



Volume 1 Nomor 2, Juli 2021

Penyakit Parkinson: Tinjauan Tentang Salah Satu Penyakit Neurodegeneratif yang Paling Umum

Safia Alia*, Hanik Badriyah Hidayati^{ID**}, Muh.Hamdan^{ID**}, Priya Nugraha^{ID**}, Achmad Fahmi***, Agus Turchan***, Yudha Haryono^{ID**}

* Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

** Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

*** Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Parkinson (PP) adalah penyakit neurodegeneratif paling umum ke dua yang melibatkan hilangnya neuron dopaminergik di otak tengah yang menyebabkan gejala motorik dan nonmotorik pada pasien yang mengalaminya. Gejala motorik ini dapat dikelola dan dikendalikan dalam jangka waktu tertentu dengan menggunakan obat-obatan seperti levodopa. PP mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia, oleh karena itu tinjauan pustaka tinjauan pustaka tentang PP menjadi penting dan kami akan menyampaikan berbagai hal penting dari PP mulai dari patofisiologi hingga tindakan pengobatan baik medikamentosa maupun tindakan intervensi.

Kata kunci : Gangguan gerak, Jalur nigrostriatal, Kehilangan dopamin, Penyakit parkinson, Stimulasi otak dalam

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease that involves the loss of dopaminergic neurons in the midbrain, which causes both motor and non-motor symptoms in patients who suffer from it. With drugs such as levodopa, motor symptoms of this movement disorder can be managed and controlled for a period of time. PD affects millions of people all over the world, therefore a literature review is important and we will discuss the essentials of PD from its pathophysiology to treatment measures.

Keyword : Deep brain stimulation, Dopamine loss, Movement disorder, Nigrostriatal pathway, Parkinson's disease

Penulis Korespondensi

Hanik Badriyah Hidayati

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Email: hanikhidayati@fk.unair.ac.id

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PP) adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling umum, dan menempati urutan ke dua setelah penyakit Alzheimer. Telah diketahui bahwa sebanyak 0,3% dari populasi umum telah mengalami PP.¹ Penyakit ini digambarkan sebagai "*shaking palsy*" oleh Dr. James Parkinson. Efek degeneratif pada mobilitas dan kontrol otot dapat dilihat melalui gejala yang sekarang dikenal sebagai tiga tanda utama PP seperti tremor saat istirahat (*resting tremor*), gerakan yang lambat (*bradikinesia*), dan kekakuan otot (*rigiditas*) yang disebabkan oleh berkurangnya produksi dopamin dalam otak. Sekitar 1 juta orang Amerika saat ini mengidap penyakit tersebut, di mana terdapat 20 kasus per 100.000 orang per tahun dengan total sejumlah 60.000 pasien dengan PP per tahun,² namun masih tidak sebanyak penyakit Alzheimer yang dihadapi oleh 5 juta orang Amerika.³

Obat untuk mengendalikan gejala yang timbul akibat PP bervariasi pada tiap pasien sehingga tidak ada satu obat pasti yang menjadi pilihan. Hal ini mungkin karena alasan nonklinis seperti latar belakang sosial ekonomi dan ras.⁴ Namun, obat yang paling umum digunakan untuk mengendalikan gejala PP antara lain Levodopa, agonis dopamin, inhibitor kolinesterase, obat antimuskarinik, inhibitor monoamine oksidase-B (MAO-B), dan amantadine.⁵ Obat-obat tersebut sebagian memiliki kemampuan untuk melewati sawar darah otak dan digunakan secara terus menerus untuk mengendalikan gejala PP bila telah mempengaruhi kualitas hidup pasien, terutama untuk mengontrol gejala motorik PP.⁶

Selain obat, tindakan bedah juga dapat dilakukan untuk mengendalikan gejala yang terjadi pada pasien dengan PP. *Stereotactic brain lesion* seperti talamotomi maupun palidotomi telak banyak digunakan oleh para ahli sejak lama. Pemasangan *Deep Brain Stimulation* (DBS) juga merupakan tindakan yang dapat dilakukan untuk mengendalikan gejala yang timbul akibat PP. Tindakan bedah ini dilakukan jika pasien masih menunjukkan respon dengan Levodopa, namun masih belum optimal mengontrol gejala PP, atau pasien PP yang durasi efek obatnya (periode *ON*) sangat pendek. Kombinasi antara tindakan bedah dan medikamentosa merupakan pilihan yang dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan PP.

