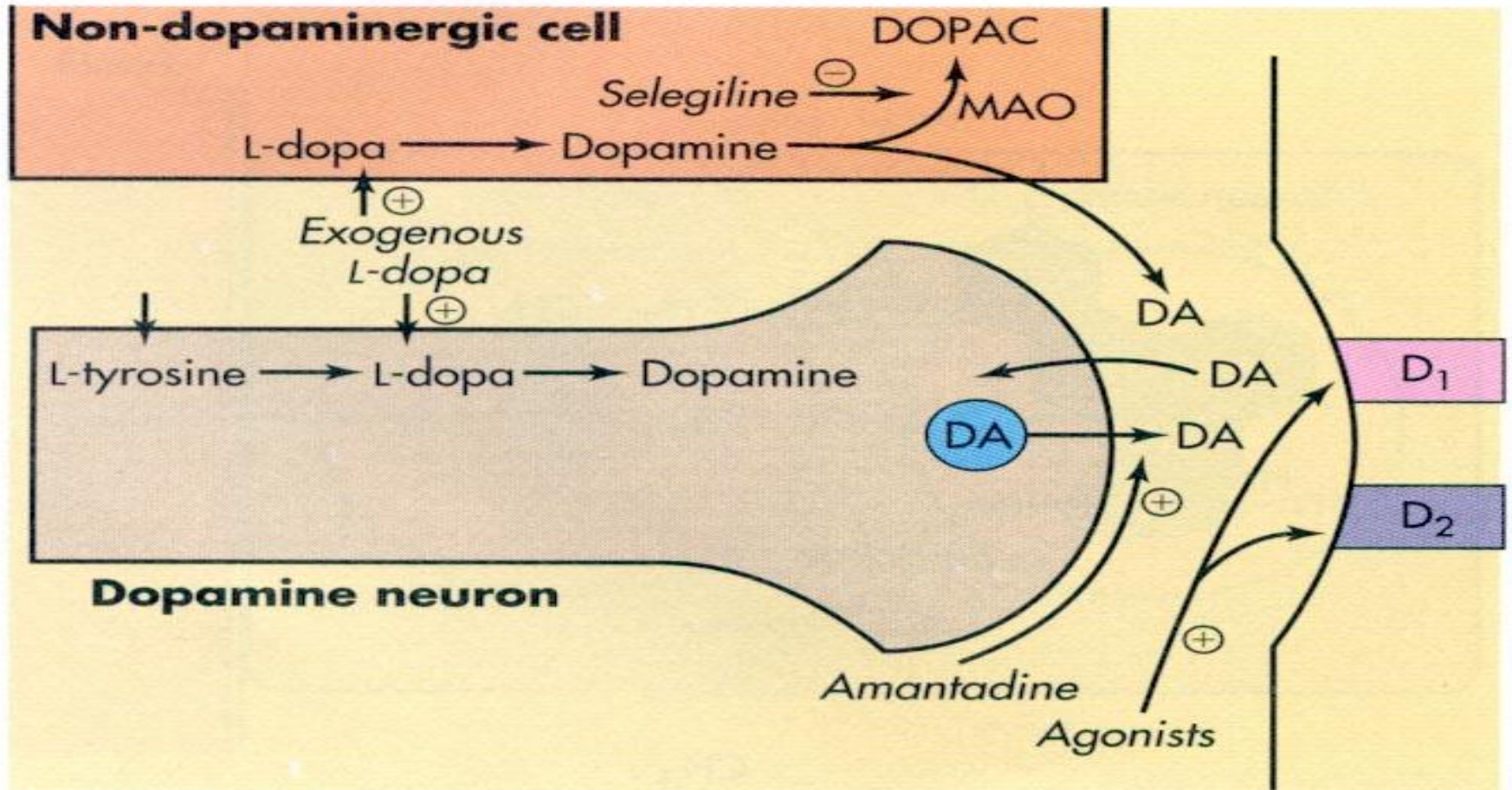
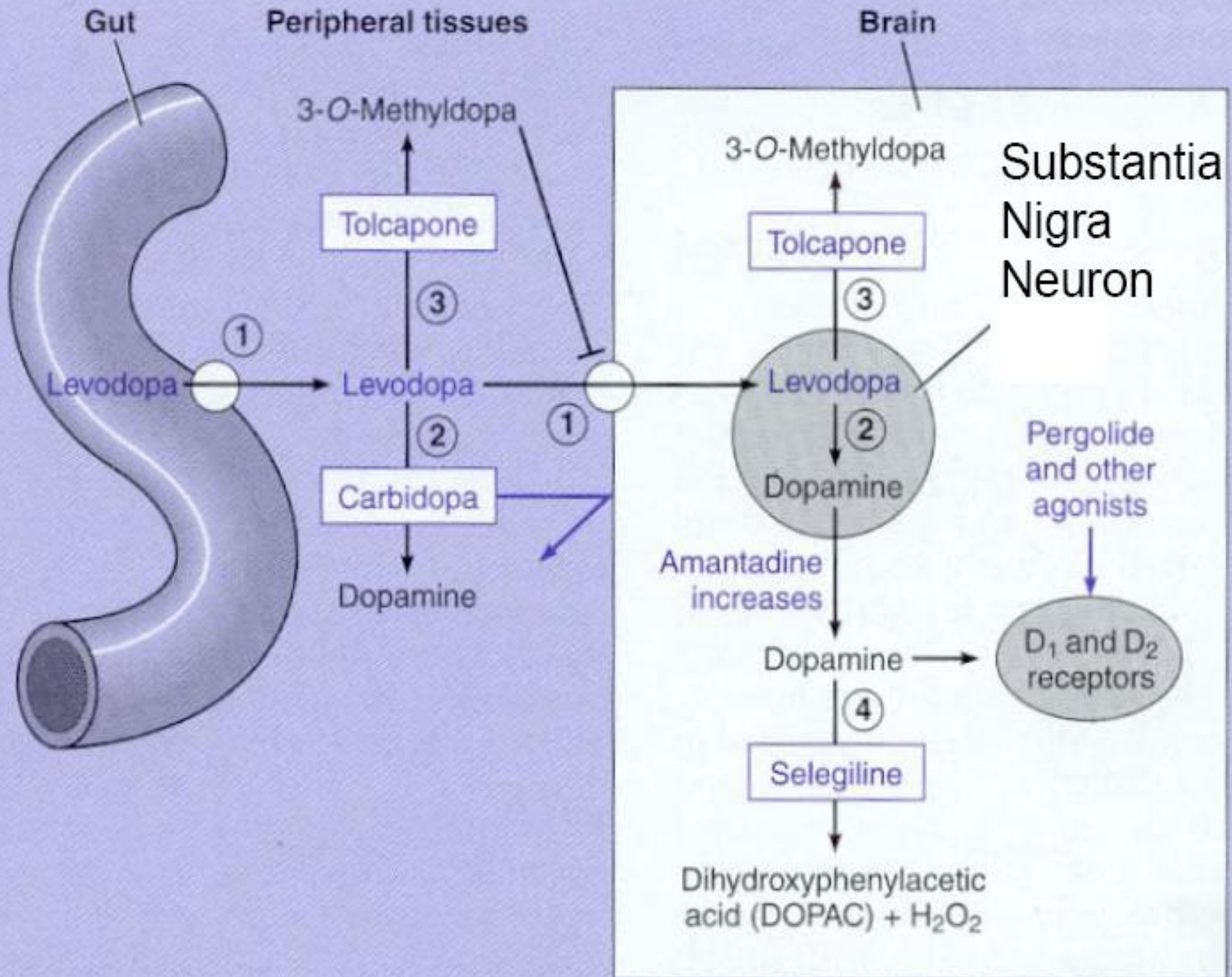


