

**PENATALAKSANAAN
PENYAKIT PARKINSON**

TIGA KONSEP BESAR

DALAM PENGOBATAN FARMAKOLOGIS MAUPUN PEMBEDAHAN

- **SIMTOMATIS**

MEMPERBAIKI GEJALA DAN TANDA AKIBAT PENYAKIT

- **PROTEKTIF**

MENGGUNAKAN DAN MEMANFAATKAN MEKANISME PATOFISIOLOGI → MENGHASILKAN PERLINDUNGAN THD SUBSTRAT YG BERPERANAN PD PATOFISIOLOGI PENYAKIT

- **RESTORATIF**

UPAYA PENYEDIAAN NEURON-NEURON BARU ATAU MEMACU PERTUMBUHAN DAN MENINGKATKAN FUNGSI SEL YANG MASIH ADA

TUJUAN PENGOBATAN
PEMULIHAN DISABILITAS FUNGSIONAL PENDERITA

**TIDAK MUNGKIN MENIADAKAN SAMA SEKALI
SELURUH GEJALA DAN TANDA PENYAKIT
WALAUPUN DGN OBAT-OBATAN DOSIS TINGGI**

PENGOBATAN BERSIFAT INDIVIDUAL

LEVODOPA
MEDIKAMENTOSA UTAMA

KOMPLIKASI PENGOBATAN JANGKA PANJANG

PERLU DIKUASAI
ETIOLOGI DAN FAKTOR-FAKTOR KAUSATIF

STRATEGI UTAMA

(1)

PERLINDUNGAN NEURON
(NEUROPROTECTION)

(2)

MENINGKATKAN REKAYASA
FARMAKOLOGIS
UNTUK MENGELOLA MANIFESTASI KLINIS

(3)

PENGGANTIAN SEL
(CELL REPLACEMENT THERAPY)

NEUROPROTECTION dan ***NEUROTROPHIC FACTORS***

Pendekatan perlindungan neuron telah secara luas diterapkan untuk mengatasi keadaan neurodegeneratif

- ***NEUROPROTECTION***
- **konsep tentang peningkatan ketahanan sel untuk mencegah kematian sel**
- ***NEUROTROPHIC FACTORS***
- **zat atau bahan yang meningkatkan kelangsungan hidup sel**

Tabel 1. *Potential neuroprotective agents*
(Lewis, et al. 2003)

<i>Agent</i>	<i>Possible mechanism of action</i>	<i>Reference</i>
<i>Selegiline</i>	<i>monoamine oxidase inhibition, antispoptotic factor</i>	<i>Shoulson I (1998)</i>
<i>Vitamin E</i>	<i>antioxidant</i>	<i>ditto</i>
<i>Dopamin agonist</i>	<i>antioxidant</i>	<i>Shoulson I (1998); Olanow CW, et al. (1998)</i>
<i>Glutamatergic modulators</i>	<i>modifier of toxic actions of glutamate</i>	<i>Verhagen Metman L, et al. ((1998); Turski L, et al. (1991); Boireau A, et al. (1994); Barneoud P, et al. (1996)</i>

Penggunaan vit. C, Vitamin E, antagonis glutamat dan neuroprotektif yang lain masih dalam penelitian.

Penelitian Coenzyme Q₁₀ (Shults et al 2002)

AGONIS DOPAMIN dan VITAMIN E

- **Tidak ada penelitian yang secara penuh dan definitif menunjukkan bahwa agonis dopamin melindungi neuron penghasil dopamin**
- **Agonis dopamin melindungi kultur neuron terhadap berbagai toksin dan efek tersebut diduga berkaitan dengan kerja antioksidan yang dimilikinya**
- **Penelitian tentang vitamin E gagal menunjukkan pilihan dosis yang secara bermakna memberikan manfaat**

PRAMIPEXOL (agonis dopamin):
efek neuroprotektif ditunjukkan dlm penelitian dng pengurangan hilangnya striatal ^{123}I -beta-CIT uptake, suatu petunjuk degenerasi neuron