Gejala nonmotorik juga menjadi masalah yang berdampak negatif pada pasien PP.⁷ Dampak psikologis PP juga terjadi pada pasien. Depresi ditemukan sebagai salah satu penyakit mental paling umum yang terkait dengan PP. Tingkat kejadian depresi pada PP berkisar antara 4%-70%. Data ini diambil dari berbagai penelitian yang sesuai metodologi dan kriteria diagnostik.⁸ Sebuah studi longitudinal yang dilakukan selama 2 tahun menunjukkan tentang gejala nonmotorik, seperti gangguan tidur, *mood*, dan perhatian yang berpengaruh

secara signifikan terhadap kualitas hidup pasien dengan PP.⁷

Pasien dengan PP bersama dengan keluarga pasien harus diberikan pengertian dengan baik tentang penyakit ini, terutama karena penyakit ini sangat umum. Tanda dan gejalanya harus dikenali, sehingga pasien dapat segera mencari pertolongan pada profesional. Informasi tambahan tentang PP ini akan memberikan pemahaman yang lebih dalam sehingga pasien dan orang yang dicintainya memiliki persiapan yang baik untuk menghadapi penyakit ini.

PEMBAHASAN

Definisi dan Observasi Klinis Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson (PP) adalah penyakit neurodegeneratif kronik yang ditandai dengan tiga tanda utama yaitu kelambatan gerakan (*bradikinesia*), kekakuan otot (*rigiditas*), dan tremor saat istirahat (*resting tremor*). Kompleksitas tiga gejala PP tersebut disebabkan oleh berkurangnya fungsi dopamin yang sering digambarkan sebagai parkinsonisme. Pada mulanya Dr. James Parkinson, orang yang pertama kali menemukan dan menamai penyakit ini, menyebutnya dengan sebutan "*shaking palsy*".² Tanda-tanda PP tersebut kemudian disempurnakan oleh Jean-Martin Charcot, dengan penambahan gangguan postural dan gaya berjalan sebagai komponen penyakit yang penting diobservasi.⁹

Patofisiologi Penyakit Parkinson

Patofisiologi PP dijelaskan dari hilangnya atau degenerasi neuron dopaminergik pada substansia nigra pars kompakta.^{2,9-14} Di dalam basal ganglia terdapat sejumlah struktur yang terlibat dalam fungsi motorik, termasuk neostriatum (nukleus kaudatus dan putamen), segmen globus pallidus eksternal dan internal (GPe, GPi, nukleus subthalamik (STN), substansia nigra dengan pars retikulata (SNr), serta pars kompakta (SNc). Struktur ini berfungsi bersama-sama membuat "lingkaran" untuk fungsi motorik dan merupakan bagian dari jalur nigrostriatal. Ketidakseimbangan pada jalur tersebut dapat menjadi penyebab utama timbulnya tanda-tanda utama PP.^{10,11,15}

Pada striatum, terdapat dua kelompok terpisah dari neuron reseptif dopamine yaitu neuron reseptor D1 dan neuron reseptor D2. Neuron reseptor D1 menstimulasi putamen untuk menghambat GPi dan disebut jalur langsung atau "*direct pathway*", sedangkan neuron reseptor D2 menghambat inhibisi yang dilakukan putamen terhadap GPe, sehingga meningkatkan inhibisi terhadap STN yang secara tidak langsung menurunkan stimulasi STN terhadap GPi oleh sebab itu disebut juga jalur tidak langsung atau "*indirect pathway*". Kedua jalur ini membentuk keseimbangan aktivitas ke GPi yang dilanjutkan ke

thalamus dan korteks motorik mengatur keluaran fungsi motorik.¹¹

Ketidakseimbangan jalur langsung dan tidak langsung dalam ganglia basal akibat penurunan produksi dopamin mengakibatkan timbulnya bradikinesia maupun rigiditas pada PP. Gejala tremor pada PP berdiri dalam pola patofisiologis yang terpisah dari gejala PP, mekanisme terjadinya tremor dapat dijelaskan melalui dua jalur, yaitu jalur basal ganglia dan jalur serebelum.¹³

Mendiagnosis Penyakit Parkinson

Akibat adanya heterogenitas fitur motorik yang disajikan pada pasien dengan PP,⁹ maka dalam mendiagnosis PP bukanlah tugas yang mudah.^{16,17} Sering terjadi kesalahan diagnosis PP pada kunjungan awal pasien dengan tingkat kesalahan sebesar 46%. Pasien dengan dugaan PP dianjurkan untuk mengunjungi spesialis gangguan gerak, karena bukti di Inggris menunjukkan bahwa tingkat kesalahan diagnostik di klinik gangguan gerak yang diagnosis dilakukan oleh ahli adalah hanya 2%-8%.¹⁸