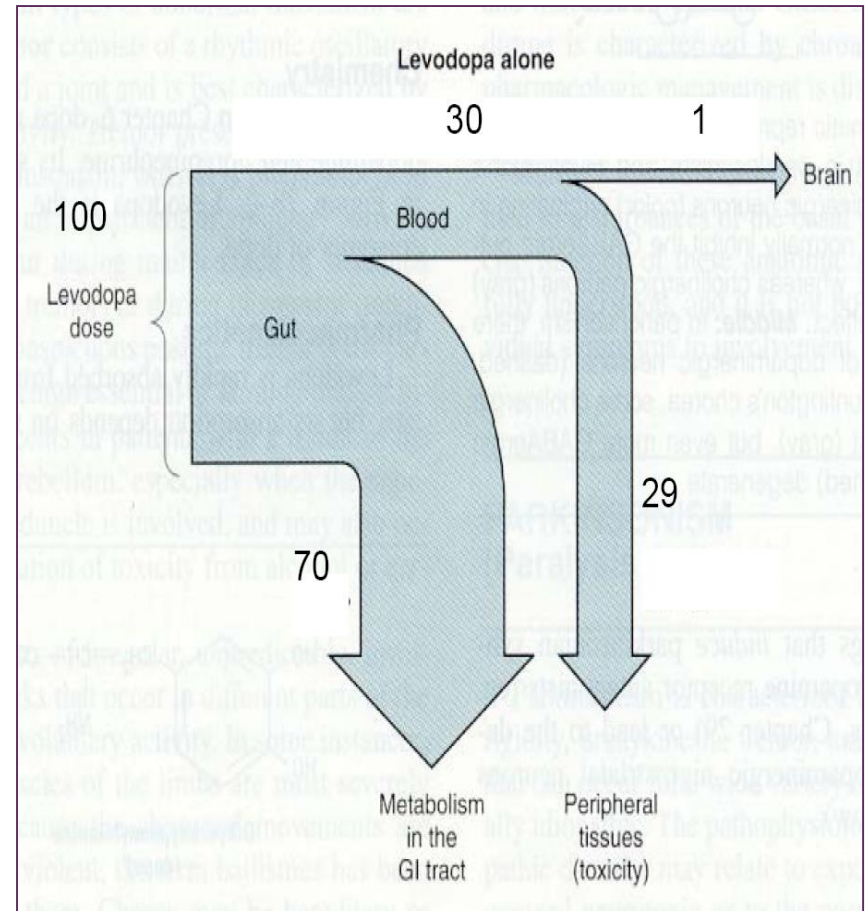
FIGURE 29-4 Sites of action of antiparkinsonian agents to facilitate dopaminergic function. L-Dopa enhances the synthesis and ultimately the release of dopamine (DA). Amantadine facilitates the release of dopamine. Dopamine agonists directly activate dopamine receptors (D₁ and D₂) on the postsynaptic cell. Selegiline inhibits the metabolism of dopamine in non-dopaminergic neurons or glia, or both.