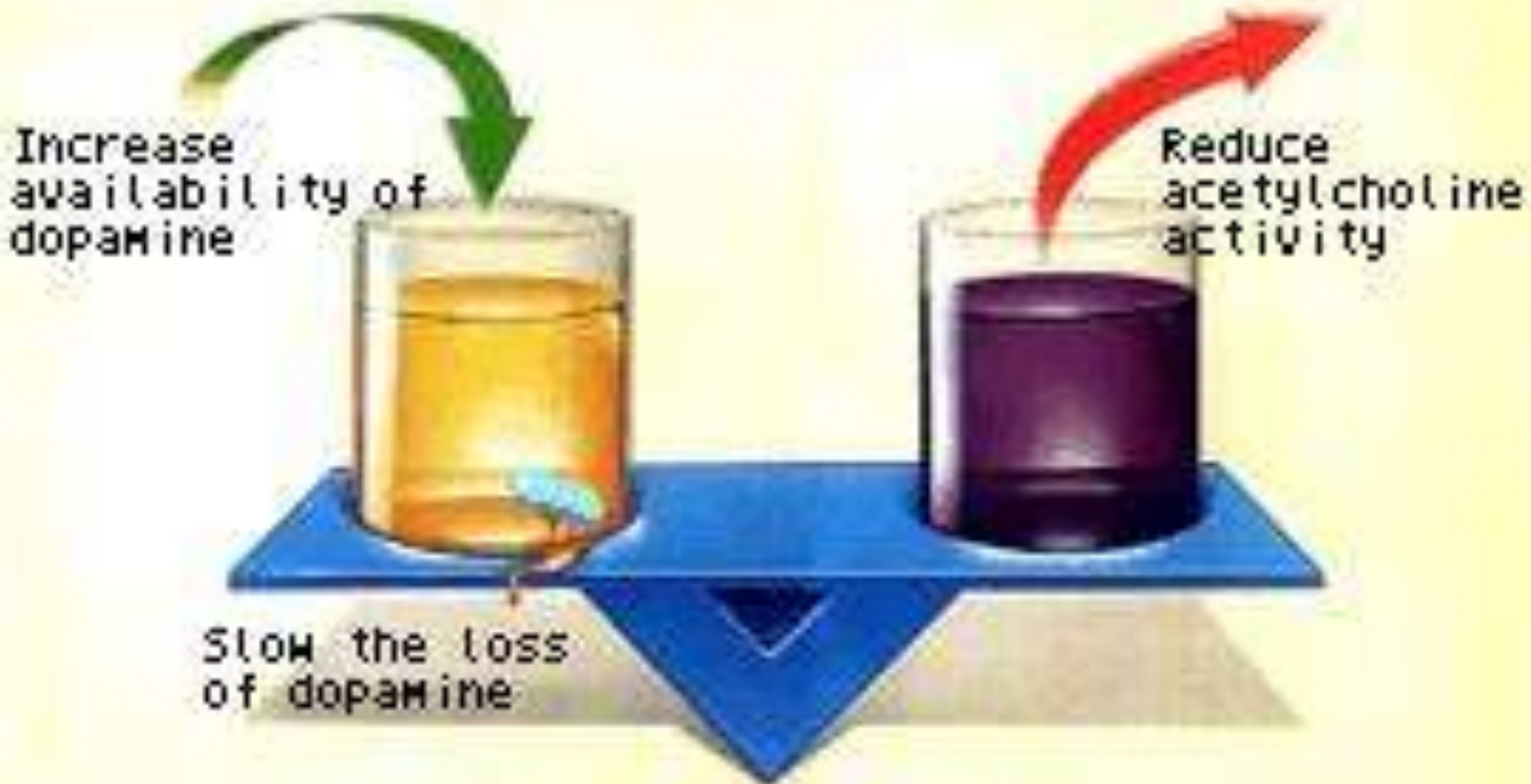
Glial-cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF):
sifat neuroprotektif dan restoratif pada percobaan binatang, namun pada manusia dng pemberian secara intraserebroventrikular hasilnya tidak memuaskan; melalui vektor viral langsung ke parenkhim otak masih dalam penelitian

MENINGKATKAN REKAYASA FARMAKOLOGIS UNTUK MENGELOLA MANIFESTASI KLINIS

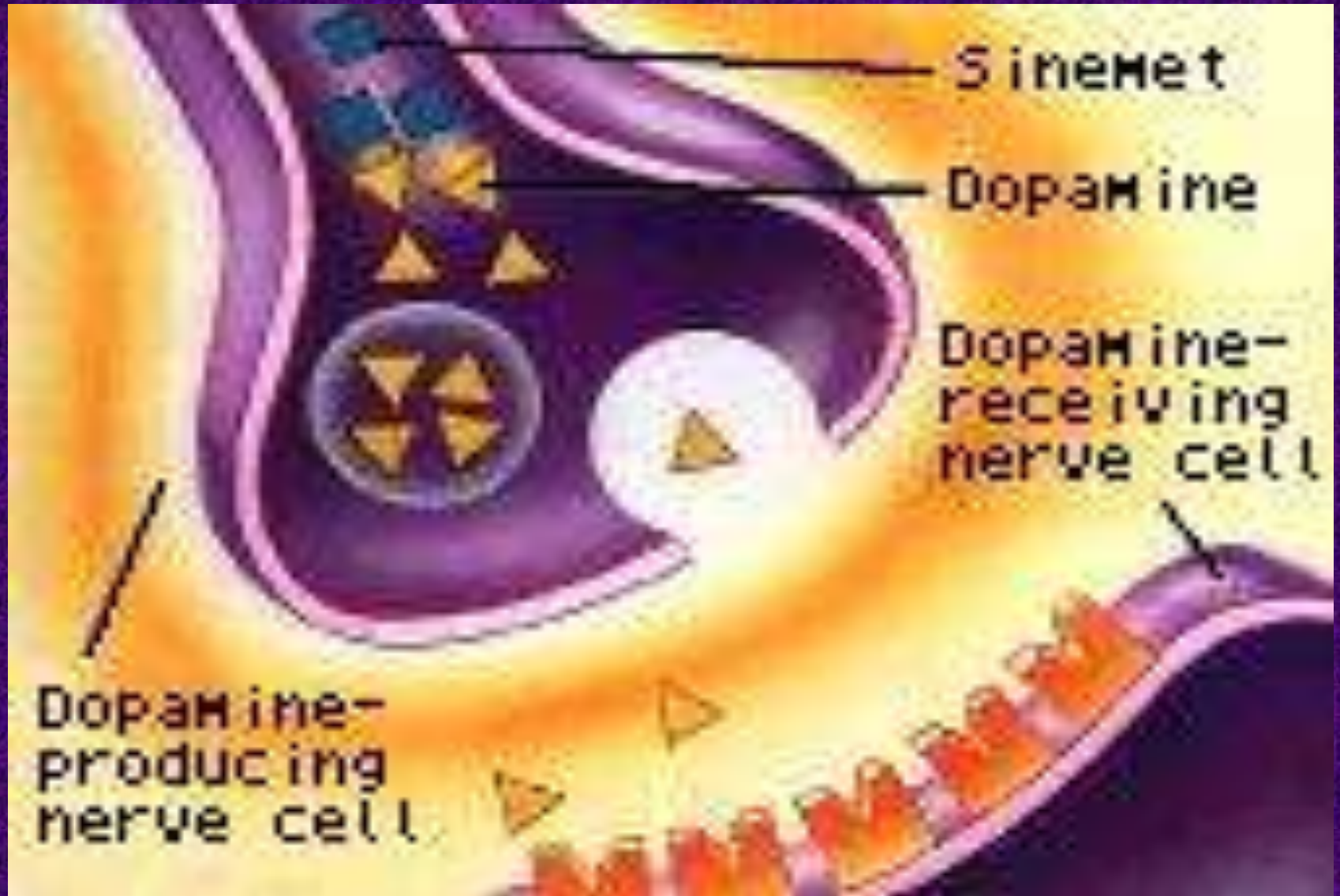
BERKAITAN DENGAN **DOPAMIN SECARA LANGSUNG:**

