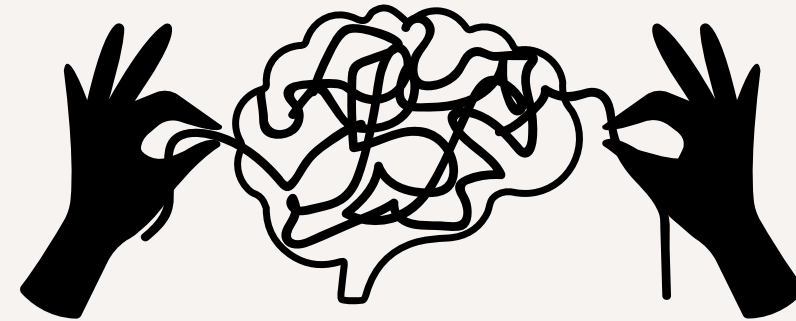


STIKES PRIMA INDONESIA



FARMAKOTERAPI II NEUROLOGIC & PSYCHIATRIC DISORDERS

APT. GUMILAR PRATAMA, M.FARM.



Neurologic & Psychiatric Disorders

- Depresi
- Ansietas
- Bipolar Disorder
- Skizoprenia
- Parkinson
- **Pain Management**
- **Epilepsi**



Psychiatric Disorders -DEPRESI

PENDAHULUAN

Depresi

- Gangguan yang heterogen akibat **terganggunya satu masa fungsi** manusia yang berkaitan dengan **alam perasaan yang sedih** dan gejala penyertanya.
- Gejala depresi dapat terjadi sendirian atau disertai dengan mania (penyakit mani-depresif atau bipolar)

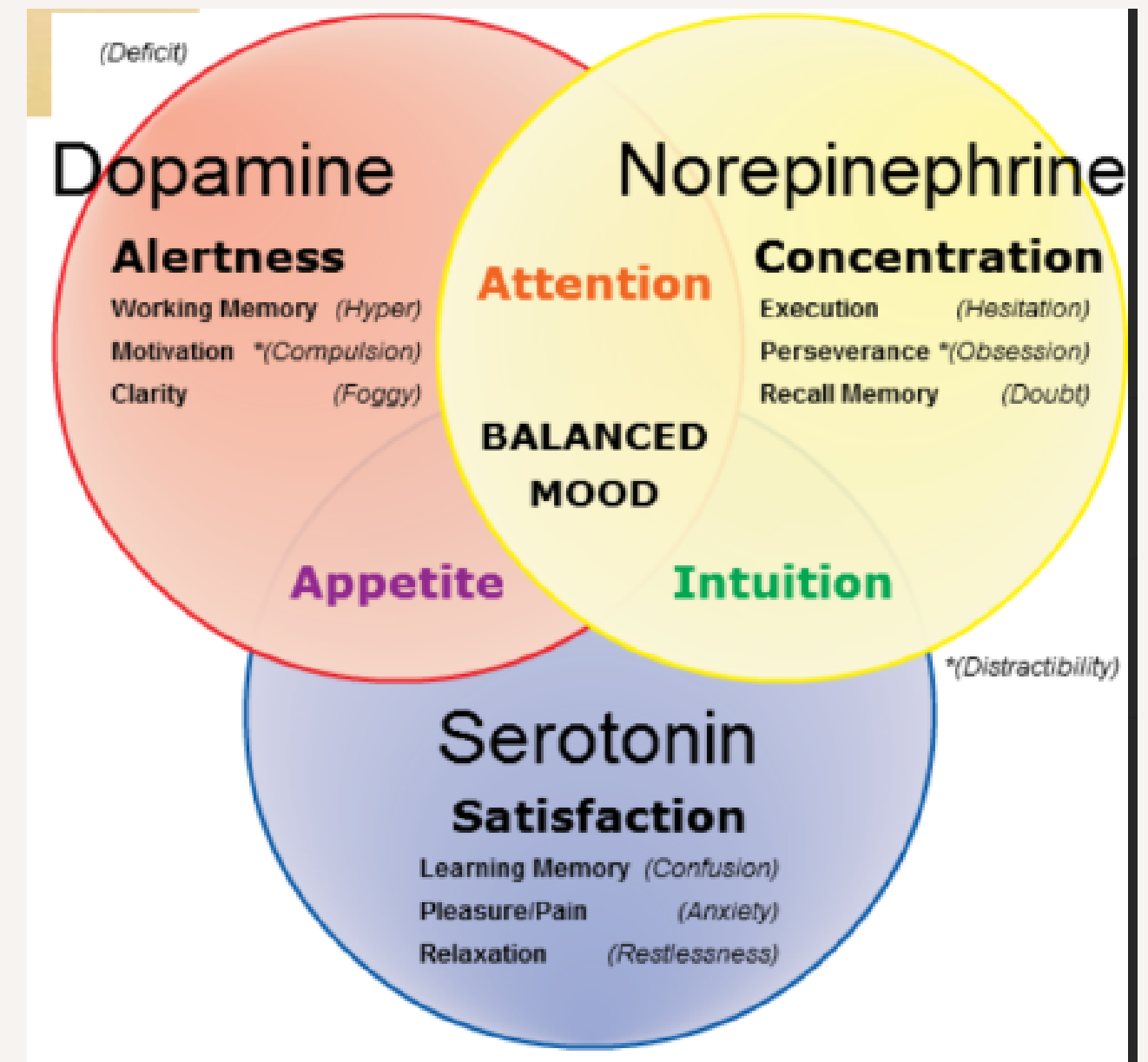
Prevalensi depresi pada anak usia sekolah 1 – 1,5%. Depresi pada **wanita 2X dibanding laki-laki**



PATOFISIOLOGI

Teori Hipotesa amina biogenic

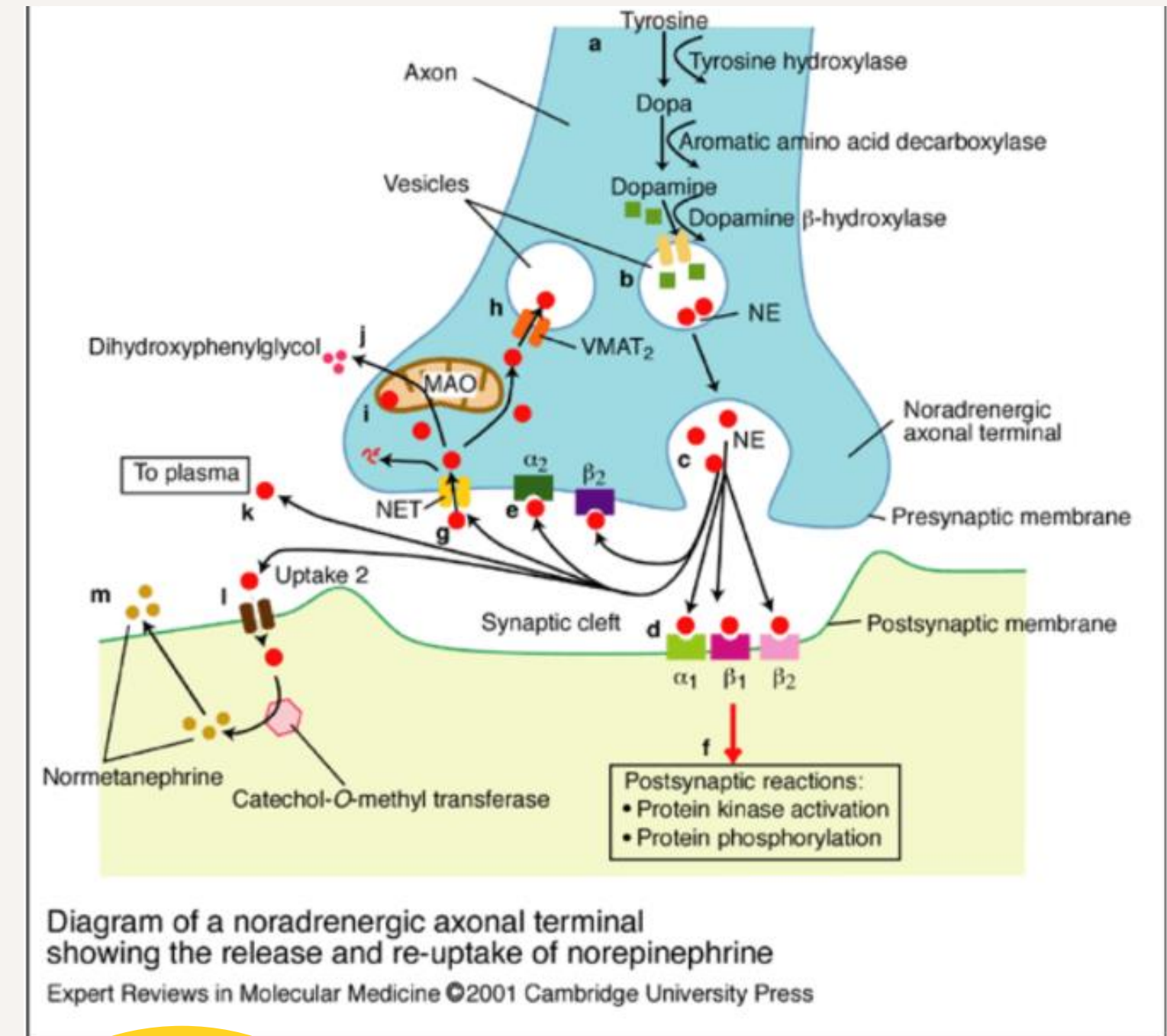
- Teori Amina Biogenik menyatakan bahwa depresi disebabkan karena **kekurangan senyawa monoamin (noradrenalin dan serotonin)**
- Menurut teori ini depresi dapat dikurangi oleh obat yang dapat meningkatkan ketersediaan serotonin dan noradrenalin, misalnya MAO inhibitor atau antidepresan trisiklik