L-DOPA



- Dopamin & tirosin tdk dpt dipakai sbg anti Parkinson
- Dopamine tdk menembus BBB
- Sejml besar tyrosine me↓ aktivitas Tyrosine Hydroxylase dlm mengubah tirosin menj dopamin
- L-DOPA=Biosintetik prekursor dopamin
- L-DOPA dpt menembus BBB
- Mengalami ekstensif first pass effect di jar perifer oleh COMT dan MAO sblm mencapai SSP
- L-DOPA ditangkap neuron dopaminergik di subst nigra, diubah menj dopamin dg bantuan LAAD (L-Amino Acid Decarboxilase)



L Dopa- Pharmacokinetics



- L Dopa is readily absorbed from GI Tract
- Large amount of L Dopa has to be given due to *First Pass Effect*, metabolized by dopa decarboxylase in liver and periphery to dopamine ~1% actually cross Blood Brain Barrier enters CNS
- Secreted in urine unchanged or conjugated with glucoronyl sulfate
- Most of L Dopa converted in periphery to NE and EPI



Effects of L Dopa

- Bradykinesia ↓ ↓ and Rigidity ↓ ↓, Tremor ↓ (dg Tx lanjutan)
- Postural Instability & Shuffling (-)
- Mood ↑ & Sense of Well Being ↑
- Me ↓ hormon prolaktin
- Cardiac Stimulation ↑ (tachycardia, cardiac arrhythmias and hypertension) → (hati2 lansia) → beta blocker
- Stimulation CTZ → Nausea, Vomiting, and Anorexia → Low Doses and gradually increase dose
- activation of Peptic Ulcer → Give Drug with some food
- Toleransi dlm bbrp minggu
- Long term : induce Psychosis, Confusion, Hallucination, Anxiety, Delusion, on-off phenomenon (wearing off), dyskinesia



Wearing off



- Wearing off= rekurensi gejala motorik dan non motorik sebelum masa kerja Levodopa berakhir (paling sedikit 4 jam), hal ini berkaitan dengan berkurangnya kapasitas penyimpanan dopamine.
- Diatasi dg :
 - menyesuaikan dosis levodopa dengan pemberian (frekuensi) yang lebih sering, misalnya 4 – 6 kali/hari,
 - mengganti standar levodopa ke formula lepas lambat,
 - penambahan penghambat COMT atau MAO, agonis dopamin, serta
 - Prioritas pemberian amantadin atau antikolinergik untuk pasien usia muda



Diskinesia



- Diskinesia adalah gerakan involunter yang menggeliat-geliat dan meliuk-liuk (memilinmilin), atau bisa juga berupa distonia atau mioklonus.
- krn pemakaian dopamine jangka panjang dan perangsangan reseptor dopamin yang tidak fisiologis, oleh karena pemberian terapi dopamin yang pulsatil.
- Dengan bertambahnya denervasi, reseptor dopamin akan mengalami supersensitivitas.
- diskinesia timbul akibat tingginya kadar levodopa dalam plasma



Drug Interactions with L Dopa



- **co-administered with Carbidopa** → antagonistic to Peripheral L Dopa Decarboxylation → metabolism of L Dopa in GI Tract & Peripheral Tissues ↓ → L Dopa ↑ into CNS → L Dopa dose ↓
- Carbidopa Doesn't Cross BBB → not influence converted L dopa to dopamin in CNS
- **Antipsychotic Drugs** - Block Dopamine Receptor
- **Reserpine** - Depletes Dopamine Storage
- **Anticholinergics** - Used Synergistically with L Dopa as an Antiparkinson Agent, but Anticholinergics Act to decrease L Dopa absorption since Anticholinergics have an effect on gastric emptying time which delays absorption L Dopa in GIT