Cara mendiagnosis PP adalah melalui diagnosis klinis terutama berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, dengan peningkatan kemungkinan pasien mengalami PP apabila terdapat riwayat keluarga dengan PP pada kerabat tingkat pertama. Seseorang dikatakan menderita parkinsonisme saat mereka datang dengan bradikinesia dan tremor saat istirahat (*resting tremor*), kekakuan (rigiditas), atau keduanya.¹⁷ Pasien dapat didiagnosis menagalami PP, apabila menunjukkan ciri-ciri "parkinsonisme" terlebih dahulu.¹⁹ Akurasi diagnosis meningkat selama beberapa kunjungan ke depan,²⁰ bersama dengan respons pasien terhadap Levodopa dan fluktuasi motorik.¹ Satu-satunya diagnosis dengan akurasi 100% berasal dari neuropatologi yang dapat diperiksa saat kematian pasien melalui otopsi.²⁰

Terdapat pedoman atau kriteria untuk membantu diagnosis pasien dengan PP, yang paling signifikan adalah kriteria diagnostik formal pertama yang diusulkan oleh *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB)*.²⁰ Kriteria tersebut digunakan oleh sebagian besar ahli,¹⁸ dan memiliki akurasi diagnostik sebesar 90%.¹

Gejala Nonmotorik Penyakit Parkinson

Meskipun PP dikenal sebagai gangguan pergerakan, gejala nonmotorik yang timbul pada penyakit ini tidak dapat diabaikan begitu saja karena akan berkontribusi pada kepastian diagnosis, dibuktikan dengan adanya fase pramotorik yang menjadi permulaan degenerasi saraf.¹⁹ Fase "*prodromal*" diketahui dapat terjadi mulai dari 12-14 tahun sebelum gejala motorik muncul.¹⁴ Beberapa gejala nonmotorik dapat terjadi setelah diagnosis PP saat gejala motorik yang memburuk.¹⁹

Gejala umum nonmotorik prodromal PP antara lain gangguan perilaku tidur salah satunya adalah *Rapid Eye Movement (REM)*, kehilangan penciuman,

konstipasi, kantuk berlebihan di siang hari, disfungsi saluran kemih, dan hipotensi ortostatik.^{1,2,14,17-19} Meskipun gejala ini tidak spesifik untuk PP, namun terbukti adanya peningkatan jumlah pasien diagnosis PP ketika gejala nonmotorik ini muncul bersamaan dengan gejala motorik.¹⁷

Pengobatan gejala nonmotorik adalah simptomatik serta memerlukan pengobatan yang fokus, contoh pada pasien dengan depresi diobati dengan antidepresan,² pasien yang menunjukkan kantuk berlebihan di siang hari dikelola dengan pemberian Modafinil, dan pasien dengan gangguan tidur REM diberikan Clonazepam.²¹

Kondisi Lain dengan Sifat Parkinsonisme

Meskipun penyebab paling umum dari parkinsonisme adalah penyakit idiopatik atau Parkinson primer, ada banyak diagnosis banding yang harus dieliminasi. Kondisi yang dikenal sebagai sindrom Parkinson-plus mencakup atrofi sistem ganda, degenerasi ganglionik kortikal-basal, kelumpuhan supranuklear progresif, dan demensia dengan badan Lewy.²² Parkinsonisme sekunder, yang biasanya tidak responsif terhadap obat, antara lain hidrosefalus tekanan normal (*Normal Pressure Hydrocephalus/NPH*), parkinsonisme akibat penyakit neurovaskular, parkinsonisme yang diakibatkan obat, parkinsonisme akibat toksin, ensefalopati traumatik kronis, tumor otak, dan parkinsonisme yang timbul saat usia remaja.^{22,23} Gejala parkinsonisme tidak selalu menunjukkan bahwa pasien menderita PP.¹⁸

Pengobatan Gejala Motorik

Tujuan utama pengobatan PP adalah peningkatan kualitas hidup (KH), hal tersebut dapat diperoleh melalui pengobatan gejala motorik dan nonmotorik. Perawatannya dapat mencakup intervensi farmakologis dan nonfarmakologis untuk memaksimalkan hasil klinis.² PP adalah penyakit yang diakibatkan oleh hilangnya sel dopaminergik di otak tengah,^{1,13} sehingga pengobatan PP adalah dengan memberikan peningkatan konsentrasi dopamin atau merangsang reseptor dopamine,⁹ sebagai metode kompensasi untuk menurunkan DA.²⁴ Levodopa pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an, dan telah digunakan sejak saat itu bersama dengan agonis dopamin lainnya yaitu penghambat MAO-B dan amantadine.^{5,17}