PATOFISIOLOGI

Teori Hipotesa sensitivitas reseptor

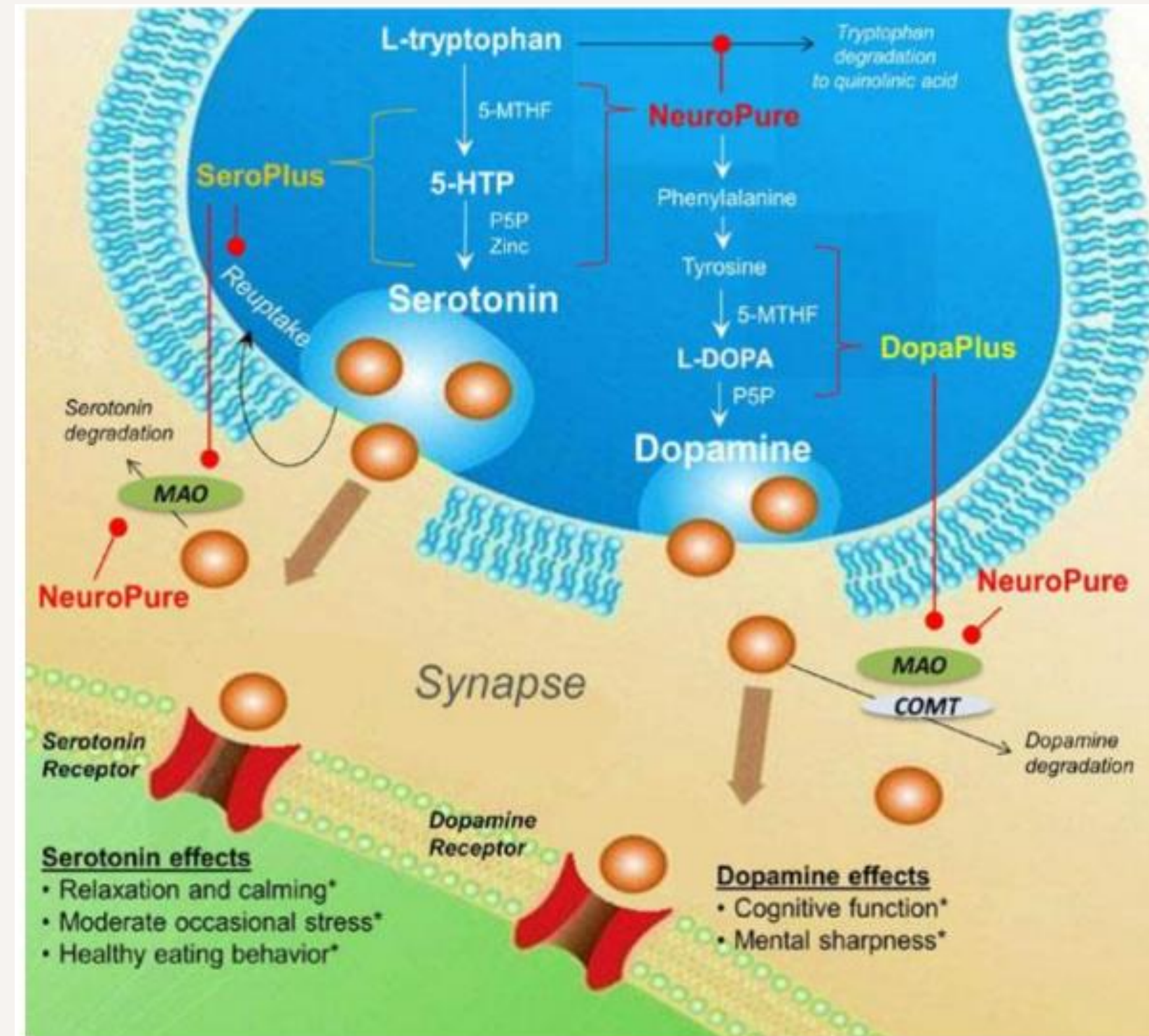
- Depresi merupakan hasil perubahan patologis pada reseptor, yang diakibatkan oleh **terlalu kecilnya stimulasi oleh monoamine**
- Saraf post-sinaptik akan ber-respon sebagai kompensasi terhadap besar-kecilnya stimulasi oleh neurotransmitter.
- Jika **stimulasi terlalu kecil** → saraf akan menjadi **lebih sensitif** (supersensitivity) atau jumlah reseptor meningkat (up-regulasi)
- Jika **stimulasi berlebihan** → saraf akan mengalami **desensitisasi atau down-regulasi**
- Obat-obat **antidepresan** umumnya bekerja **meningkatkan neurotransmitter** → **meningkatkan stimulasi saraf** → menormalkan kembali saraf yang supersensitif



PATOFISIOLOGI

Teori Hipotesa Permisif

- Kontrol emosi diperoleh dari **keseimbangan antara serotonin dan noradrenalin**
- **Serotonin** memiliki fungsi regulasi terhadap noradrenalin → **menentukan kondisi emosi** → **depresi / manik**
- Teori ini mempostulatkan : **kadar serotonin yang rendah dapat menyebabkan kadar noradrenalin menjadi tidak normal** → yang dapat menyebabkan **gangguan mood**
- Jika **kadar serotonin rendah, noradrenalin rendah** → depresi
- Jika **kadar serotonin rendah, noradrenalin tinggi** → manik
- Jika **kadar serotonin meningkat** → akan memperbaiki kondisi sehingga tidak muncul gangguan mood

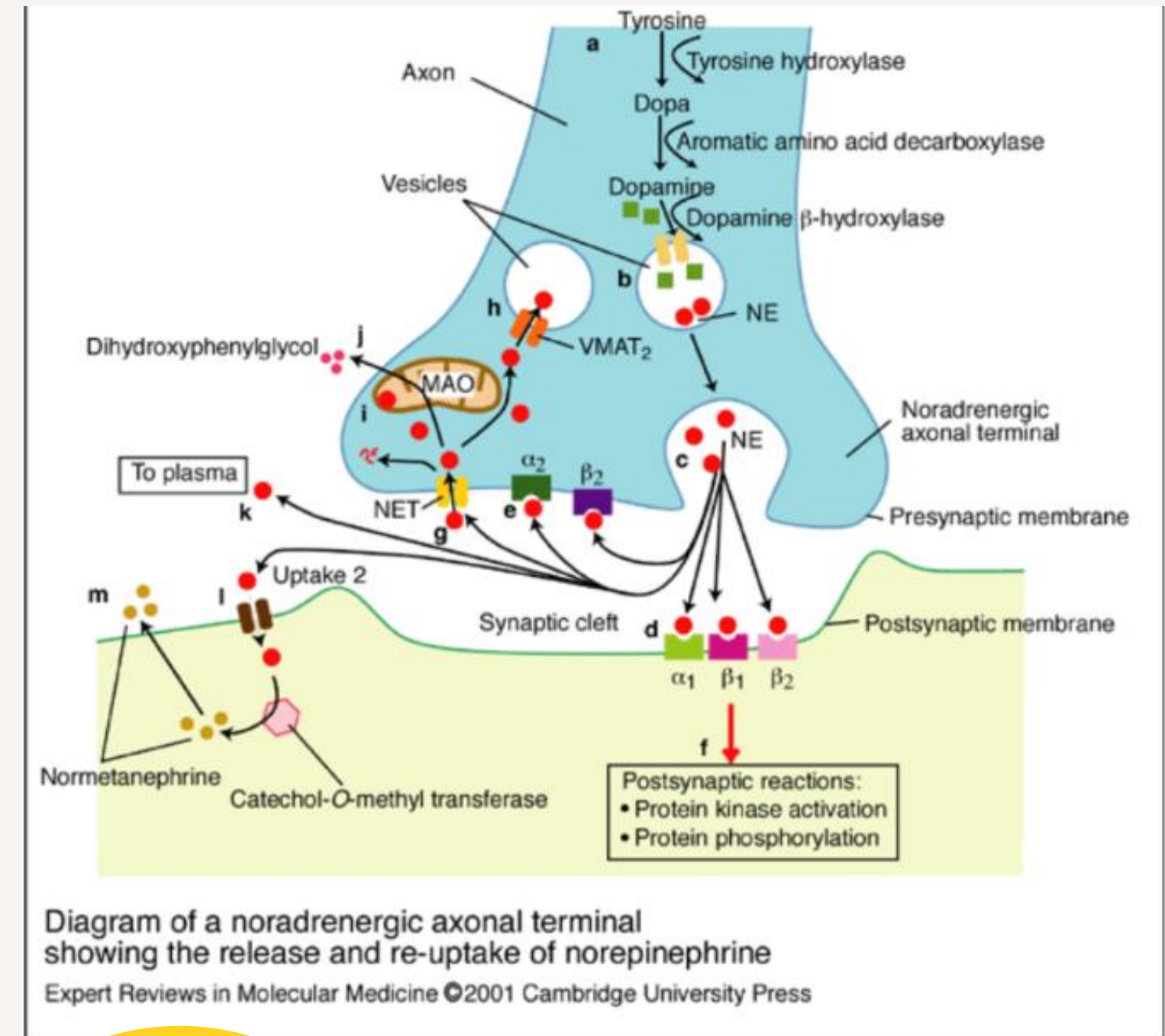


PATOFISIOLOGI

Teori Disregulasi

Gangguan depresi dan psikiatrik disebabkan oleh ketidateraturan neurotransmitter

- Gangguan regulasi mekanisme homeostasis
- Gangguan pada ritmik sirkadian (gangguan pola tidur)
- Gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level neurotransmitter untuk kembali ke baseline



MANIFESTASI KLINIK

- Gejala Emosi/ Psikologis
- Gejala Fisik
- Gejala Intelektual dan Kognitif
- Gejala Psikomotorik



MANIFESTASI KLINIK

- **Gejala Emosi / Psikologis**

- berkurangnya kemauan untuk menikmati kesenangan;
- kehilangan minat, kegiatan, hobi yang biasa dikerjakan;
- rasa tidak Bahagia, sedih, letupan menangis;
- perasaan negative terhadap sendiri, pesimis, perasaan cemas yang berlebihan, putus asa,
- merasa bersalah yang tidak realistis, berhalusinasi dan berkhayal;
- gampang tersinggung, marah, frustrasi, emosi meledak
- Banyak memikirkan bunuh diri

- **Gejala Fisik**

- kelelahan,
- nyeri kepala dan abdominal,
- gangguan tidur (sulit tidur, terbangun di malam hari),
- gangguan nafsu makan, keluhan pada sistem pencernaan,
- keluhan pada sistem kardiovaskular (terutama palpitasi).

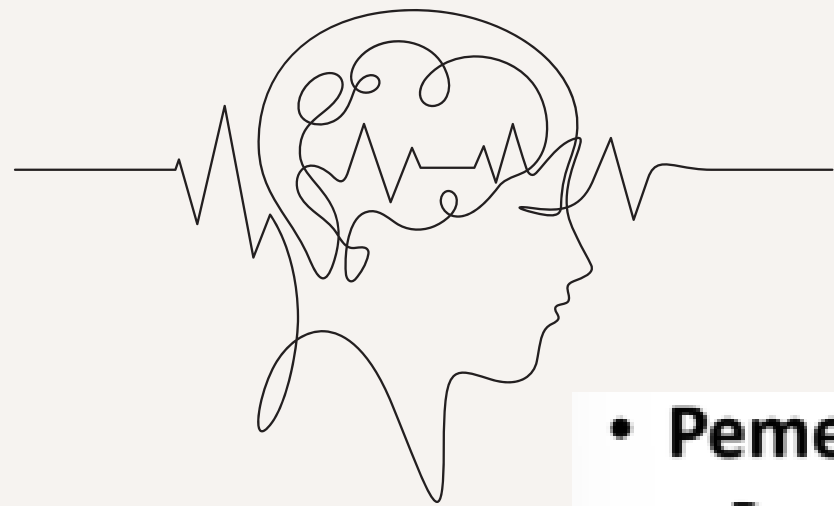
MANIFESTASI KLINIK

- **Gejala Intelektual dan Kognitif**

- penurunan kemampuan untuk berkonsentrasi
- ingatan yang lemah terhadap kejadian yang baru terjadi
- kebingungan dan ketidakyakinan.