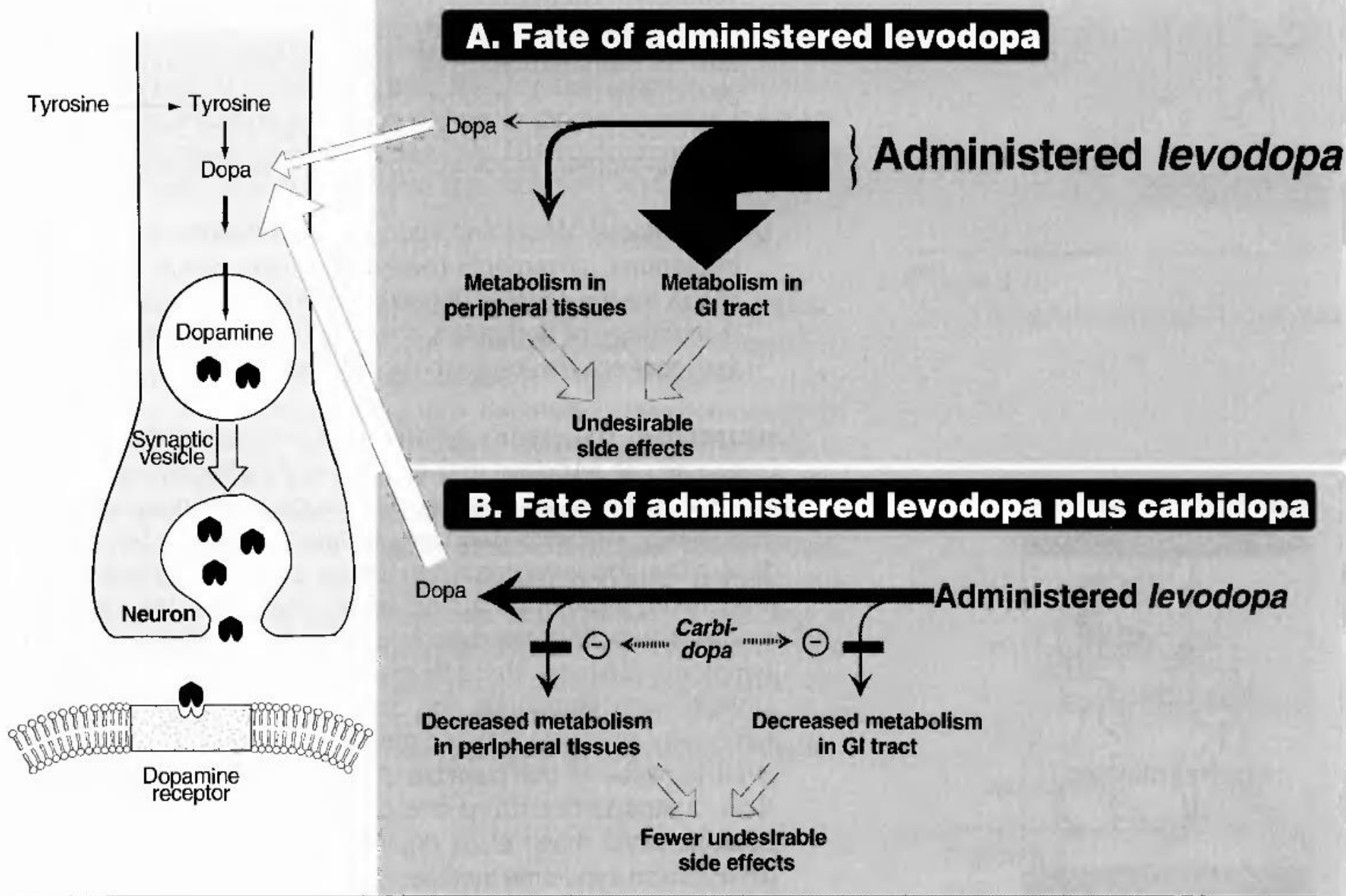
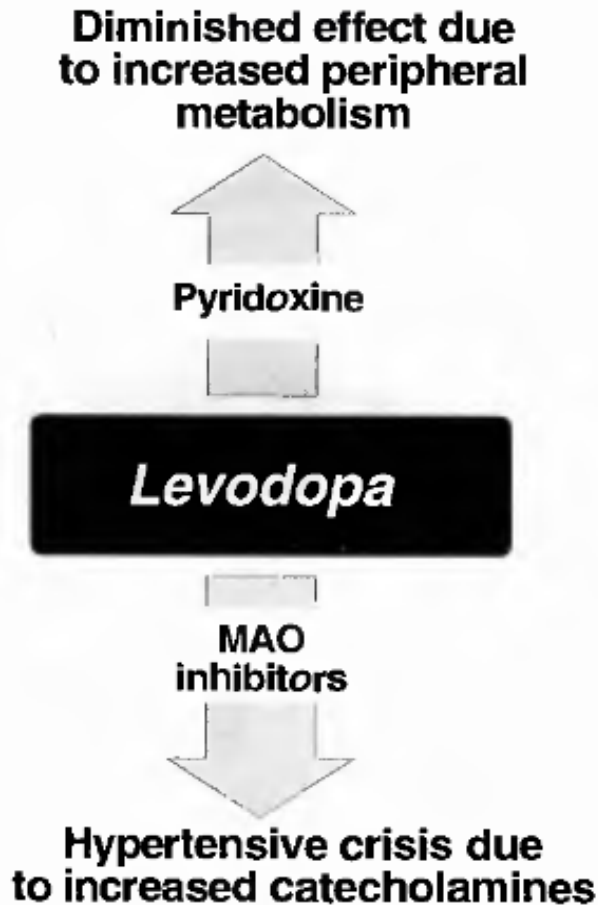


Figure 8.5
 Synthesis of dopamine in the absence and presence of *carbidopa*, an inhibitor of dopamine decarboxylase in the peripheral tissues.

Drug Interactions with L Dopa



- **Vitamin B6** – (Vitamin B6 = Cofactor for Decarboxylation of L Dopa) → Conversion of L Dopa to Dopamine in Periphery ↑
- **Nonspecific MAO Inhibitors** - Interfere with L Dopa Breakdown → Precipitate Hypertensive Crisis
- **tyramine-cheese effect** (Tyramine Is Found in Cheese, Coffee, Beer, Pickles, Chocolate, and Herring), → Precipitate Hypertensive Crisis (when given to a person taking a MAO Inhibitor)

Figure 8.6

Some drug interactions observed with *levodopa*.