- **MENYULIH DOPAMIN YANG HILANG**
- **MENGGANTI DENGAN ZAT YANG “MENYERUPAI”
DOPAMIN**
- **MEMBANTU SEL-SEL SARAF UNTUK MELEPASKAN
SIMPANAN DOPAMIN**
- **MENYESUAIKAN AKTIFITAS ASETILKHOLIN UNTUK
MEMPERBAKI KESEIMBANGAN DOPAMIN /
ASETILKHOLIN**
- **MENGAWETKAN DOPAMIN YANG TELAH TERDAPAT DI
OTAK**

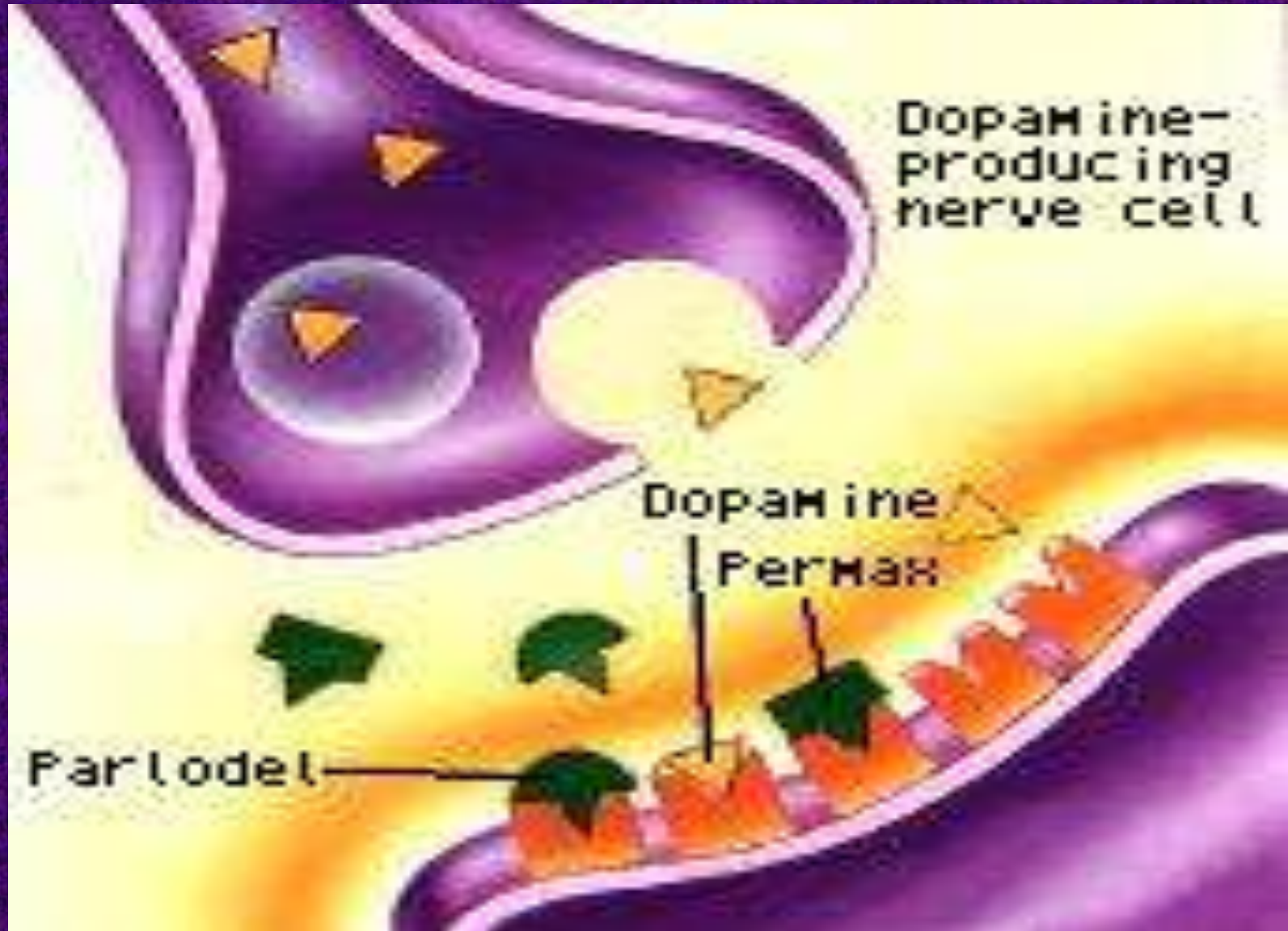