- **Gejala Psikomotorik**

- aktivitas tubuh meningkat,
- perubahan aktivitas mental
- tidak mengacuhkan kejadian sekitarnya
- libido menurun,
- retardasi psikomotorik (perlambatan gerakan fisik, proses berpikir, dan bicara) atau agitasi psikomotor.



DIAGNOSA

- **Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pemeriksaan berat & tinggi badan, suhu tubuh, tekanan darah dan detak nadi, irama jantung dan paru paru serta memeriksa saluran cerna

- **Pemeriksaan Laboratorium**

pemeriksaan darah rutin atau pemeriksaan fungsi kelenjar tiroid

- **Pemeriksaan Psikologis**

Berdasarkan skala BDI yang mengandung skala depresi yang terdiri dari 21 item, diantaranya kesedihan, pesimistik, Perasaan gagal, Ketidakpuasan, Rasa bersalah, Perasaan akan hukuman, Kekecewaan terhadap diri sendiri, dll.

Skor Hasil BDI:

0 – 9 : Tidak ada depresi (normal)

10 – 15 : adanya depresi ringan

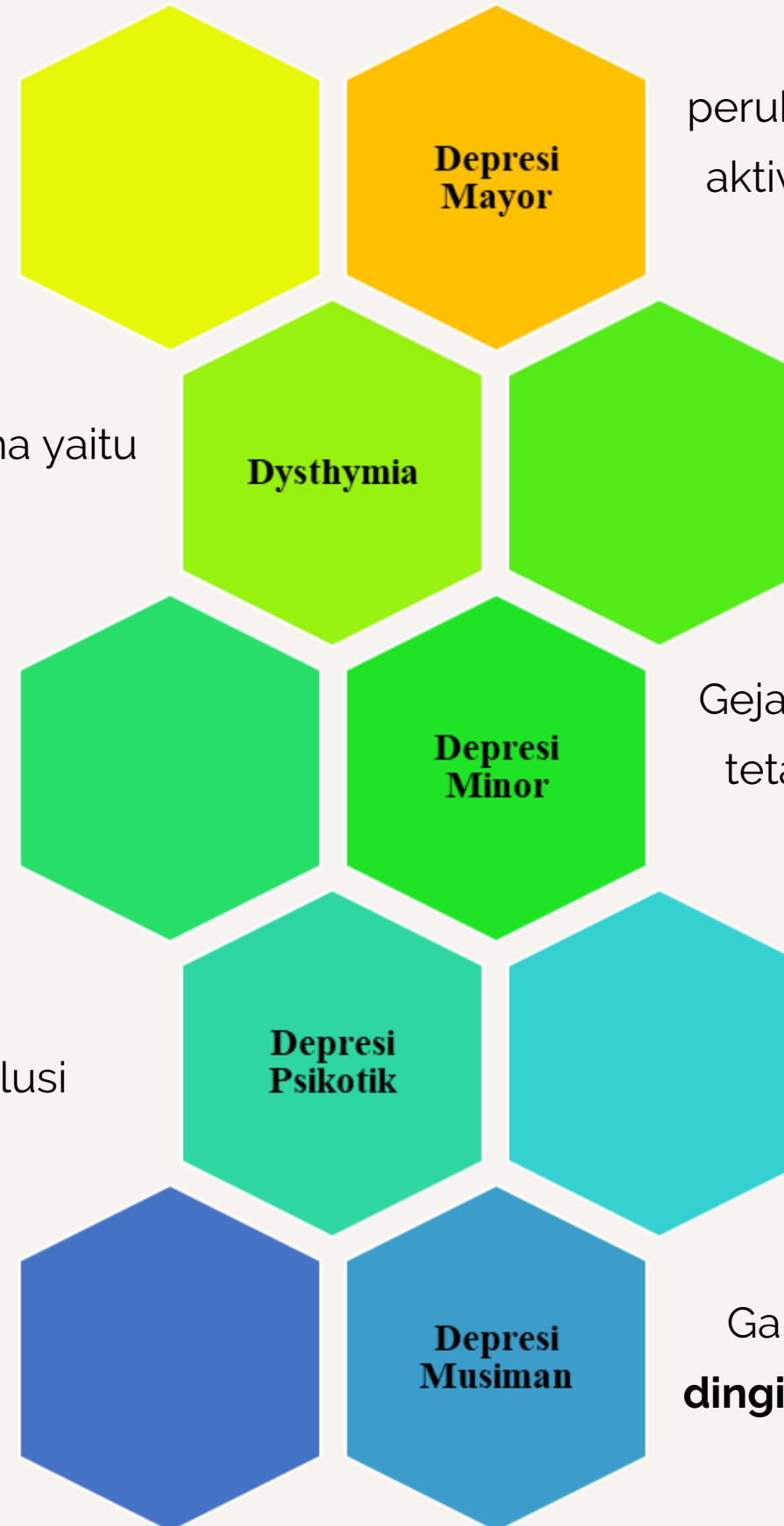
16 – 23 : adanya depresi sedang

24 – 63 : adanya depresi berat



KLASIFIKASI BERDASARKAN DIAGNOSA

Bersifat ringan tetapi kronis (berlangsung lama yaitu selama 2 tahun atau lebih)



perubahan nafsu makan dan berat badan, perubahan pola tidur dan aktivitas, kekurangan energi, perasaan bersalah, dan pikiran untuk bunuh diri yang **berlangsung setidaknya 2 minggu**

Dysthymia

Depresi Minor

Gejala **mirip dengan gangguan depresi mayor dan dysthymia**, tetapi gangguan ini bersifat **lebih ringan** atau berlangsung **lebih singkat**

Depresi Psikotik

gejala halusinasi dan delusi

Depresi Musiman

Gangguan depresi yang muncul pada **saat musim dingin** dan **menghilang pada musim semi dan musim panas**



PENATALAKSANAAN

Tujuan pengobatan adalah :

1. Untuk mengurangi gejala depresi akut
2. Memudahkan kembalinya pasien ke keadaan sebelum timbulnya penyakit
3. Mencegah episode depresi lebih lanjut

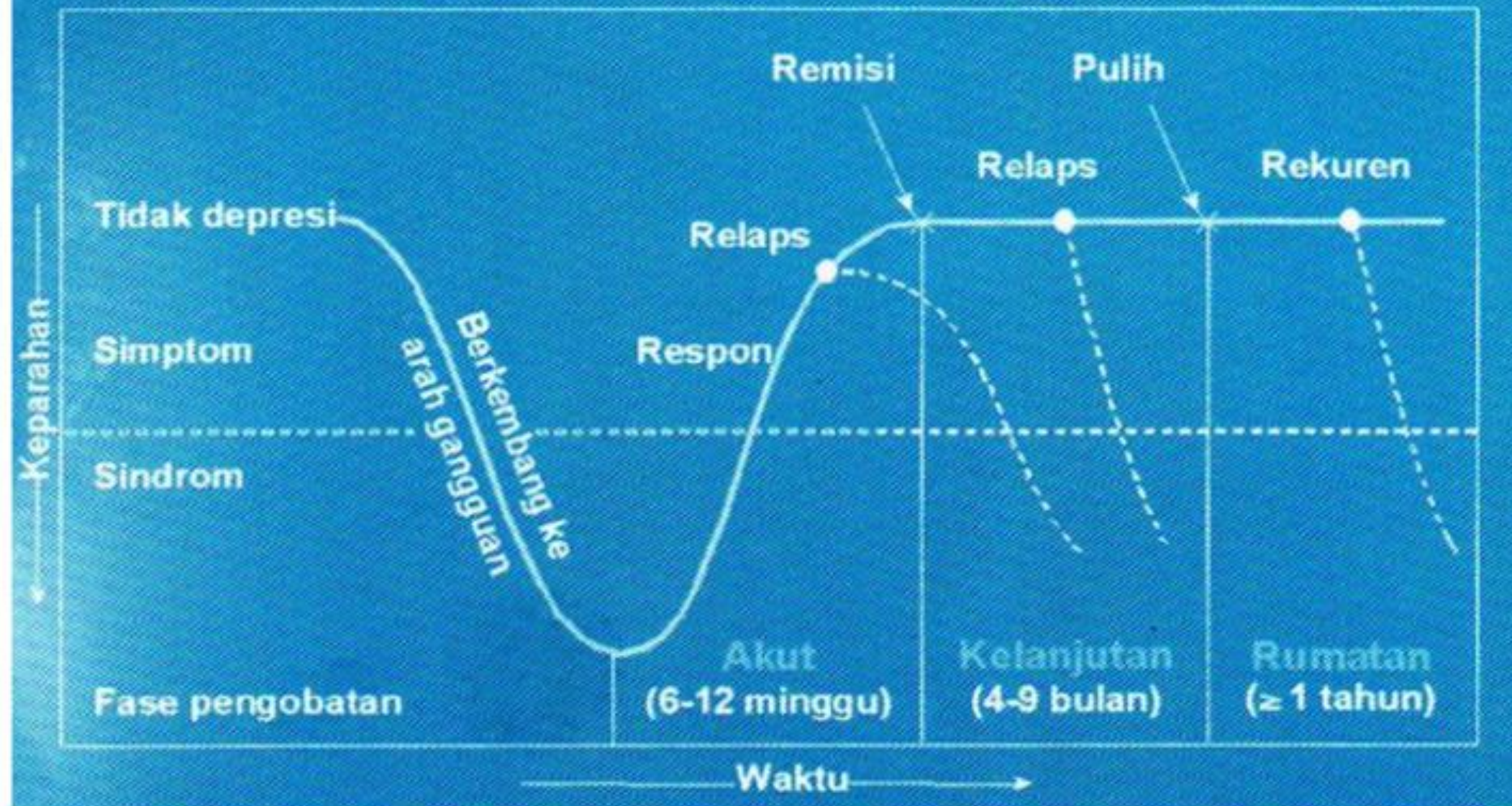




PENATALAKSANAAN

- Fase akut bertujuan untuk meredakan gejala (6-12 minggu)
- Fase kelanjutan untuk menghilangkan gejala sisa (4-9 bulan)
- Fase pemeliharaan/rumatan untuk mencegah kekambuhan (12-36 bulan)