AGONIS DOPAMIN



- Merangsang rec dopamine
- Menurunkan reseptor dopamine (down-regulation)-gejala PD ↑
- Indikasi = tx awal / txtambahan PD
- Ada 2 gol :
 - Gol ergot : bromokriptin, pergolide, cabergoline, lisuride infus subkutan
 - Gol non-ergot : rotigotine transdermal, apomorfin., pramipeksol, ropinirole
- Indikasi =
- Pasien yg mengalami serangan berfluktuasi dan dyskinesia e.c levodopa dosis tinggi
- ES= halusinasi, psikosis, edema kaki, mual-muntah, eritromeralgia, serangan tidur mendadak



MAO-B inhibitor



- Memperlambat progressifitas Parkinson
- Menanggihkan penggunaan levodopa
- Menghaluskan pergerakan pd PD
- Ada efek antidepressant ringan
- ES = insomnia, aritmia, dyskinesia, halusinasi



COMT inhibitor



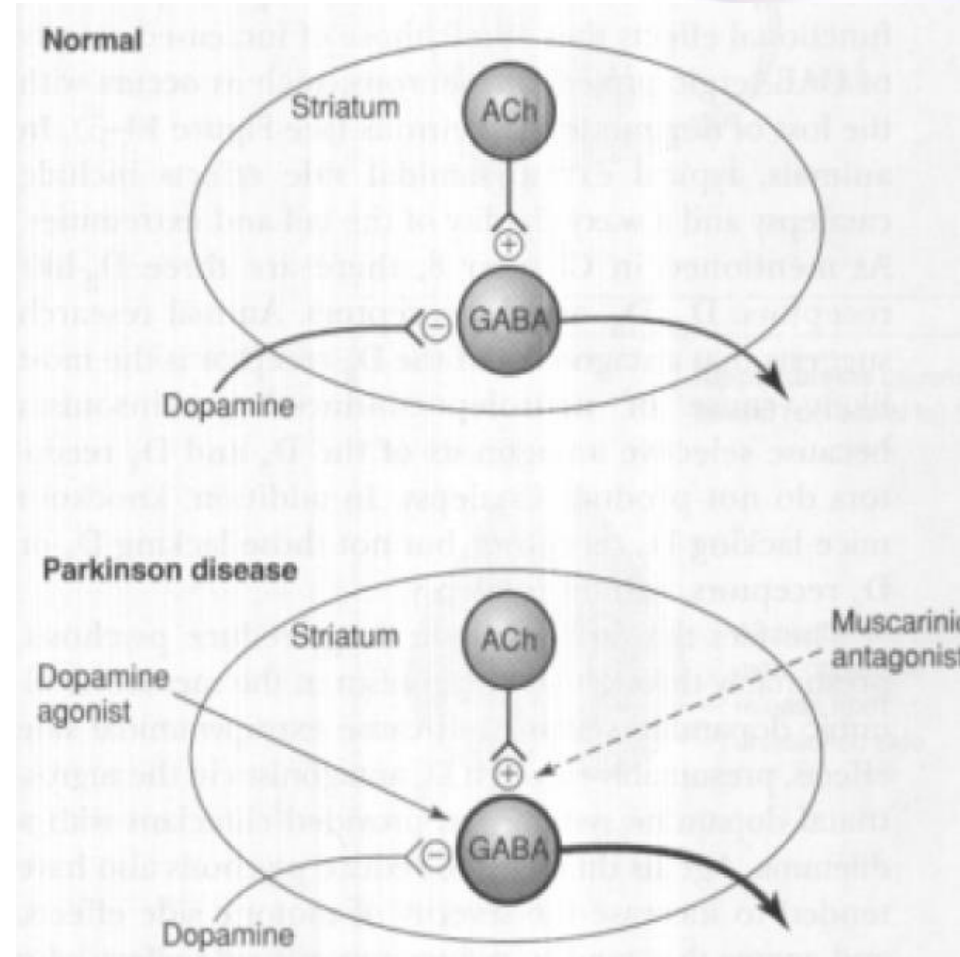
- Kombinasi dg levodopa
- mengurangi resiko wearing off, mengurangi dosis levodopa
- ES = hepatotoksik (tolcapone), diare, diskinesia



ANTIMUSCARINIC AGENTS



- Antimuscarinic Agents effikasi lebih rendah dp Levodopa → berperan sbg adjuvan Tx antiparkinson
- Mis : Atropine, Scopolamine, Benztropine, Trihexyphenidyl, & Biperidon, orphenadrine, procyclidine
- Berguna dalam mengobati tremor
- ES=Drowsiness, inattention, confusion, delusions delusions, hallucinations, Peripheral adverse effects (atropine-like drugs such as dry mouth, mydriasis, urinary retention and cardiac arrythmias).
- KI = lansia>70 (penurunan daya ingat)