EFFECTS OF PARKINSON'S DISEASE THERAPY



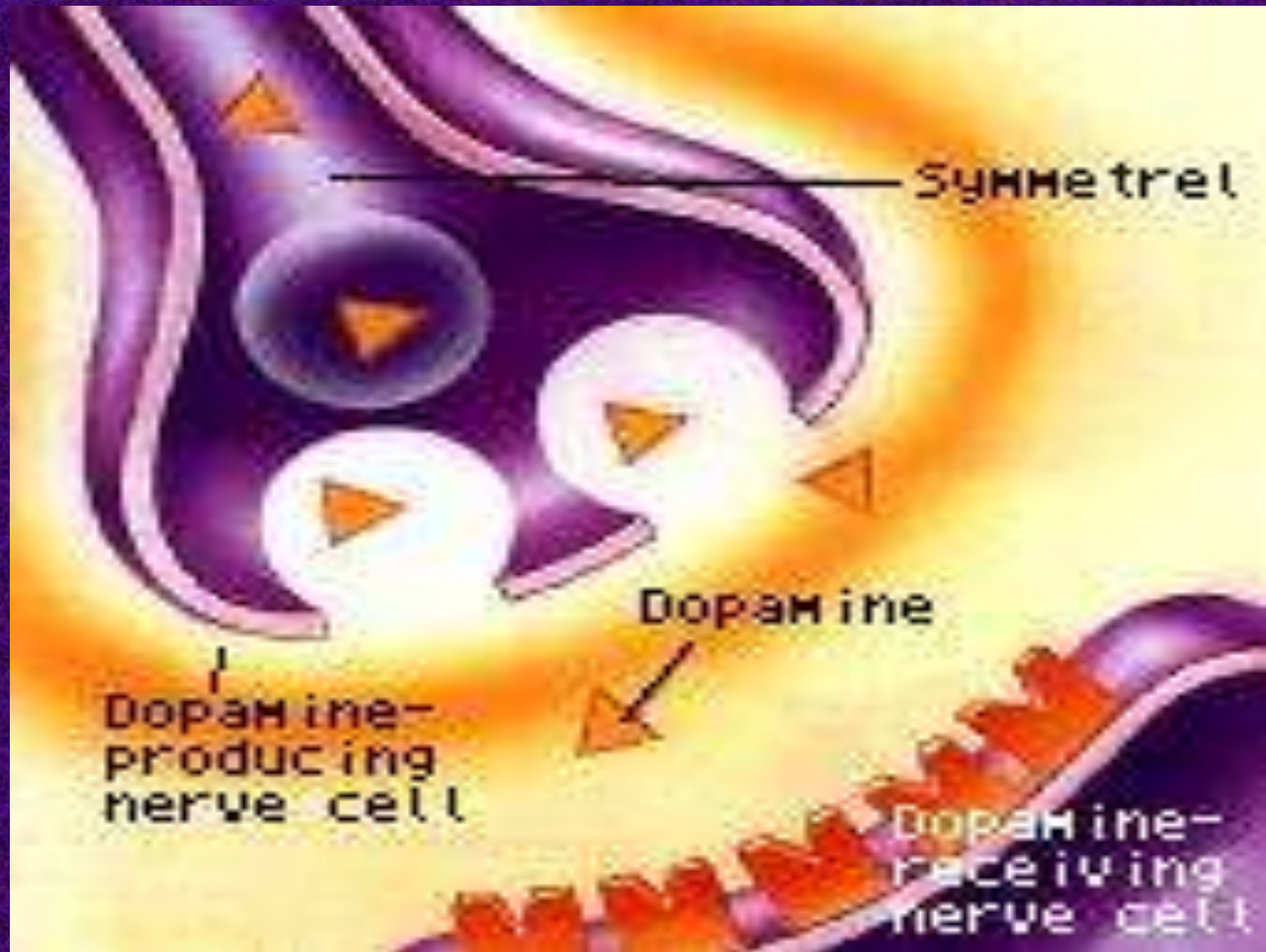
DOPAMINE REPLACEMENT THERAPY



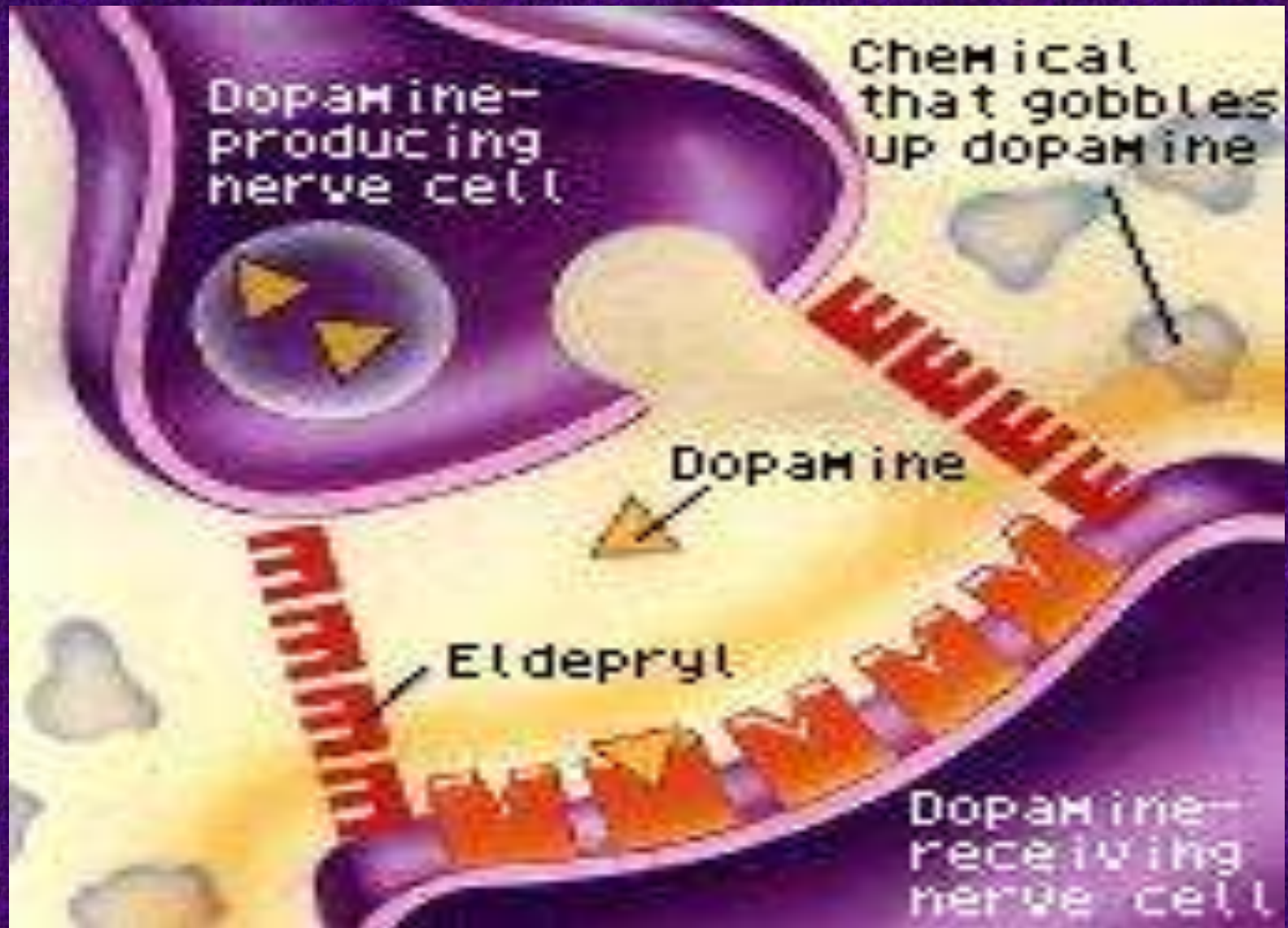
DOPAMINE SUBSTITUTION THERAPY



DOPAMINE RELEASING THERAPY



DOPAMINE CONSERVATION THERAPY



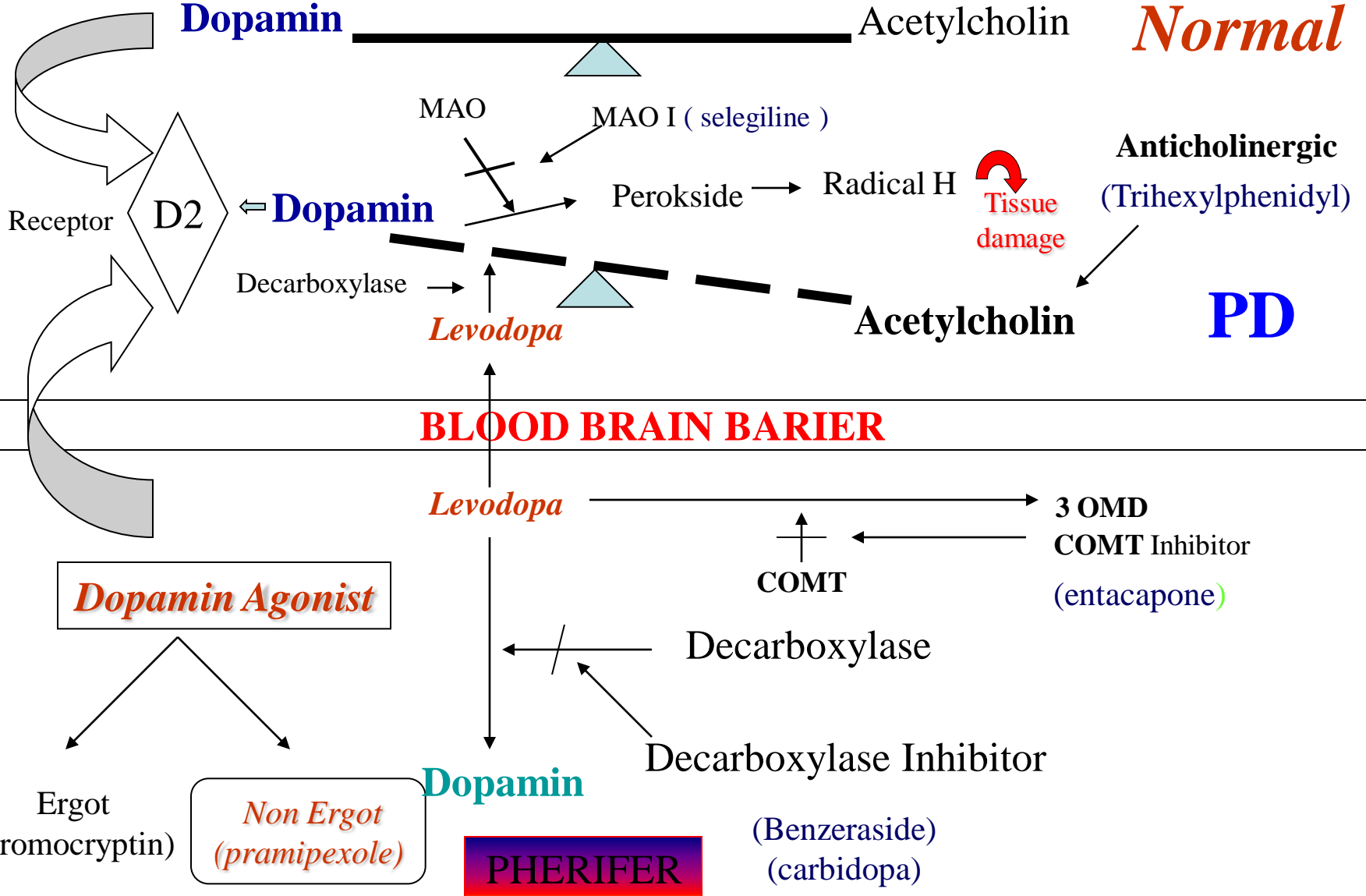
BRAIN