Tiga Fase Pengobatan





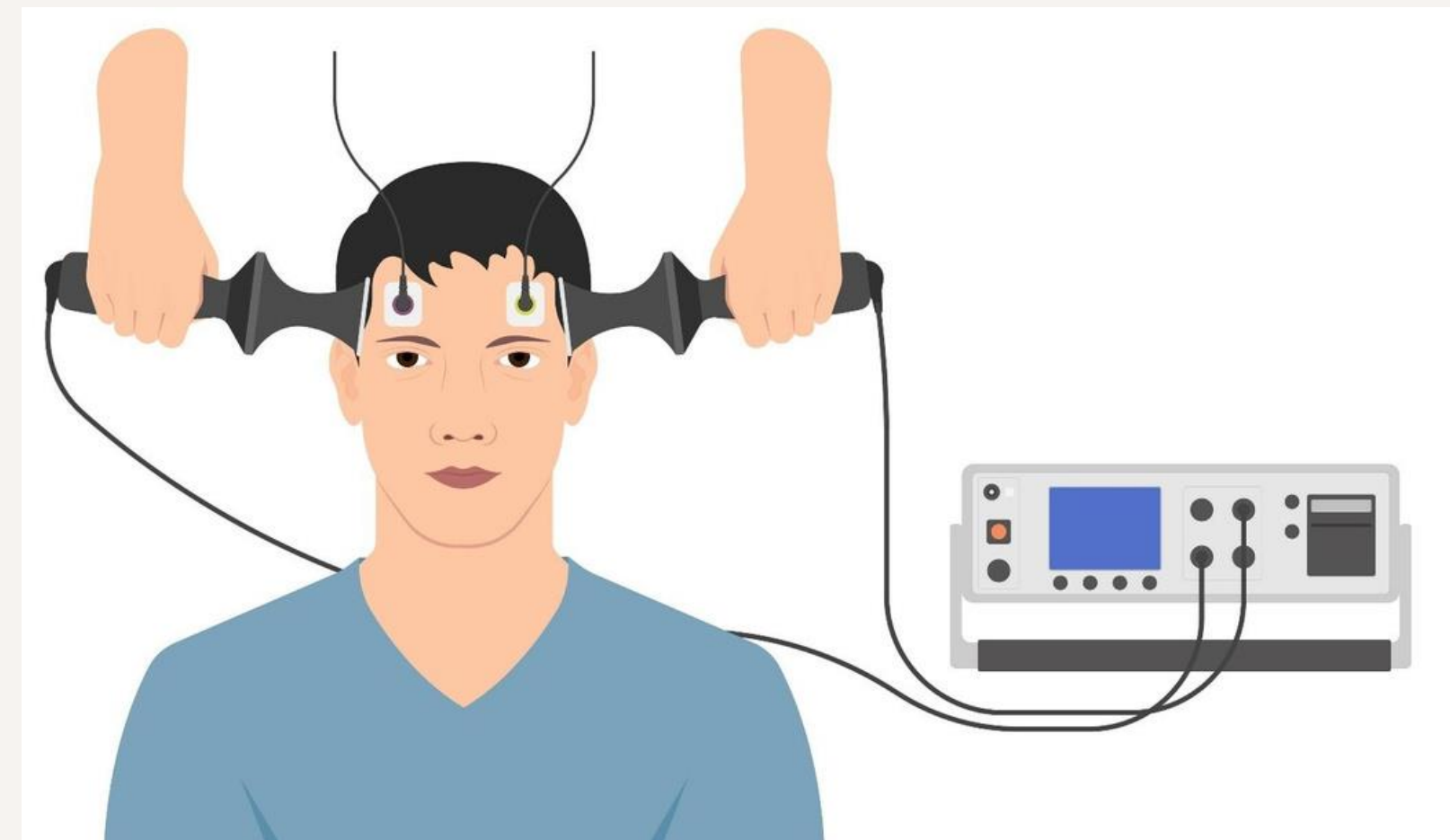
Terapi Non Farmakologi

1. Psikoterapi

Untuk menghilangkan atau mengurangi keluhan serta mencegah kambuhnya gangguan pola perilaku. Teori terapi tingkah laku, terapi interpersonal dan terapi untuk memecahkan sebuah masalah. Merupakan pilihan utama untuk pasien dengan menderita depresi ringan atau sedang.

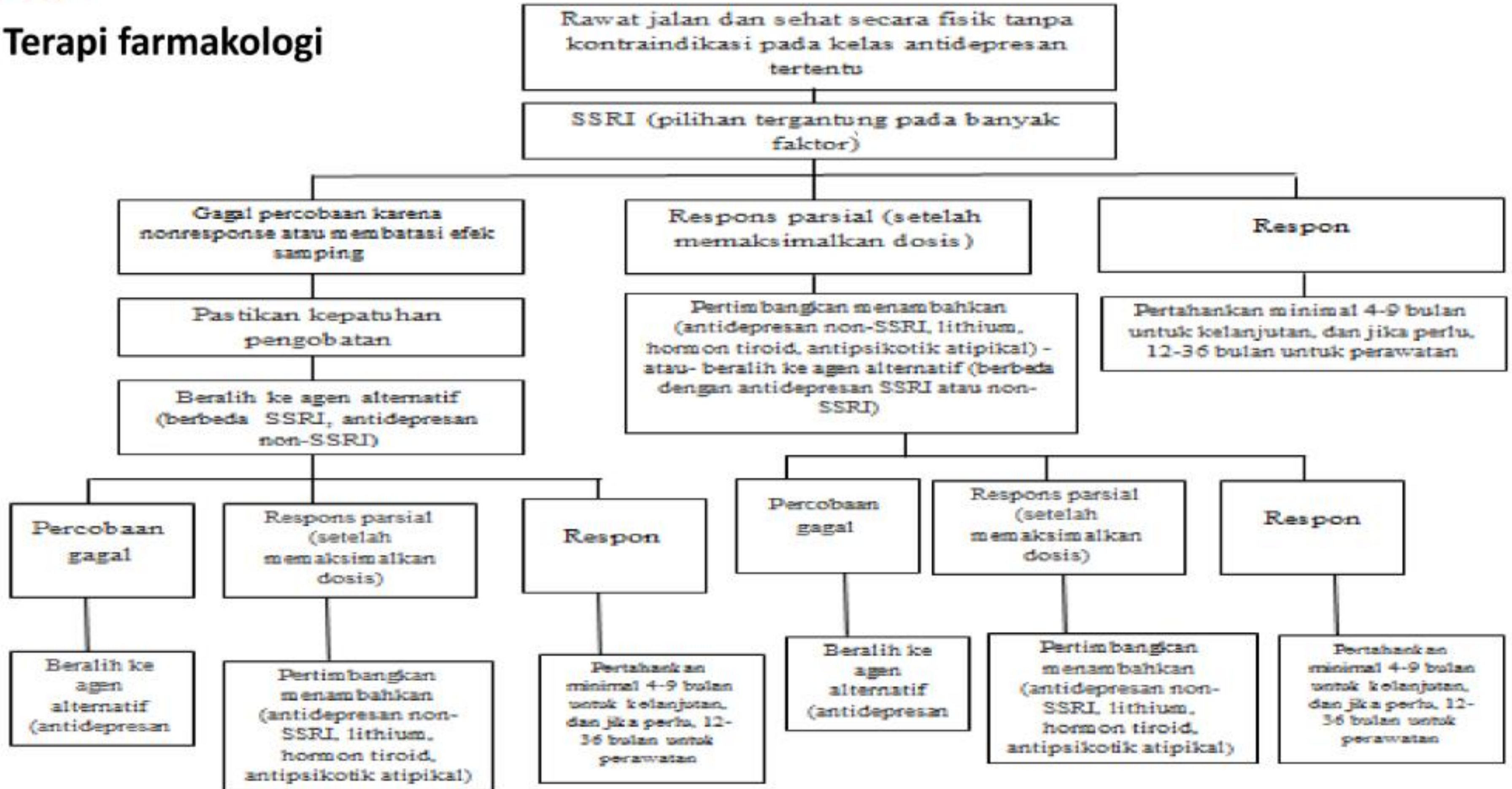
2. Elektro Convulsive Therapy

- Terapi dengan mengalirkan arus listrik ke otak.
- Digunakan untuk kasus depresi berat yang mempunyai resiko bunuh diri dan tidak merespon terhadap obat antidepressan.
- Kontraindikasi pada pasien yang menderita epilepsi, TBC miller, gangguan infark jantung, dan tekanan tinggi intra karsial.



Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi



Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI)

- digunakan dengan hati-hati pada pasien epilepsi (hindari jika kejang

tidak terkontrol, hentikan jika kejang meningkat), penyakit jantung, diabetes melitus, dicurigai adanya glaukoma sudut sempit, riwayat mania atau gangguan perdarahan (terutama perdarahan pada saluran cerna) dan jika digunakan dengan obat lain yang dapat meningkatkan risiko perdarahan, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, kehamilan dan menyusui.

- Untuk pasien dengan penyakit yang berat dan pada kondisi di mana efikasi yang maksimal tidak diutamakan, **antidepresan trisiklik lebih efektif dibandingkan SSRI atau penghambat MAO**.

- Venlafaksin, pada dosis 150 mg atau lebih, juga terbukti lebih efektif

dibandingkan SSRI untuk depresi mayor dengan tingkat keparahan yang sedang.

- Pada penderita depresi berat, penggunaan terapi elektrokonvulsif



Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI)

- memiliki efek samping **antimuskarinik dan risiko kardiotoksik** yang lebih rendah apabila terjadi dosis berlebih.
- Efek samping yang khas: efek samping pada gastrointestinal seperti mual dan muntah adalah umum dan dilaporkan juga ada efek samping gangguan perdarahan.



Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI)

TABLE 68-1		Adult Dosing Guidance for Currently Available Antidepressant Medications		
Drug	Brand Name	Initial Dose (mg/day)	Usual Dosage Range (mg/day)	Comments (eg, Maximum Daily Dosage, Suggested Therapeutic Plasma Concentration) ^a
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)				
Citalopram	Celexa	20	20–40	Doses greater than 40 mg/day not recommended due to QT prolongation risk; maximum 20 mg/day for CYP2C19 poor metabolizers or coadministration with CYP2C19 inhibitors
Escitalopram	Lexapro	10	10–20	Maximum 20 mg/day; dose may be increased to maximum daily dose after at least 1 week if needed; 5 mg tablet available for unique circumstances
Fluoxetine	Prozac	20	20–60	Maximum 80 mg/day; dose may be increased in 20 mg increments; doses of 5 or 10 mg/day have been used as initial therapy; doses >20 mg/day may be given in a single daily dose or divided twice daily
Fluvoxamine	Luvox	50	50–300	Maximum 300 mg/day; daily doses >100 mg total dose should be divided twice daily, with the larger dose given at night
Paroxetine	Paxil	20	20–60	Maximum 50 mg/day (IR); titrate 10 mg/day increments weekly Maximum 62.5 mg/day (CR); titrate 12.5 mg/day increments weekly
Sertraline	Zoloft	50	50–200	Maximum 200 mg/day; titrate 25 mg/day increments weekly
Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)				
Newer-generation SNRIs				
Desvenlafaxine	Pristiq	50	50	Doses up to 400 mg/day have been studied; however, AEs are increased and no additional benefit has been shown at doses exceeding 50 mg/day
Duloxetine	Cymbalta	30	30–90	Maximum 120 mg/day (given once or twice daily); doses exceeding 60 mg/day not shown to provide increased efficacy for the treatment of MDD
Venlafaxine	Effexor	37.5–75	75–225	Maximum 375 mg/day (IR); maximum 225 mg/day (ER); may increase in increments up to 75 mg/day at a minimum of every 4 days. Dose reductions may be required if sustained hypertension occurs
(continued)				

Antidepresan Trisiklik

- Efek samping: **Aritmia dan blokade jantung** kadang-kadang

menyertai penggunaan antidepresan trisiklik khususnya amitriptilin, dan mungkin menjadi salah satu faktor penyebab kematian tiba-tiba pada penderita penyakit jantung.