Penghambat MAO-B sering diberikan bersama Levodopa karena ia menghambat enzim yang menurunkan dopamin, sehingga efek Levodopa dapat lebih lama didalam tubuh.¹⁷ Penggunaan Levodopa dalam jangka panjang seiring dengan progresifitas PP dapat mengakibatkan efek yang tidak konsisten dan menyebabkan fluktuasi motorik (fenomena *on-off*) dan diskinesia.^{5,21,24} Meskipun ada efek samping dan keterbatasan, namun terdapat perbaikan besar yang diamati pada beberapa pasien dan karenanya tidak mencegah dalam penggunaannya, bahkan setelah 60

tahun masih tetap menjadi baku emas untuk pengobatan PP.²⁴

Ada juga strategi kunci untuk memperbaiki diskinesia yang diinduksi Levodopa yaitu mengurangi dosis Levodopa, menggunakan obat yang memperbaiki diskinesia, dan pembedahan. Amantadine adalah contoh obat yang telah dikenal untuk memperbaiki diskinesia yang diinduksi Levodopa tanpa mengurangi dosis levodopa itu sendiri.²¹ Karbidopa juga digunakan bersama Levodopa, dan merupakan obat yang tidak dapat melewati sawar darah otak serta bekerja pada inhibitor dekarboksilase perifer. Efek karbidopa adalah untuk mengurangi pemecahan levodopa dalam darah dan membantu mengurangi efek sistemik obat.⁵

Penyakit Parkinson Lanjutan

Meskipun ada "landmark" atau "penanda" keparahan PP, tidak ada satu konsensus yang mengklasifikasikan pasien secara resmi dengan istilah Penyakit Parkinson Lanjutan (PPL).^{25,26,27} Istilah PPL itu sendiri diterapkan secara luas dan longgar pada pasien yang menderita PP untuk durasi yang lama, atau pada pasien yang mengalami "fenomena on-off" terhadap Levodopa.^{25,26,27} *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) secara luas dapat digunakan untuk mengukur tingkat keparahan dan perkembangan penyakit dengan tingkat ringan/ sedang dan sedang/berat.^{26,27}

Pembedahan untuk Penyakit Parkinson Lanjut

Ketika sudah jelas bahwa pasien menderita PPL, di mana efek durasi fenomena on Levodopa mulai berkurang atau menyebabkan dyskinesia^{25,26,27}, tindakan pembedahan dapat menjadi pilihan. *Stereotactic brain lesion* dan *Deep Brain Stimulation* (DBS) merupakan tindakan bedah yang sudah diakui di dunia untuk membantu fungsi obat dalam mengendalikan gejala yang timbul akibat PP. Sifat *adjustable* pada DBS menjadi pilihan yang dapat dipertimbangkan pada pasien PP dengan fluktuasi motorik yang sangat sering.²⁸ *Stereotactic brain lesion* dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan hemiparkinson atau tremor pada satu sisi tubuh. Studi telah menunjukkan adanya efektivitas untuk PPL sedang hingga berat setelah dilakukan DBS pada GPi atau STN.⁹ DBS menerapkan pola impuls listrik intermiten ke otak dengan frekuensi tertentu melalui kabel dibawah kulit yang dipasang mulai dari GPi atau STN menuju ke baterai (*internal pulse generator/IPG*) di bawah kulit dada.¹⁷ Pada DBS, impuls listrik (amplitudo, frekuensi, panjang gelombang, dan pilihan elektrode yang diaktifkan) yang dialirkan dapat diatur menyesuaikan dengan respon UPDRS pasien.

KESIMPULAN

Masih banyak hal yang perlu dipahami tentang PP seperti patogenesis, etiologi, dan pengobatannya.