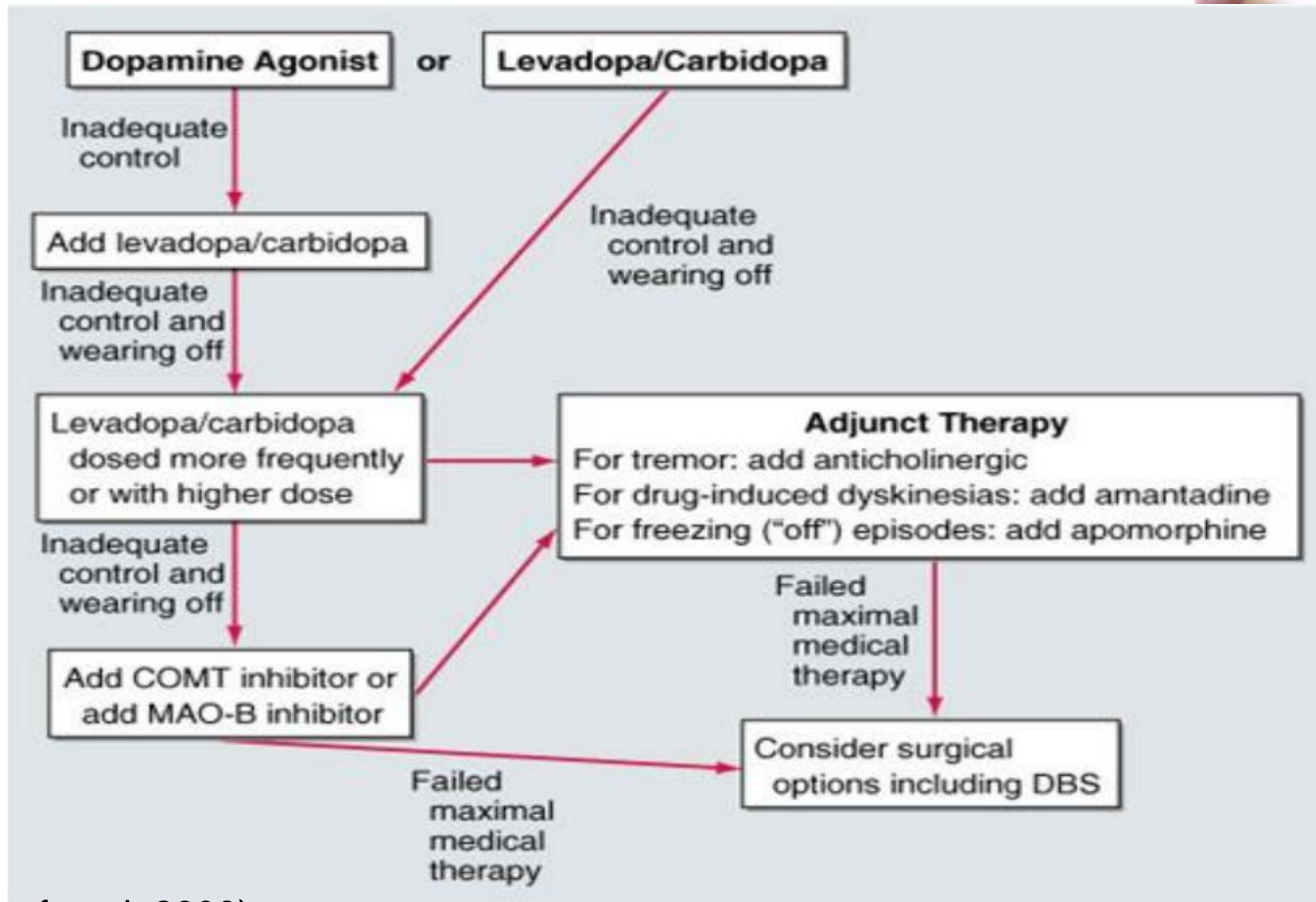
NEUROPROTEKTOR AGENT



- a. neurotrpik faktor : BDNF, GDNT
- b. anti-eksitotoksin (antagonis R/NMDA, riluzole)
- c. antioksidan (selegiline, 7-nitroindazole)
- d. suplemen bioenergetics – memperbaiki metab energy di mitokondria (coenzim Q10 nikotinamide)
- Rotigotine transdermal