- Efek samping lain dari antidepresan trisiklik dan sejenisnya meliputi mengantuk, mulut kering, pandangan kabur, konstipasi, dan retensi urin (semua karena aktivitas antimuskarinik) dan berkeringat.

- **Pasien sebaiknya diyakinkan untuk terus melanjutkan pengobatan meskipun efek samping mungkin muncul.**

- **Pengenalan secara bertahap** terhadap pengobatan ini penting khususnya pada **pasien lansia**, karena efek **hipotensif dari obat-obat ini menyebabkan serangan pusing**



Antidepressan Trisiklik

TABLE 68-1

Adult Dosing Guidance for Currently Available Antidepressant Medications (*Continued*)

Drug	Brand Name	Initial Dose (mg/day)	Usual Dosage Range (mg/day)	Comments (e.g., Maximum Daily Dosage, Suggested Therapeutic Plasma Concentration) ^a
Tricyclic antidepressants (TCAs)				
Amitriptyline	Elavil	25	100–300	Maximum 300 mg/day for MDD; may be given as a single daily dose at bedtime or in divided doses throughout the day Therapeutic serum level 100–250 ng/mL (370–925 nmol/L); parent drug plus metabolite (ie, nortriptyline)
Desipramine	Norpramin	25	100–300	Maximum 300 mg/day Suggested therapeutic concentration range for combined imipramine + desipramine: 150–300 ng/mL (550–1100 nmol/L)
Doxepin	Sinequan	25	100–300	Maximum 300 mg/day; may be given in a single daily dose at bedtime (if tolerated) or in divided doses throughout the day; a single dose should not exceed 150 mg
Imipramine	Tofranil	25	100–300	Maximum 300 mg/day; may be given in a single daily dose at bedtime (if tolerated) or in divided doses throughout the day Suggested therapeutic concentration range for combined imipramine + desipramine: 150–300 ng/mL (550–1100 nmol/L)
Nortriptyline	Pamelor	25	50–150	Maximum 150 mg/day; total daily may be given as a single daily dose (if tolerated) or 25 mg doses given three to four times daily Therapeutic serum level 50–150 ng/mL (190–570 nmol/L)
Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (NDRI)				
Bupropion	Wellbutrin	150	150–300	Please see text for proper dosing, which can help decrease seizure risk Maximum 450 mg/day (IR, ER), 400 mg/day (SR); ER dosed once daily; SR dosed once or twice daily; IR may be dosed up to three times daily

Mirtazapin

- Digunakan untuk depresi mayor
- Tidak direkomendasikan untuk **anak dan remaja di bawah 18 tahun**



Mixed Serotonergic Effects (Mixed 5-HT)

Nefazodone	Serzone	100	300–600	Maximum 600 mg/day; daily doses should be divided twice daily
Trazodone	Desyrel; Oleptro	50	150–300	Maximum 600 mg/day; IR daily dose should be divided three times daily and may increase by 50 mg/day increments every 3–7 days; ER dose titration initiated at 150 mg at bedtime and can be increased 75 mg/day every 3 days
Vilazodone	Viibryd	10	40	Target dose = 40 mg/day unless coadministered with CYP3A4 inhibitor (dose not to exceed 20 mg/day); doses greater than 40 mg/day have not been assessed Dose titration: 10 mg/day for 7 days, 20 mg/day for 7 days, and then 40 mg/day

Serotonin and α_2 -Adrenergic Antagonist

Mirtazapine	Remeron	15	15–45	Maximum 45 mg/day; may increase dose no more frequently than every 1–2 weeks; dose adjustment may be required for renal impairment
-------------	---------	----	-------	--

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

Phenelzine	Nardil	15	30–90	Early phase recommended dosing: 15 mg three times daily; dosing may be increased to 90 mg/day based on tolerance and response Maintenance phase: dose should be reduced over several weeks to a daily dose as low as 15 mg/day or 15 mg every other day
Selegiline (transdermal)	Emsam	6	6–12	Not to exceed 12 mg/24 hours; dose may be increased by 3 mg/day increments every 2 weeks; transdermal delivery system designed to deliver dose continuously over a 24-hour period
Tranylcypromine	Parnate	10	20–60	Maximum 60 mg/day; divided dosing; if no response after 2 weeks, increase by 10 mg increments at 1- to 3-week intervals Medication cross-taper: allow at least 1 medication-free week, and then initiate tranylcypromine at 50% of usual starting dose for at least 1 week

AE, adverse effects; CR, continuous release; ER, extended release; IR, immediate release; MDD, major depressive disorder; SR, sustained release.

^aSI conversion for cases where reference ranges are for a mixture of parent drug and active metabolite is calculated based on a 1:1 ratio.

TABLE 68-2

Relative Potencies of Norepinephrine and Serotonin Reuptake Blockade and Selected Side Effect Profile of Antidepressants

	Reuptake Antagonism		Anticholinergic Effects	Sedation	Orthostatic Hypotension	Seizures ^a	Conduction Abnormalities ^a
	Norepinephrine	Serotonin					
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)							
Citalopram	0	++++	0	+	0	++	++
Escitalopram	0	++++	0	0	0	0	0
Fluoxetine	0	+++	0	0	0	++	0
Fluvoxamine	0	++++	0	+	0	++	0
Paroxetine	0	++++	+	+	0	++	0
Sertraline	0	++++	0	0	0	++	0
Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)							
Duloxetine ^b	++++	++++	+	0	+	0	0
Venlafaxine ^c and desvenlafaxine	++++	++++	+	+	0	++	+
Tricyclic Antidepressants (TCAs)							
Amitriptyline	++	++++	++++	++++	+++	+++	+++
Desipramine	++++	+	++	++	++	++	++
Doxepin	++	++	+++	++++	++	+++	++
Imipramine	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++
Nortriptyline	+++	++	++	++	+	++	++

(continued)

TABLE 68-2

Relative Potencies of Norepinephrine and Serotonin Reuptake Blockade and Selected Side Effect Profile of Antidepressants

	Reuptake Antagonism		Anticholinergic Effects	Sedation	Orthostatic Hypotension	Seizures ^a	Conduction Abnormalities ^a
	Norepinephrine	Serotonin					
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)							
Citalopram	0	++++	0	+	0	++	++
Escitalopram	0	++++	0	0	0	0	0
Fluoxetine	0	+++	0	0	0	++	0
Fluvoxamine	0	++++	0	+	0	++	0
Paroxetine	0	++++	+	+	0	++	0
Sertraline	0	++++	0	0	0	++	0
Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)							
Duloxetine ^b	++++	++++	+	0	+	0	0
Venlafaxine ^c and desvenlafaxine	++++	++++	+	+	0	++	+
Tricyclic Antidepressants (TCAs)							
Amitriptyline	++	++++	++++	++++	+++	+++	+++
Desipramine	++++	+	++	++	++	++	++
Doxepin	++	++	+++	++++	++	+++	++
Imipramine	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++
Nortriptyline	+++	++	++	++	+	++	++

(continued)

TABLE 68-2

Relative Potencies of Norepinephrine and Serotonin Reuptake Blockade and Selected Side Effect Profile of Antidepressants (Continued)

	Reuptake Antagonism		Anticholinergic Effects	Sedation	Orthostatic Hypotension	Seizures ^a	Conduction Abnormalities ^a
	Norepinephrine	Serotonin					
Mixed Serotonergic (Mixed 5-HT)							
Nefazodone	0	++	0	+++	+++	++	+
Trazodone	0	++	0	++++	+++	++	+
Vilazodone	0	++++	0	+	0	++	0
Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (NDRI)							
Bupropion ^d	+	0	+	0	0	++++	+
Serotonin and α2-Receptor Antagonist							
Mirtazapine	0	0	+	++	++	0	+

++++, high; +++, moderate; ++, low; +, very low; 0, absent.

^aThese are uncommon side effects of antidepressant drugs, particularly when used at normal therapeutic doses; they may be dose-dependent, resulting in corresponding dose restrictions (eg, citalopram 40 mg/day maximum due to QTc prolongation concerns).

^bDuloxetine: balanced 5-HT and NE reuptake inhibition.

^cVenlafaxine: primarily 5-HT at lower doses, NE at higher doses, and DA at very high doses.

^dBupropion: also blocks dopamine reuptake.

Terapi pada Kondisi Khusus

- Pasien Lansia

Pada orang tua, depresi mood mungkin kurang menonjol daripada gejala lainnya. Seperti kehilangan nafsu makan, gangguan kognitif, keluhan kelelahan, dan rendahnya minat dan kenikmatan dalam aktivitas seksual. **SSRI** sering dianggap sebagai **antidepresan pilihan pertama pada pasien lansia**. Bupropion, venlafaxin, dan mirtazapine juga efektif dan dapat ditoleransi dengan baik.

Pada pasien lansia **dosis ditingkatkan menjadi satu setengah dari dosis awal dewasa**, dan peningkatan dosis dilakukan secara bertahap. Pasien lansia mungkin memerlukan **6-12 minggu pengobatan** untuk mencapai respon antidepresan yang diinginkan.

Terapi pada Kondisi Khusus

- Pasien Anak

Gejala depresi di masa kanak-kanak meliputi kebosanan, kecemasan, dan gangguan tidur. **Fluoxetine** adalah satu-satunya antidepresan yang disetujui FDA untuk mengobati depresi pasien **berusia di bawah 18 tahun**. Beberapa kasus kematian mendadak telah dilaporkan pada anak-anak dan remaja yang menggunakan desipramine.