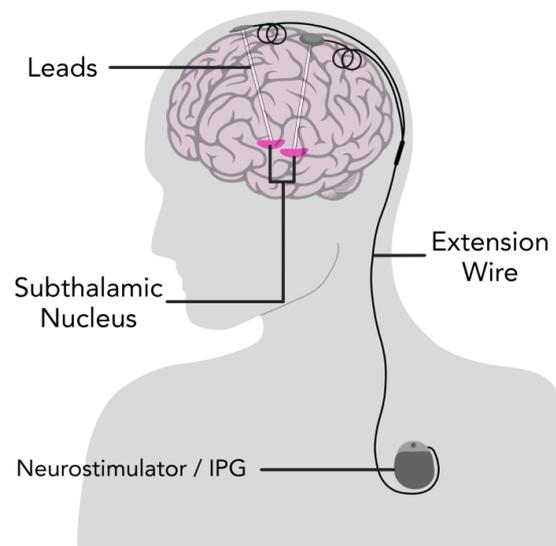
Kompleksitas dan heterogenitas penyakit ini merupakan alasan untuk dilakukannya penelitian yang lebih banyak lagi, terutama terhadap tindakan pencegahan penyakit ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 2016;188(16):1157–65.
2. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation and diagnosis. *P T*. 2015;40(8):504–32.
3. Safitri I, Hidayati HB, Turchan A, Suhartati, Khaerunnisa S. Solanum betaceum improves cognitive function by decreasing N-Methyl-D-aspartate on Alzheimer rats model. *Int J Appl Pharm*. 2019;11(Special Issue 5):167–70.
4. Dahodwala N, Willis AW, Li P, Doshi JA. Prevalence and Correlates of Anti-Parkinson Drug Use in a Nationally Representative Sample. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;4(3):335–41.
5. Haddad F, Sawalha M, Khawaja Y, Najjar A, Karaman R. Dopamine and levodopa prodrugs for the treatment of Parkinson's disease. *Molecules*. 2018;23(1).
6. Levodopa - drug and medication information. US Natl Libr Med Natl Cent Biotechnol Inf. 2020;
7. Prakash KM, Nadkarni N V., Lye WK, Yong MH, Tan EK. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: A longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23(5):854–60.
8. Menon B, Nayar R, Kumar S, Cherkil S, Venkatachalam A, Surendran K, et al. Parkinson's disease, depression, and quality-of-life. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(2):144–8.
9. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912.
10. Sonne J, Reddy V, Beato MR. Neuroanatomy, Substantia Nigra. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018.
11. Young CB, Reddy V, Sonne J. Neuroanatomy, Basal Ganglia. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019.
12. Suppa A, Bologna M, Conte A, Berardelli A, Fabbrini G. The effect of L-dopa in parkinson's disease as revealed by neurophysiological studies of motor and sensory functions. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(2):181–92.
13. Helmich RC, Dirks MF. Pathophysiology and Management of Parkinsonian Tremor. *Semin Neurol*. 2017;37(2):127–34.
14. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Codon Publications; 2018. p. 3–26.
15. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis*. 2016;2016.
16. Blanco R, Ferro A. The diagnosis of parkinson's disease: Current clinical practice and future trends. In: Pathology, Prevention and Therapeutics of Neurodegenerative Disease. 1st ed. Singapura: Springer; 2019. p. 103–16.
17. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(6):548–60.
18. Clarke CE. Parkinson's disease. *Br Med J*. 2007;335(7617):441–5.
19. Greenland JC, Barker RA. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: Parkinson's Disease. Exon; 2018. p. 109–28.
20. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front Neurol*. 2018;9(156):1–10.
21. Ellis JM, Fell MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorganic Med Chem Lett*.

- 2017;27(18):4247–55.
22. Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol*. 2016;36(4):330–4.
 23. Shrimanker I, Tadi P, Sánchez-Manso JC. Parkinsonism. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Elsevier Inc.; 2014. p. 820–3.
 24. Iarkov A, Barreto GE, Grizzell JA, Echeverria V. Strategies for the Treatment of Parkinson's Disease: Beyond Dopamine. *Front Aging Neurosci*. 2020;12(January):1–20.
 25. Krüger R, Klucken J, Weiss D, Tönges L, Kolber P, Unterecker S, et al. Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *J Neural Transm*. 2017;124(8):1015–27.
 26. Martinez-Martin, Chaudhuri K. Comprehensive grading of parkinson's disease using motor and non-motor assessments: addressing a key unmet need. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(1):41–50.
 27. Antonini A, Stoessl A, Kleinman L, Skalicky A, Marshall T, Sail K, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2063–73.
 28. Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in parkinson's disease: An overview and update on new developments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:723–32.

LAMPIRAN



Gambar 1. Sistem SOB (Kabel elektrode ditempatkan di Stn dan dihubungkan oleh kabel ekstensi ke internal pulse generator (IPG) di dada (26)).