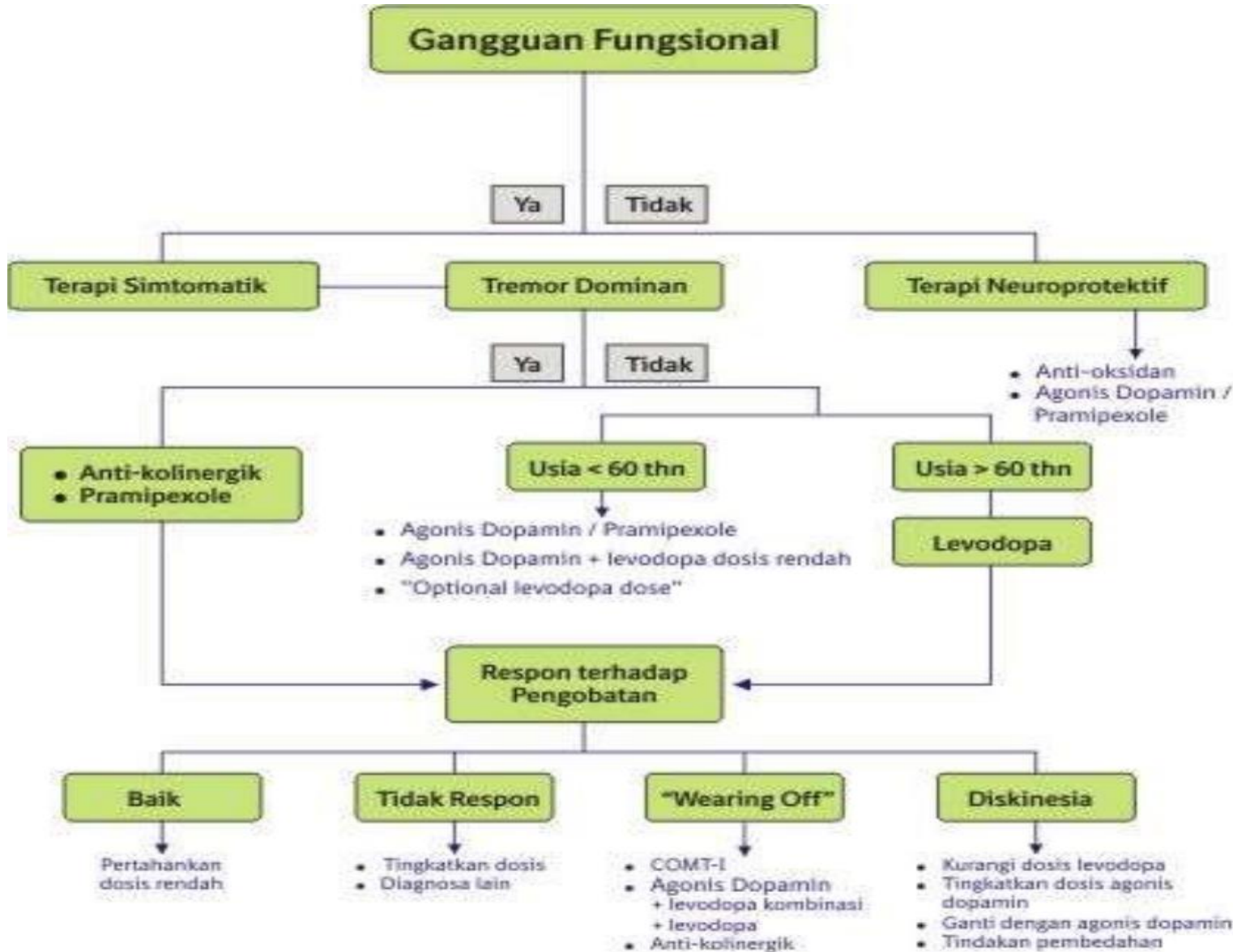


Algoritma Terapi Penyakit Parkinson



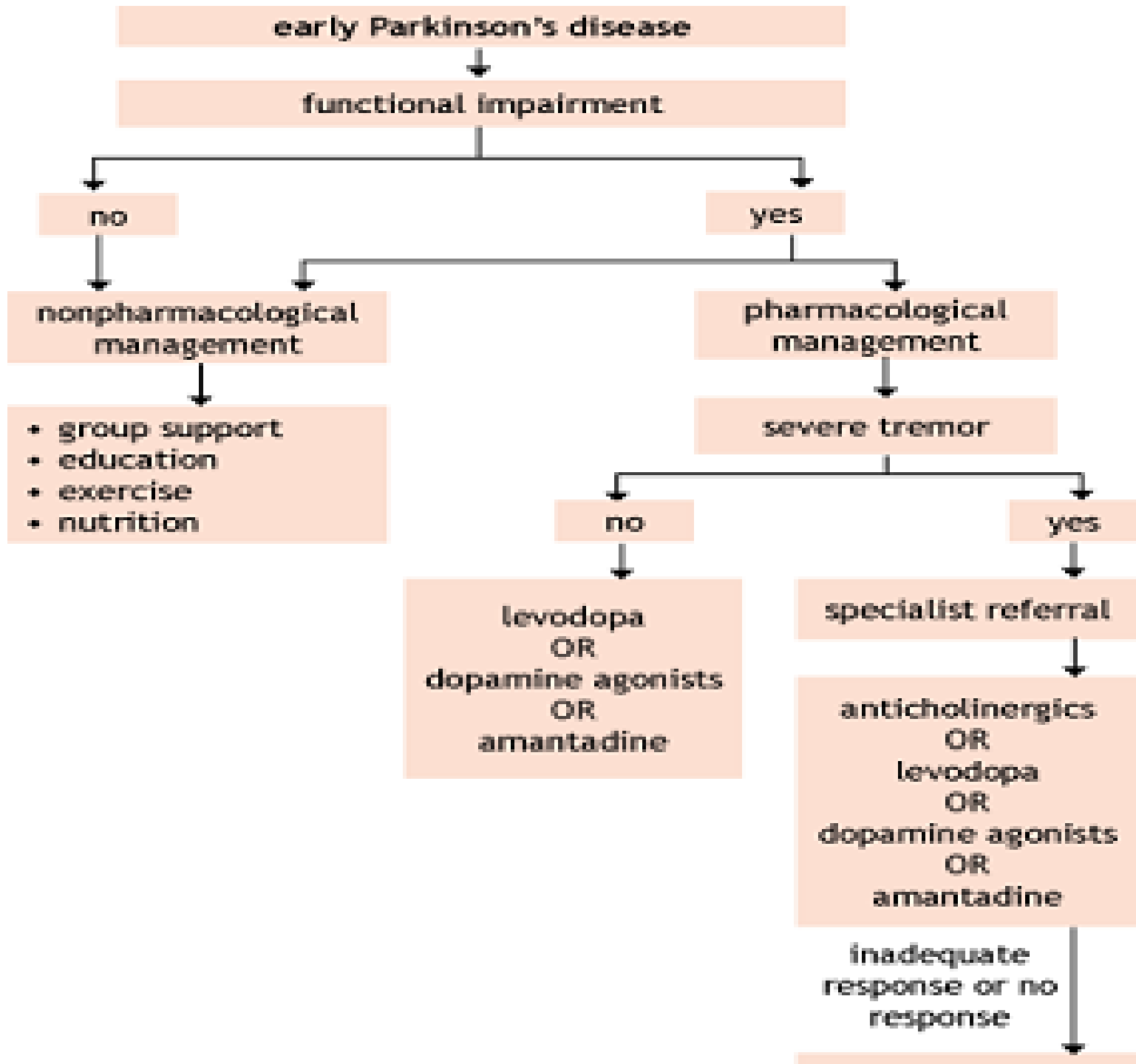
(Joesoef et al, 2000)