Terapi pada Kondisi Khusus

- Wanita Hamil

Jika efektif, **pendekatan non-drug** lebih diutamakan untuk wanita hamil yang mengalami depresi. Bagi mereka yang memiliki riwayat kambuh setelah penghentian antidepresan, antidepresan dapat berlanjut sepanjang masa kehamilan. Studi menunjukkan bahwa wanita hamil yang menghentikan antidepresan mungkin mengalami kambuh selama kehamilan dibandingkan wanita yang melanjutkan perawatan. Pertimbangkan risiko depresi yang tidak diobati pada kehamilan termasuk berat lahir rendah, ibu hamil bunuh diri, potensi rawat inap atau persalinan, dan asuhan prenatal yang buruk



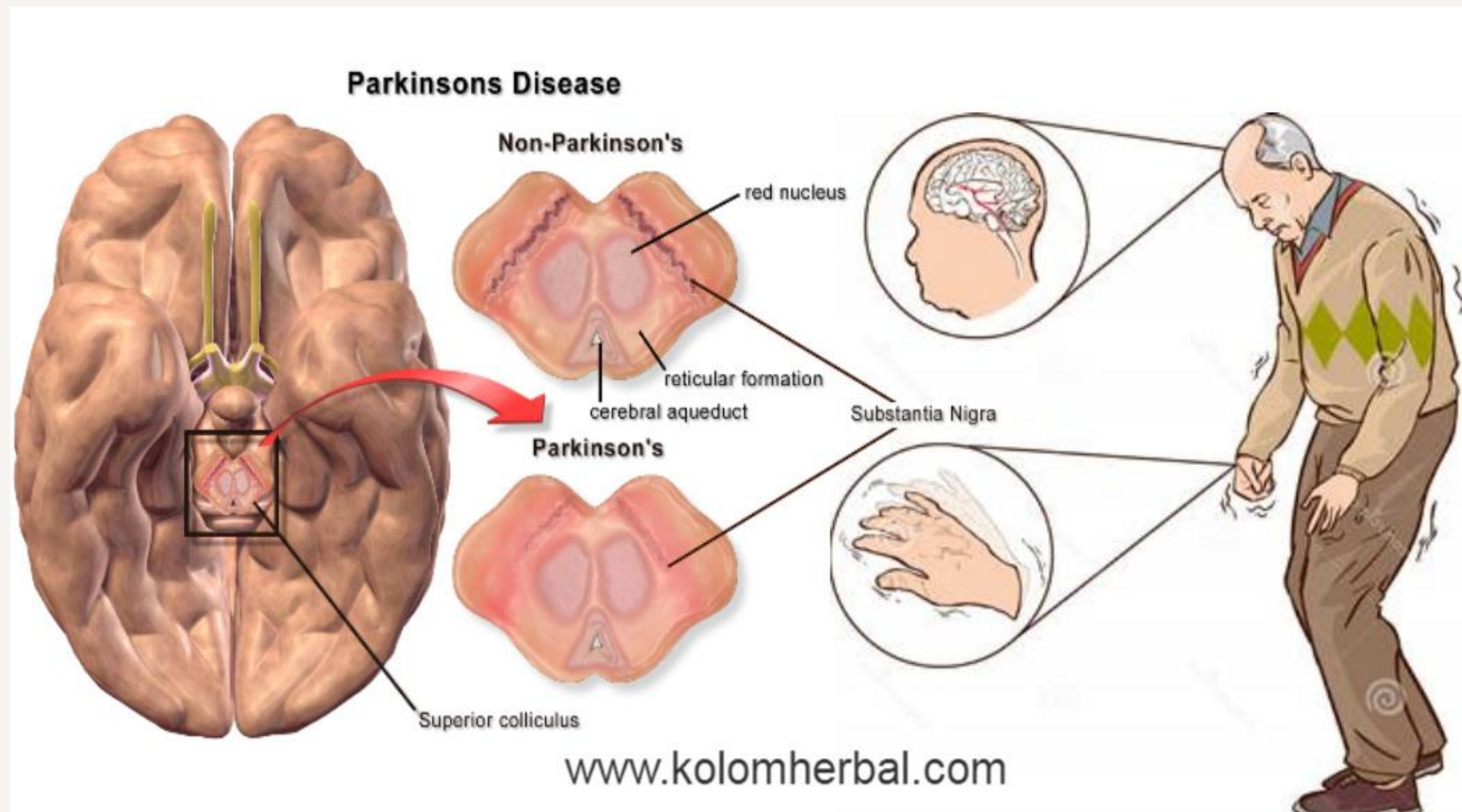
Neurologic Disorders -PARKINSON

PARKINSON

- ✓ Parkinson bermula dari ribuan tahun lalu, dilaporkan dalam berbagai laporan/manuskrip
- ✓ Parkinson merupakan **penyakit gangguan gerak yang menyerang terutama pada usia >50 tahun** dengan prevalensi menyerang laki-laki 2 kali dari wanita
- ✓ Nama Parkinson diambil dari James Parkinson (1817), dokter bedah Inggris yang menyusun essay berjudul **An Essay of Shaking Palsy**



PARKINSON



Suatu **Gerakan gemetar yang tidak bertujuan, dengan kekuatan otot yang sedikit berkurang**, dalam keadaan diam tidak beraktivitas. Dan adanya kecenderungan tubuh **membungkuk ke depan**, juga saat berjalan, tetapi perasaan dan kecerdasan tidak terganggu

Parkinson disebabkan **kematian sel substansia nigra di otak** sebagai penghasil dopamin

PATOFISIOLOGI

✓ Parkinson disebabkan degenerasi neuron berpigmen neuromelanin di substansia nigra yang diduga dikarenakan:

- Apoptosis mitokondria
- Peningkatan stress oksidatif
- Eksitotoksik lambat dan lemah (ditandai dengan kekurangan ATP)
- Faktor neurotropik yang kurang

✓ Substansia nigra merupakan salah satu lokasi pembentukan dopamine, sehingga pada penderita Parkinson akan mengalami penurunan jumlah dopamine (hal ini berhubungan dengan bradykinesia)

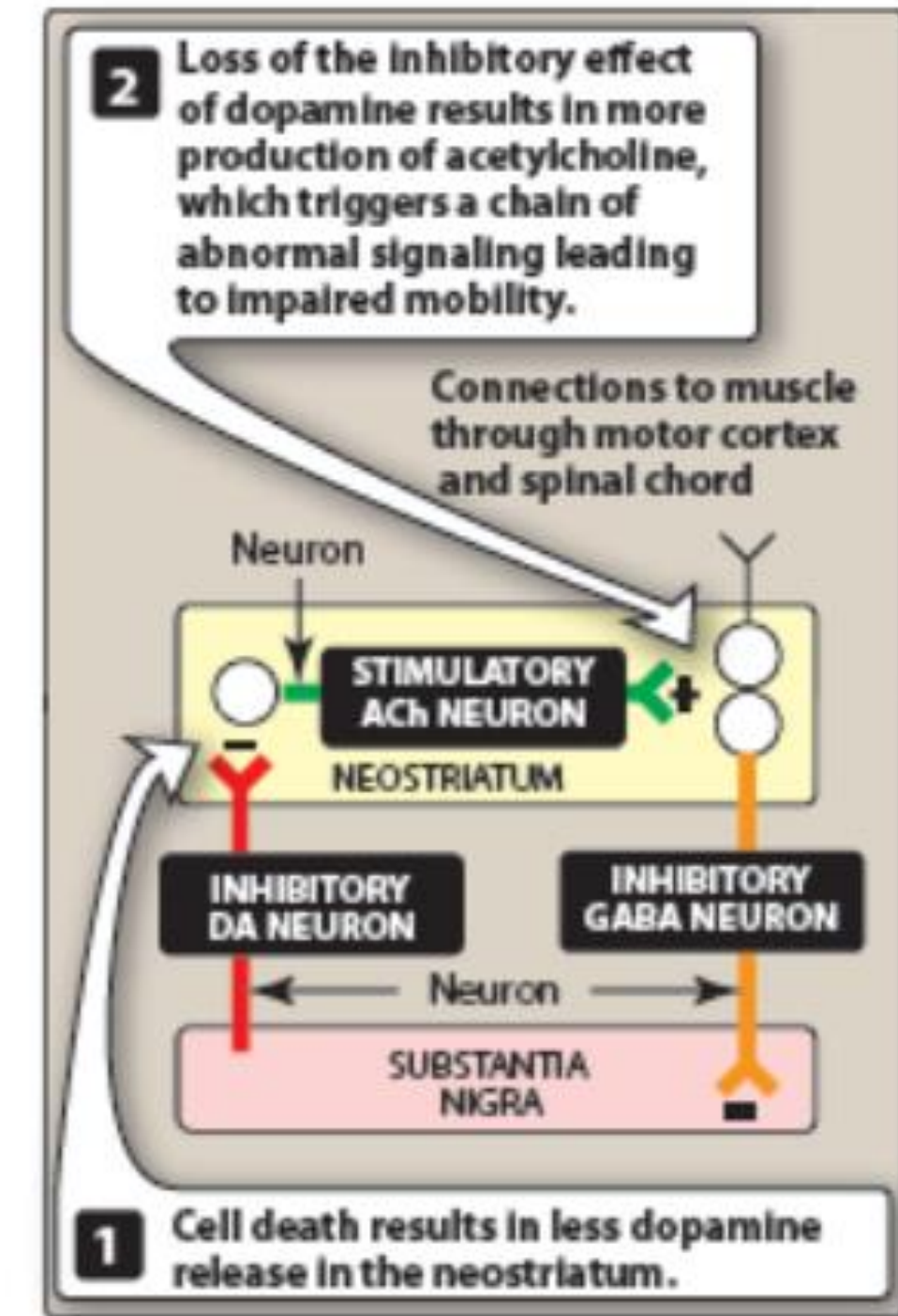
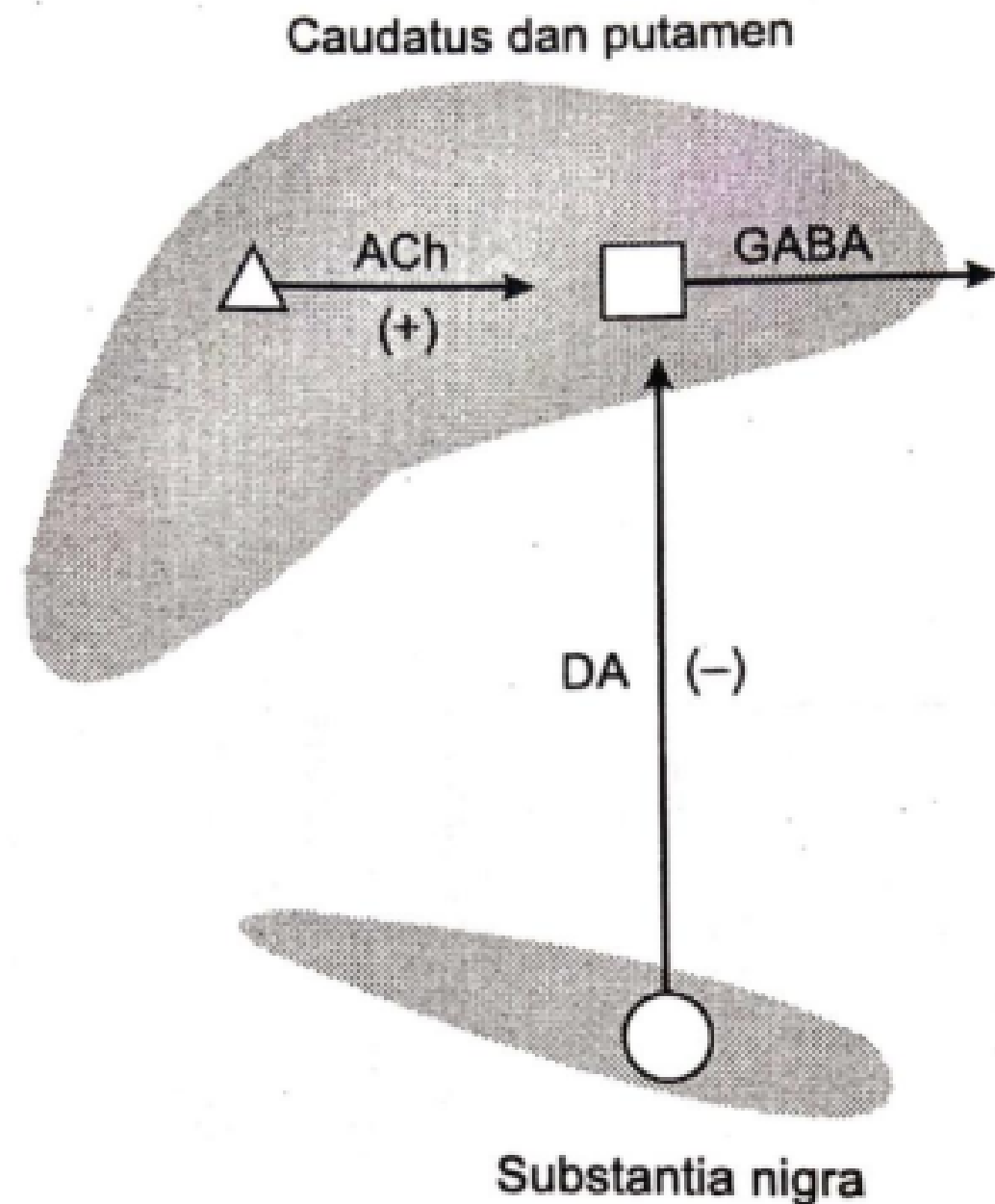


Figure 8.5

Role of substantia nigra in Parkinson disease. DA = dopamine; GABA = γ -aminobutyric acid; ACh = acetylcholine.