Ganglia basalis

Dopamin

Acetylcholin

Normal



SEDIAAN CONTROLLED-RELEASED

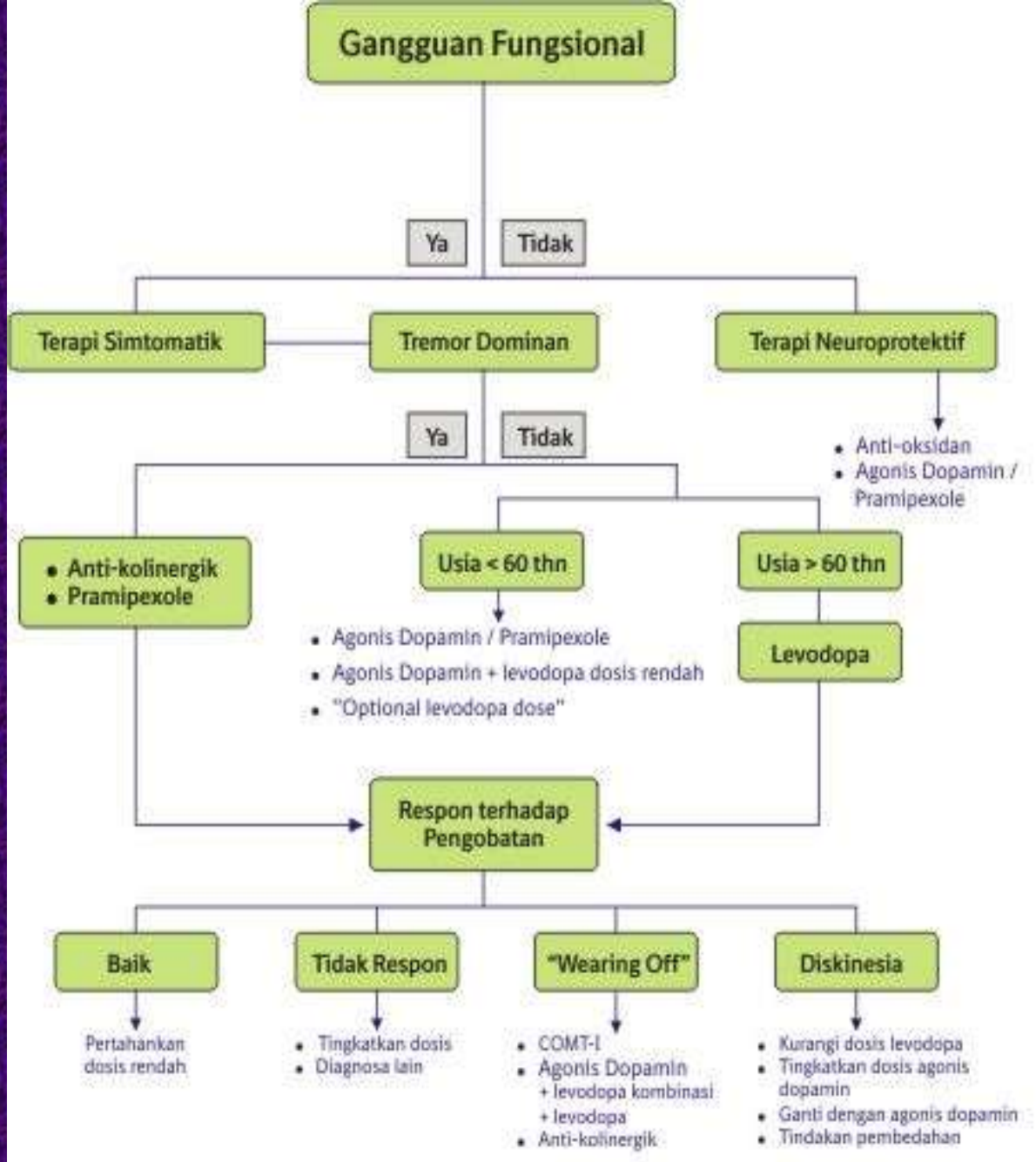
MEMPERPANJANG WAKTU PARUH

- **Waktu paruh pendek**
- **fluktuasi kadar dalam darah**
- **pengaruh terhadap farmakokinetik obat**
- **fluktuasi pasokan levodopa pada reseptor striatal**
- **kegagalan kapasitas penyimpanan dopamin**
- **o.k. neuron di substansia nigra berkurang secara progresif**
- **produk toksik dari metabolisme dopamin**
- **farmakodinamik: terjadi perubahan reseptor dopamin**
- **perubahan sensitifitas reseptor**

KAPAN AWAL LEVODOPA DIBERIKAN KONTROVERSIAL

ALASAN TEORITIS PENUNDAAN PEMBERIAN LEVODOPA:

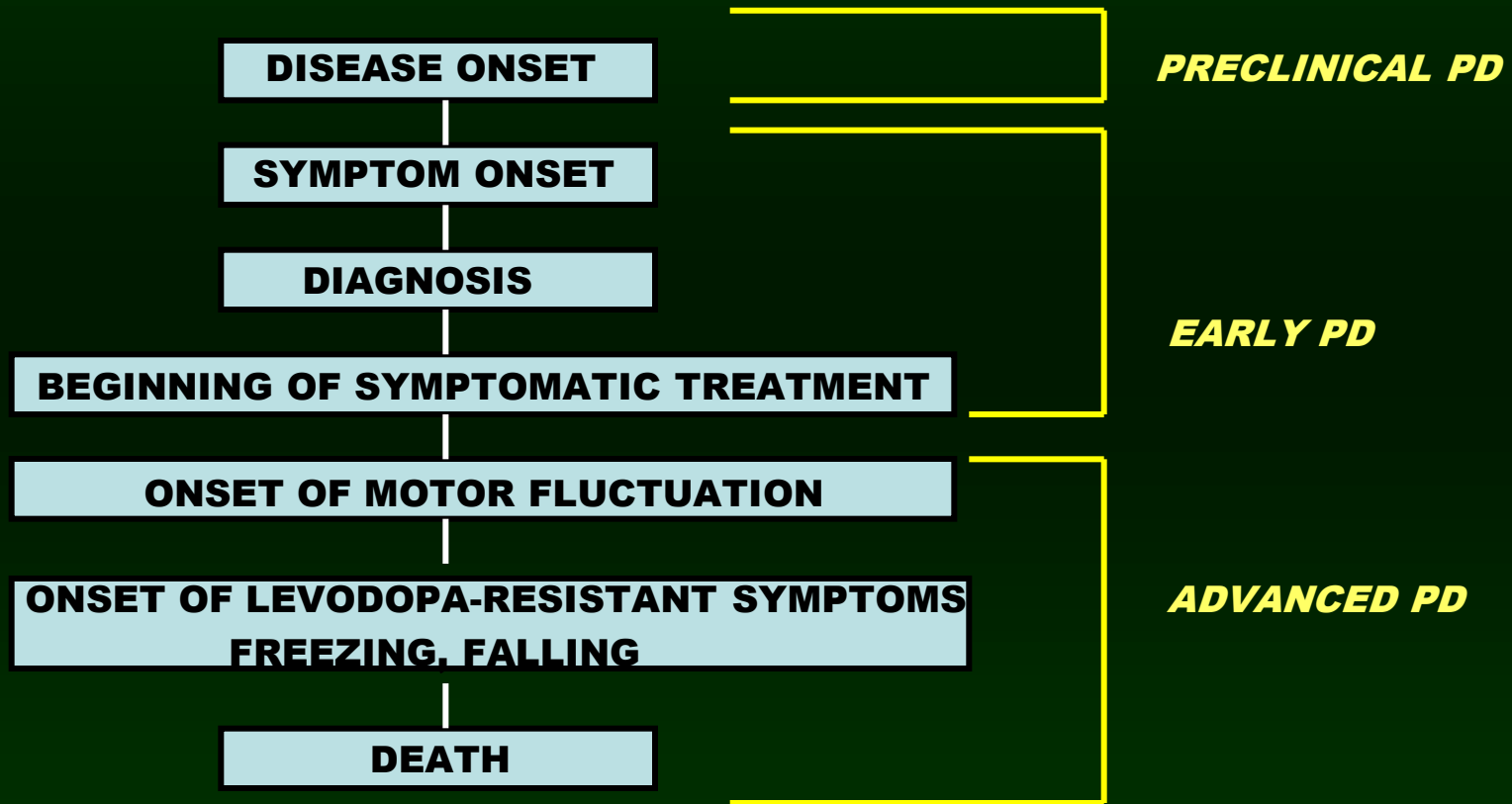
- **ADANYA ANGGAPAN BAHWA KOMPLIKASI PEMBERIAN LEVODOPA BERKAITAN DENGAN LAMANYA PEMBERIAN DAN PENGOBATAN**
- **MERUJUK HIPOTESIS STRES OKSIDATIF, LEVODOPA AMBIL BAGIAN DLM MEKANISME PATOGENIK DNG MENGHASILKAN LEBIH BANYAK DOPAMIN YG PADA GILIRANNYA TERBENTUK LEBIH BANYAK RADKAL BEBAS**



ALGORITMA PENATALAKSANAAN PENYAKIT PARKINSON

**Konsensus POKDI
Gangguan Gerak
PERDOSSI 2003**

TERAPI BERKESINAMBUNGAN, DAPAT DI “BEDA” KAN:
→ **PENGOBATAN PADA PENYAKIT DINI (*EARLY*)**
→ **PENGOBATAN PADA KEADAAN LANJUT (*ADVANCED*)**



KAPAN TERAPI MEDIKAMENTOSA

- **PEMBERIAN OBAT SEBELUM GEJALA ?**
- **PENYAKIT BERLANJUT → SIMTOMATIS ?**
- **KEADAAN KLINIS → PEKERJAAN DAN *ADL*
FINANSIAL
SOSIAL**

➤ **INDIVIDUAL - “*START LOW GO SLOW*”**

GEJALA KLINIS RINGAN

- **TUNDA OBAT-OBAT SIMTOMATIS, WAKTU YANG TEPAT
UNTUK LEVODOPA**
- **LEBIH DULU *SELEGILINE* (NEUROPROTEKTIF) *****
- **MULAI DENGAN OBAT ANTIKHOLINERGIK, *AMANTADINE*,
ATAU AGONIS DOPAMIN**

KONTROVERSI PEMBERIAN SELEGILINE

**OBAT TUNGGAL TERAPI AWAL ?
KOMPLIKASI FATAL DI BIDANG KARDIOVASKULAR**

**DALAM KOMBINASI DNG LEVODOPA:
MENINGKATKAN ANGKA KEMATIAN**

**TAHAP DINI – PENDERITA MUDA ? (Cheryl, 1999)
TIDAK DIANJURKAN (Adler, 2003)**

PEMILIHAN JENIS AGONIS DOPAMIN

PERTIMBANGAN:

- **INDIKASI BERKAITAN DENGAN TAHAP-TAHAP PENYAKIT**
- **PROFIL KEAMANAN**
- **KEMUDAHAN SKEDUL TITRASI**

AGONIS DOPAMIN YANG DAPAT DIGUNAKAN PADA SETIAP TAHAPAN PENYAKIT

BERKAITAN DENGAN:

- **MONOTERAPI PADA TAHAP DINI PENYAKIT**
- **KOMBINASI DINI DENGAN LEVODOPA; PENAMBAHAN AGONIS DOPAMIN PADA PENGOBATAN LEVODOPA DALAM BULAN PERTAMA PADA PASIEN YANG TAK MENGALAMI FLUKTUASI**
- **KOMBINASI LANJUT DENGAN LEVODOPA; PENAMBAHAN AGONIS DOPAMIN PADA PENDERITA YANG TELAH MENDAPATKAN PENGOBATAN LEVODOPA UNTUK BEBERAPA TAHUN DAN ADA FLUKTUASI MOTORIK**

**MONOTERAPI PADA TAHAP DINI PENYAKIT
LEBIH BAIK *RELATIVE LONG-ACTING*
MENJAMIN KESEIMBANGAN DLM PLASMA DAN EFIKASI
KLINIS**

**Tabel 2 . Waktu paruh zat-zat dopaminergik
(Lebrun-Frenay, Borg. 2002)**

Jenis Dopaminergik	Waktu Paruh (jam)
<i>Bromocriptine</i>	3-8
<i>Carbidopa/levodopa</i>	1-1.5
<i>Pergolide</i>	7-16
<i>Piribedil</i>	21
<i>Pramipexole</i>	8-12
<i>Ropinirole</i>	6-8