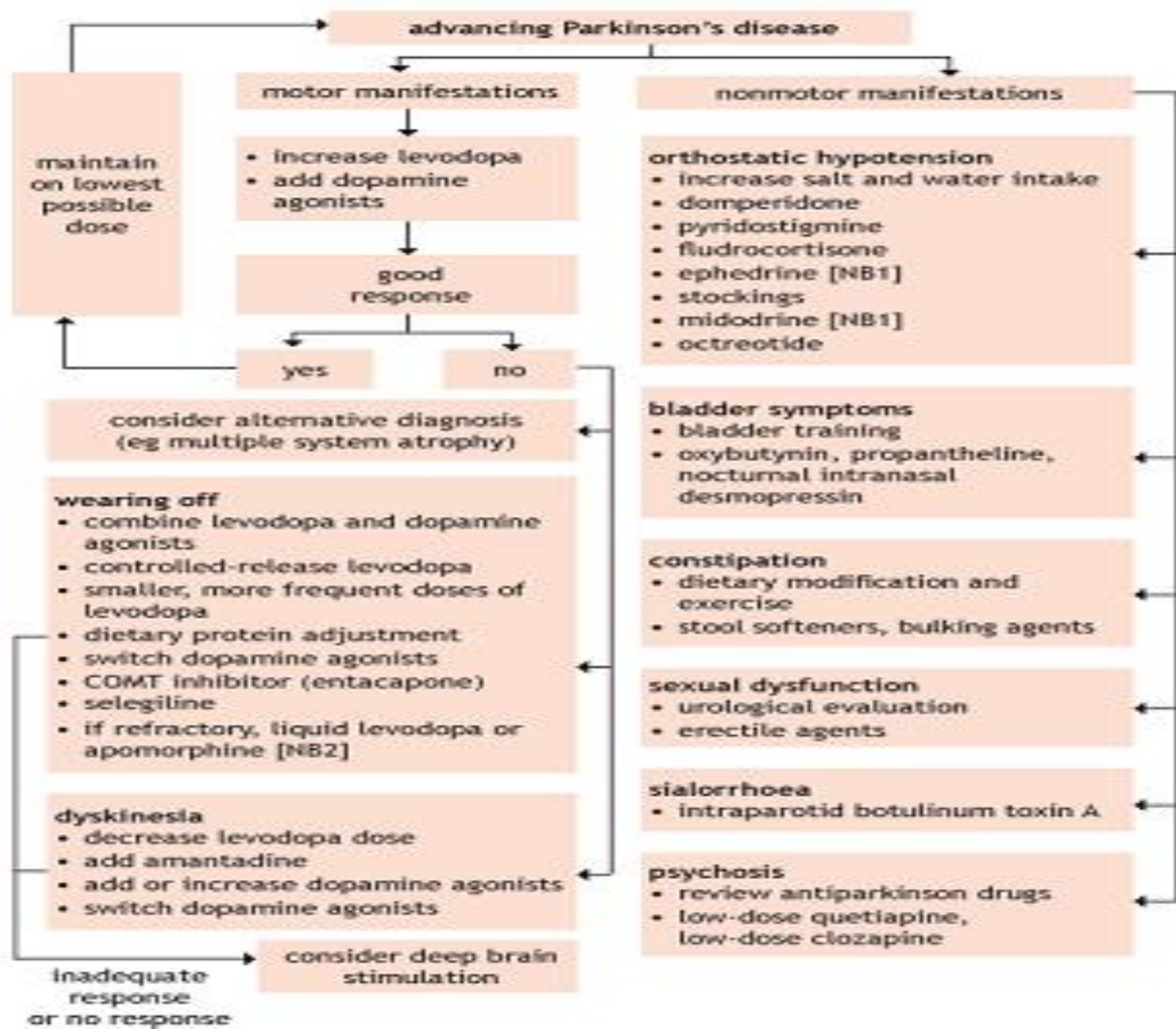
Algoritma Terapi Penyakit Parkinson



**Konsensus
POKDI
Gangguan
Gerak
PERDOSSI
2003**







POTENTIAL PARKINSON'S TREATMENTS



- Neurotropik → melindungi sel-sel saraf dari kematian dini yang mendorong Parkinson. Hamb= protein yg mampu menembus BBB ???.
- Neuroprotektif agent- Para peneliti sedang meneliti enzim alami yang tampaknya dpt menonaktifkan "radikal bebas," bahan kimia yang mungkin terkait dengan kerusakan sel-sel saraf pd Parkinson dan gangguan neurologis lainnya.
- Transplantasi jaringan saraf - menanamkan jaringan saraf dari janin babi ke dalam otak untuk memperbaiki area degeratif. Dalam uji coba klinis yang dilakukan di Boston University School of Medicine, tiga pasien dari 12 → penurunan yang signifikan dalam gejala.
- Rekayasa genetika - Para ilmuwan memodifikasi kode genetik dari sel individu untuk menciptakan sel yg memproduksi dopamin dari sel-sel lain, seperti dari kulit.
- ??????????



The end