PATOFISIOLOGI



- Asetilkolin terdapat dalam corpus striatum, bekerja sebagai transmitter eksitatorik yg membentuk dan mengeluarkan neurotransmitter GABA dan berproyeksi ke globus palidus
- Dopamin disintesis oleh substantia nigra dan berakhir di corpus striatum
- Dopamin yg dibebaskan menghambat neuron GABAergik striatum
- Parkinson : degenerasi neuron substantia nigra → hilangnya inhibisi dopamine → peningkatan aktifitas kolinergik

PATOFISIOLOGI

Klasifikasi Parkinson

1. Primer (idiopatik)

→ disebabkan **degenerasi neuron yang disertai adanya lewi bodies** (ada eosinophil sitoplasmik)

2. Sekunder (simptomatik)

→ disebabkan :

- penggunaan obat,
- Infeksi
- kelainan metabolic
- kelainan structural (tumor otak, hidrocefalus, trauma)
- Toksin (CO, Mangan, MPTP)
- Vaskular (multiinfark)

MANIFESTASI KLINIK

✓ Sindroma Parkinson ditandai dengan TRAP:

1. Tremor
2. Rigiditas (kaku otot)
3. Akinesia (bradykinesia)
4. Postur tidak stabil

✓ Gejala tambahan :

- Motorik : freezing, mask face, drooling
- Otonom : konstipasi
- Mental : depresi, dementia
- Lain-lain: seborea, muka berminyak



DIAGNOSA

✓ Diagnosa Parkinson didasarkan pada kriteria klinis Hughes:

- Possible → Bila terdapat **salah satu** gejala TRAP
- Probable → Kombinasi **2 gejala** utama (termasuk postur tak stabil) atau 1 dari 3 gejala kardinal yang asimetris
- Definite → Kombinasi **3 dari 4 gejala utama** atau 2 gejala dengan satu gejala lain yang asimetris (3 tanda kardinal)

✓ Stadium (tingkat keparahan) Parkinson didasarkan pada kriteria Hoehn & Yahr:

- Stadium I : Unilateral, ekspresi wajah berkurang, tremor, fleksi dan ayunan lengan berkurang.
- Stadium II : Bilateral, postur bungkuk, jalan lambat dengan langkah kecil, sukar balik badan.
- Stadium III : Gangguan jalan menonjol, postur tak stabil tapi jarang jatuh.
- Stadium IV : Disabilitas jelas, Berjalan terbatas tetapi tanpa bantuan, Cenderung jatuh.
- Stadium V : Tidak mampu berdiri/ jalan walaupun dengan bantuan, Bedridden atau duduk saja di kursi, Bicara tak jelas, wajah tanpa ekspresi, jarang kedip.

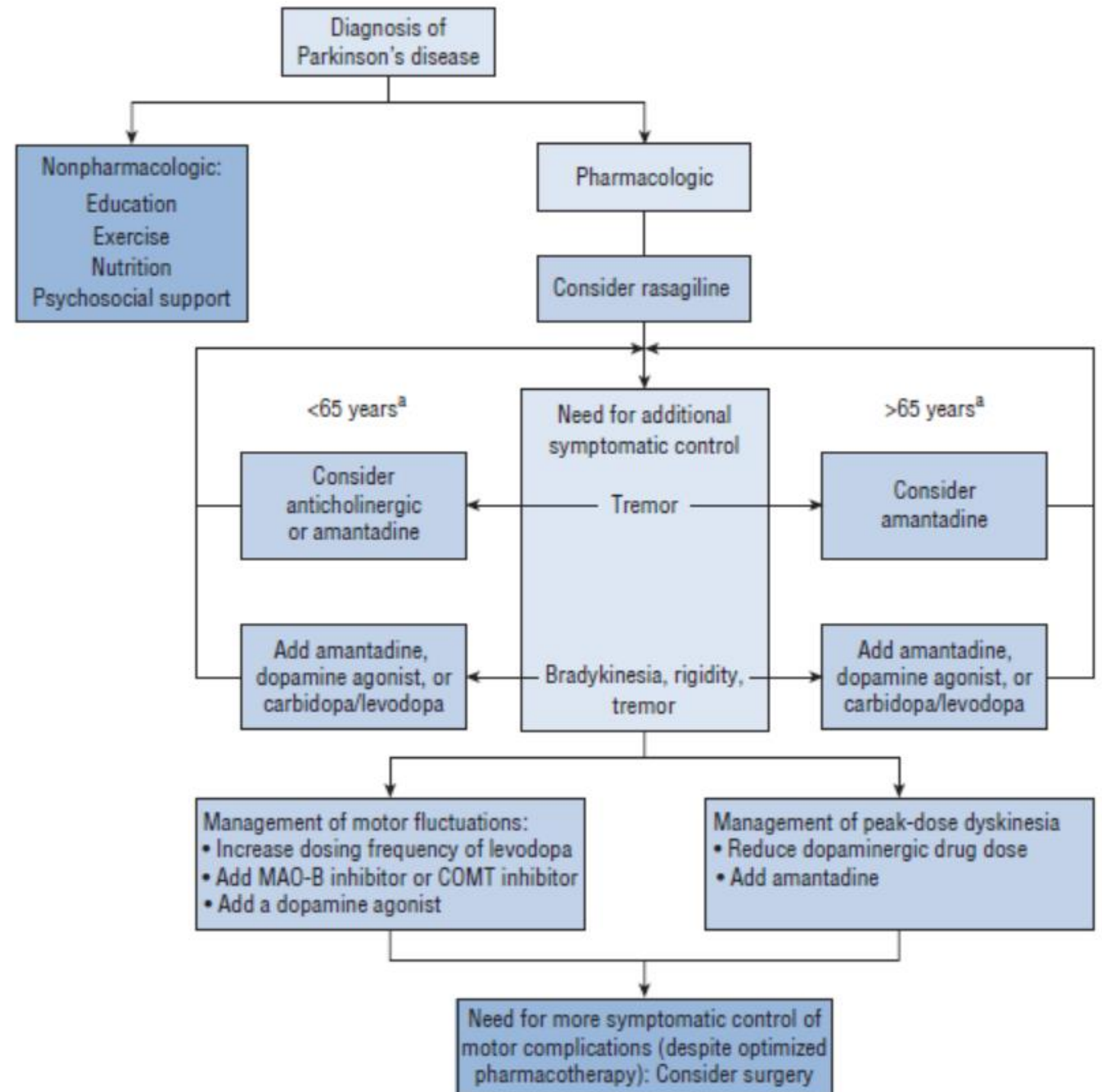
Terapi Farmakologi

Pengobatan farmakologi dilakukan dengan 3 strategi utama:

1. **Perlindungan neuron** untuk mencegah kematian sel (neuroprotection) atau meningkatkan kelangsungan hidup sel (neurotrophic factor)

2. **Meningkatkan rekayasa** farmakologi dengan meningkatkan jumlah dopamin

3. **Penggantian sel** (cell replacement therapy)



Subclass, Drug	Mechanism of Action	Effects	Clinical Applications	Pharmacokinetics, Toxicities, Interactions
LEVODOPA AND COMBINATIONS				
• Levodopa	Transported into the central nervous system (CNS) and converted to dopamine (which does not enter the CNS); also converted to dopamine in the periphery	Ameliorates all motor symptoms of Parkinson's disease and causes significant peripheral dopaminergic effects (see text)	Parkinson's disease: Most efficacious therapy but not always used as the first drug due to development of disabling response fluctuations over time	Oral • ~6–8 h effect • Toxicity: Gastrointestinal upset, arrhythmias, dyskinesias, on-off and wearing-off phenomena, behavioral disturbances • Interactions: Use with carbidopa greatly diminishes required dosage and is now standard • use with COMT or MAO-B inhibitors prolongs duration of effect
• <i>Levodopa + carbidopa (Sinemet, others): Carbidopa inhibits peripheral metabolism of levodopa to dopamine and reduces required dosage and toxicity; carbidopa does not enter CNS</i> • <i>Levodopa + carbidopa + entacapone (Stalevo): Entacapone is a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor (see below)</i>				
DOPAMINE AGONISTS				
• Pramipexole	Direct agonist at D ₃ receptors, nonergot	Reduces symptoms of parkinsonism • smooths out fluctuations in levodopa response	Parkinson's disease: Can be used as initial therapy • also effective in on-off phenomenon	Oral • ~8 h effect • Toxicity: Nausea and vomiting, postural hypotension, dyskinesias, confusion, impulse control disorders, sleepiness
• <i>Ropinirole: Similar to pramipexole; nonergot; relatively pure D₂ agonist</i> • <i>Bromocriptine: Ergot derivative; potent agonist at D₃ receptors; more toxic than pramipexole or ropinirole; now rarely used for antiparkinsonian effect</i> • <i>Apomorphine: Nonergot; subcutaneous route useful for rescue treatment in levodopa-induced dyskinesia; high incidence of nausea and vomiting</i>				
MONOAMINE OXIDASE (MAO) INHIBITORS				
• Rasagiline	Inhibits MAO-B selectively; higher doses also inhibit MAO-A	Increases dopamine stores in neurons; may have neuroprotective effects	Parkinson's disease: Adjunctive to levodopa • smooths levodopa response	Oral • Toxicity & interactions: May cause serotonin syndrome with meperidine, and theoretically also with selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants
• <i>Selegiline: Like rasagiline, adjunctive use with levodopa; may be less potent than rasagiline</i> • <i>Safinamide: Also used as adjunct to levodopa in patients with response fluctuations</i>				
COMT INHIBITORS				
• Entacapone	Inhibits COMT in periphery • does not enter CNS	Reduces metabolism of levodopa and prolongs its action	Parkinson's disease	Oral • Toxicity: Increased levodopa toxicity • nausea, dyskinesias, confusion
• <i>Tolcapone: Like entacapone but enters CNS; some evidence of hepatotoxicity, elevation of liver enzymes</i>				
ANTIMUSCARINIC AGENTS				
• Benztropine	Antagonist at M receptors in basal ganglia	Reduces tremor and rigidity • little effect on bradykinesia	Parkinson's disease	Oral • Toxicity: Typical antimuscarinic effects—sedation, mydriasis, urinary retention, constipation, confusion, dry mouth
• <i>Biperiden, orphenadrine, procyclidine, trihexyphenidyl: Similar antimuscarinic agents with CNS effects</i>				