- ***ROPINIROLE*** DAN ***PRAMIPEXOL*** MENUNJUKKAN EFIKASI ATAS GEJALA DAN SECARA SUBSTANTIF MENUNDA KEBUTUHAN PEMBERIAN ***LEVODOPA***
- ***BROMOCRIPTINE*** DAN ***PERGOLIDE*** MEMILIKI EFIKASI DAN TOLERABILITAS YANG SEBANDING
- ***PERGOLIDE*** HANYA DIINDIKASIKAN UNTUK KOMBINASI DENGAN ***LEVODOPA***
- ***PIRIBEDIL*** OBAT AKTIF UNTUK MONOTERAPI THD SELURUH GEJALA UTAMA PENYAKIT, OBAT PILIHAN UTAMA UNTUK TREMOR, PENGGUNAAN TAHAP DINI JUGA MENUNDA PEMBERIAN ***LEVODOPA***

KOMBINASI DINI DENGAN *LEVODOPA*

AGONIS DOPAMIN BERSAMA *LEVODOPA* DOSIS RENDAH AKAN MEMPERTAHANKAN DAN MENINGKATKAN PANJANG WAKTU 'ON'

***PERGOLIDE* DAN *PRAMIPEXOLE* TIDAK DIINDIKASIKAN UNTUK KOMBINASI DINI (DUKUNGAN RCT?)**

***ROPINIROLE* TEPAT DIGUNAKAN UNTUK KOMBINASI BILA *LEVODOPA* MENUNJUKKAN KEGAGALAN DAN MUNCUL FENOMENA 'ON-OFF'**

BROMOCRIPTINE* DAN *PIRIBEDIL* MEMPUNYAI INDIKASI JELAS UNTUK KOMBINASI DINI DENGAN *LEVODOPA

KOMBINASI LANJUT DENGAN *LEVODOPA*

SEMUA AGONIS DOPAMIN TERSEBUT DAPAT DIGUNAKAN DAN EFISIEN

PROFIL KEAMANAN

**REAKSI-REAKSI DOPAMINERGIK PERIFER KLASIK
MUAL, MUNTAH, HIPOTENSI, DAN GEJALA PSIKIATRI**

**CENDERUNG PADA AWAL PENGOBATAN
MEREDA SETELAH TERJADI TOLERANSI DLM BBRP HARI / MINGGU**

**AGONIS DOPAMIN:
LEBIH BANYAK GANGGUAN NEUROPSIKIATRIK
(HALUSINASI, PSIKOSIS)
PADA LANJUT USIA DAN PENYANDANG GANGGUAN KOGNISI**

- **EFEK SAMPING ERGOT (JARANG TAPI HARUS DIPERHATIKAN) :**
ERYTHROMELALGIA, FIBROSIS PULMO ATAU RETROPERITONEAL DAN FENOMENA RAYNAUD'S-LIKE
- **FENOMENA SERANGAN TIDUR :**
DILAPORKAN PADA PENGGUNAAN *PRAMIPEXOLE* DAN *ROPINIROLE*
(efek sedatif lebih kuat dibanding agonis dopamin yang lain)
SERANGAN BERLANGSUNG TANPA PERINGATAN

SKEDUL TITRASI

KEMUDAHAN PENGGUNAAN

PRESKRIPSI DALAM PRAKTEK SEHARI-HARI, KEPATUHAN PENDERITA

INDICATION, POSSIBLE SEVERE SIDE-EFFECTS & TITRATION OF DOPAMIN AGONISTS (Lebrun-Frenay, Borg, 2002)

	Indication			Possible severe side effects		Titration (weeks)
	Mono-therapy	Early combination with L-dopa	Late combination with L-dopa	Ergot side effects (3)	Sleep attack	
Bromocriptine	+	+	+	+	NS	3 – 33
Pergolide			+	+	+	3 – 33
Piribedil	+	+	+		NS	3 – 7
Pramipexole	(1)		(2)		+++	3 – 7
Ropinirole	+		+		+++	4 – 18

(1) In only four countries; (2) thirteen countries

(3) Ergot side-effects : coronary vasoconstriction in case of severe cardiovascular pasts

Raynaud's phenomenon, retroperitoneal fibrosis, pleural pulmonary fibrosis

NS : non-significant

Rationale for Dopamine Agonists

- **Direct stimulation of dopamine receptors**
- **No need for presynaptic conversion**
- **No competition at the gut or BBB**
- **Selective receptor activation possible**
- **Alternate routes of administration**

TINDAKAN OPERATIF

**SEMENTARA WAKTU DIABAIKAN
DIGALAKKAN LAGI**

BERKENAAN DENGAN MASALAH PEMAKAIAN LEVODOPA JANGKA PANJANG

- ***THALAMOTOMY***
- ***PALLIDOTOMY***
- ***CHRONIC DEEP-BRAIN STIMULATION***

**TERHADAP *VENTRAL INTERMEDIATE NUCLEUS* DARI *THALAMUS*,
SUBTHALAMIC NUCLEUS, DAN *GLOBUS PALLIDUS INTERNUS***

UPAYA

**MENGATASI TANDA DAN GEJALA KLINIK
KETIMBANG TINDAKAN RESTORATIF**

CELL REPLACEMENT THERAPY

MOLECULAR BIOLOGICAL NEUROCONSTRUCTIVE PROCEDURES
TEKNIK-TEKNIK OPERASI MUTAKHIR MENGGUNAKAN TERAPI GEN

PENCANGKOKAN SEL-SEL YANG MEMPRODUKSI DOPAMIN

- ***HUMAN FOETAL ALLOGRAFTS***

HUMAN EMBRYONIC DOPAMINERGIC NIGRAL GRAFTS

- ***XENOGRAFTS***

NEURAL STEM CELLS (EMBRYONIC NEURAL STEM ATAU PRECURSOR CELLS)

- **MASALAH ETIK DAN TEKNIS**



SEMOGA BERMANFAAT

TERIMA KASIH ATAS PERHATIANNYA