Table 6.26 Pharmacological rationales for enhancing dopaminergic transmission in the basal ganglia

Approach	Rationale	Drug group and examples
Reduce cholinergic activity	Balance diminished dopaminergic activity	Antimuscarinic, e.g. trihexyphenidyl (benzhexol), procyclidine
Inhibit neuronal dopamine re-uptake	Maximize remaining dopaminergic activity	Amantadine
Stimulate dopamine receptors	Mimic dopamine	Dopamine agonist: • Ergot derived: cabergoline, pergolide, lisuride, bromocriptine • Non-ergot derived: ropinirole, rotigotine, pramipexole • Other: apomorphine
Supply dopamine precursor	Increase dopamine level in basal ganglia	Levodopa
Reduce peripheral destruction of precursor	Increase levodopa penetration into brain	Decarboxylase inhibitor, e.g. carbidopa, benserazide COMT-inhibitor: entacapone, tolcapone
Reduce central destruction of dopamine	Increase dopamine half-life in brain	COMT-inhibitor: tolcapone MAO-B inhibitor, e.g. selegiline, rasagiline

MAO-B, monoamine oxidase-B; COMT, catechol-O-methyl transferase.

Obat untuk meningkatkan jumlah dopamin

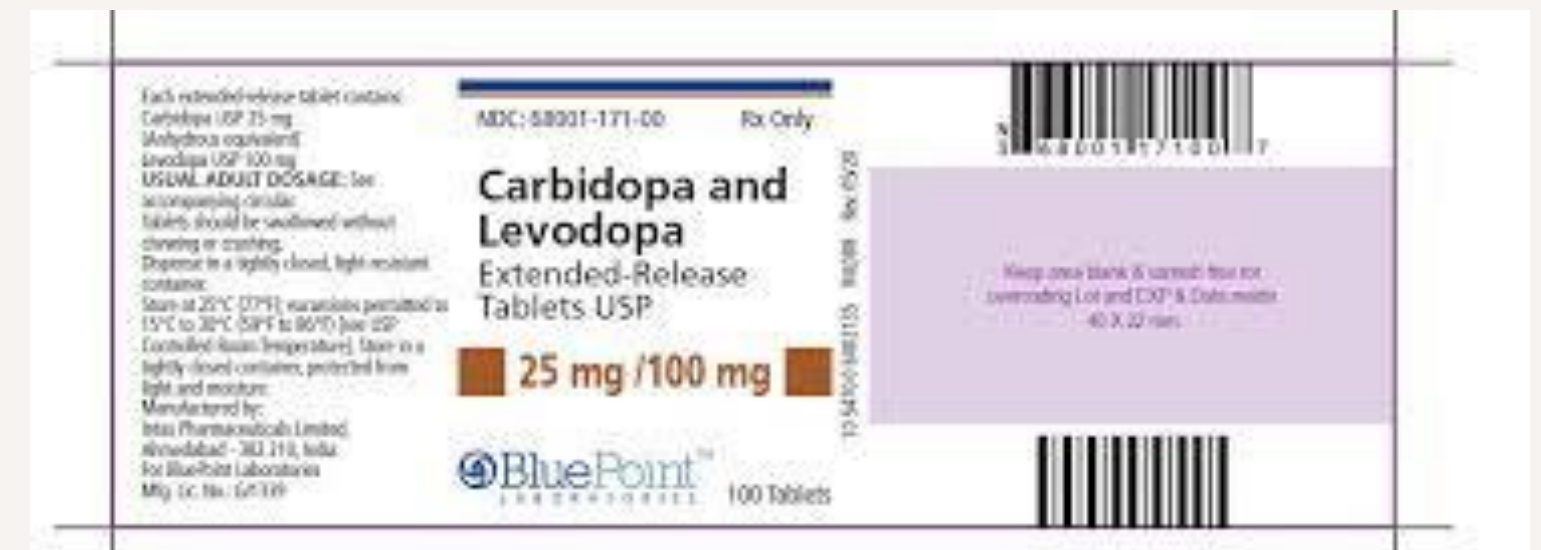
Levodopa

✓ suatu asam amino **prekursor dopamin**, bekerja dengan cara menggantikan dopamin striatal yang hilang

✓ Levodopa **diberikan bersama** dengan suatu **inhibitor dopa-dekarboksilase ekstraserebral** yang akan mencegah konversi perifer levodopa menjadi dopamin, sehingga efek samping pada saluran cerna (mual, muntah) dan efek kardiovaskular (aritmia, hipotensi) dapat dikurangi.

✓ Inhibitor dopa-dekarboksilase ekstraserebral yang digunakan bersama dengan levodopa adalah **benserazid (co-beneldopa)** dan **karbidopa (co-kareldopa)**

✓ Sediaan ***tablet lepas lambat (Controlled release)*** dengan tujuan untuk memperpanjang waktu paruh sehingga mengurangi fluktuasi kadar dalam darah



Obat untuk meningkatkan jumlah dopamin

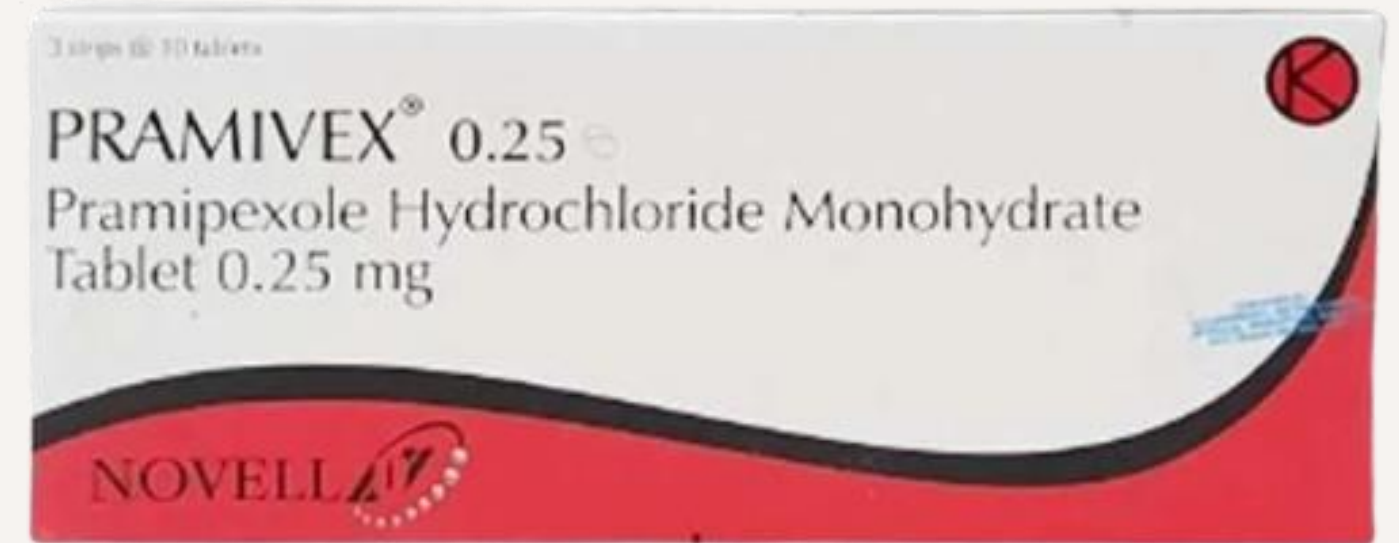
Agonis dopamine

✓ memiliki aksi langsung pada **reseptor dopamine**

✓ pengobatan pasien baru biasanya dimulai dengan menggunakan agonis reseptor dopamine.

✓ Agonis reseptor dopamine lebih banyak menyebabkan efek samping neuro psikiatrik dibandingkan dengan levodopa.

✓ Agonis dopamine dapat menyebabkan reaksi fibrotik pada pulmoner, retroperitoneal, dan pericardial, sehingga sebelum menggunakan obat ini perlu diperiksa laju endap darah dan kreatinin serum, serta melakukan foto rontgen dada.



Obat untuk meningkatkan jumlah dopamin

MAO inhibitor (inhibitor/penghambat monoaminoksidase β)

✓ Selegilin digunakan sebagai **terapi tambahan bersama levodopa** untuk mengurangi perburukan 'end-of-dose' pada pasien dengan penyakit **Parkinson tahap lanjut**.

✓ Pada pasien dengan **hipotensi postural**,

penggunaan selegilin yang dikombinasikan

dengan levodopa sebaiknya *dihindari atau digunakan dengan sangat hati-hati*.



Obat untuk meningkatkan jumlah dopamin

COMT inhibitor

- ✓ mencegah pemecahan perifer levodopa, dengan cara **menghambat katekol-O-metiltransferase**, sehingga lebih banyak levodopa yang sampai ke otak.
- ✓ Obat ini digunakan bersama dengan co-beneldopa atau co-kareldopa untuk pasien Parkinson yang mengalami perburukan 'end-of-dose' dan tidak dapat distabilkan dengan kombinasi ini.



Obat untuk meningkatkan jumlah dopamin

Amantadin

✓ Merupakan antivirus yang dapat digunakan untuk membantu **menghambat reuptake**

dopamine

✓ Efek samping dapat menimbulkan kebingungan dan halusinasi



Obat untuk mengurangi jumlah ACh

Antimuskarinik (triheksilfenidil, benztropine)

✓ Bekerja dengan cara **mengurangi efek kolinergik** sentral yang berlebihan akibat adanya defisiensi dopamin.

✓ Bermanfaat pada parkinsonisme yang **diinduksi oleh obat** (misal antipsikotik), namun tidak digunakan pada *Parkinson yang idiopatik*.

✓ Pada Parkinson idiopatik, antimuskarinik mengurangi tremor dan rigiditas, tapi obat ini memiliki sedikit efek pada bradikinesia.

✓ Antimuskarinik sebaiknya digunakan secara hati-hati pada penyakit kardiovaskular, hipertensi, gangguan psikotik, hipertrofi prostat, pireksia, pada orang dengan kecenderungan mengalami glaukoma sudut sempit, dan pada orang lansia.



