

LAPORAN KASUS *PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA*: ASPEK NEUROKOGNITIF DAN HALUSINASI VISUAL



Ketut Widyastuti¹, Anak Agung Ayu Putri Laksmidewi¹

¹ Neurolog/Staf Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

Diterima 11 Agustus 2017
Disetujui 1 September 2017
Publikasi 21 Januari 2018

DOI: 10.29342/cnj.v1i1.8

Korespondensi: ketutwidyastuti@yahoo.co.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Penderita penyakit Parkinson berisiko 6 kali lebih tinggi untuk mengalami demensia dibandingkan populasi normal. *Parkinson's Disease Dementia* (PDD) terjadi pada stadium lanjut sebelum atau setelah munculnya gejala motorik, sedangkan gangguan fungsi kognitif dan halusinasi visual terjadi pada stadium awal.

Kasus: Seorang wanita berusia 55 tahun dengan keluhan gangguan memori yang semakin memberat sejak setahun lalu. Gejala fluktuatif, rekuren, menetap, serta mengganggu aktivitas harian pasien. Pasien mengeluh sering melihat bayangan orang atau binatang tertentu terutama di malam hari. Tidak ada gangguan proses pikir atau bicara kacau. Pemeriksaan fisik

didapatkan *resting tremor*, rigiditas, bradikinesia, hilangnya reflek postural, dan tanda Myerson positif dengan stadium 4 Hoehn Yahr. Pemeriksaan neurokognitif menunjukkan gangguan atensi, memori, visuospasial, fungsi eksekutif, dan halusinasi visual. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala menunjukkan atrofi berat pada otak. Pasien mengalami perbaikan klinis dengan terapi farmakologis dan stimulasi kognitif.

Simpulan: Identifikasi dini gejala motorik, non motorik, kognitif, dan neuropsikiatri terutama halusinasi visual pada pasien dengan penyakit Parkinson sangatlah penting guna memberikan tatalaksana yang tepat.

Kata Kunci: Demensia, penyakit Parkinson, halusinasi visual, gangguan memori

ABSTRACT

Background: The risk of dementia is 6 times higher in people with Parkinson's Disease (PD). Parkinson's Disease Dementia (PDD) is usually seen at an advanced stage and may occur before or after the onset of motor symptoms, meanwhile cognitive dysfunction and visual hallucination occur in the early stage.

Case: A 55-years-old woman with worsening memory impairment since 1 year ago. It is very fluctuating, recurrent, persistent so patients unable to perform her daily activities. She often sees the shadow of a person or particular animal especially at night. Examination revealed no distractions of thought or speech disorder. Physical examination found resting tremor, rigidity,

bradykinesia, loss of postural reflex and positive Myerson sign with stage 4 Hoehn Yahr. Neurocognitive examination found impairment of attention, memory, visuospatial, executive function, with visual hallucinations. Head Magnetic Resonance Imaging showed severe brain atrophy. She experienced improvement with pharmacological therapy and cognitive stimulation.

Conclusion: Early recognition of motoric, non-motoric, cognitive, and neuropsychiatric symptoms mainly visual hallucination is essential to provide proper patient's management.

Key words: Dementia, Parkinson's Disease, visual hallucination, memory impairment

Latar Belakang

Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu gejala non motorik pada pasien *Parkinson's Disease* (PD) yang berkaitan dengan perubahan neurotransmitter pada jalur dopaminergik dan kolinergik.¹ Walaupun gejala motorik (tremor, rigiditas, bradikinesia, dan hilangnya reflek postural) digunakan untuk menegakkan diagnosis PD namun gejala non motorik sangat penting untuk menentukan kualitas hidup penderita PD.² insidensi demensia pada PD terjadi setelah maupun sebelum munculnya gejala motorik. Demensia yang muncul mendahului gejala motorik Parkinson disebut dengan *Dementia with Lewy Bodies* (DLB).³ Pengenalan gejala demensia pada pasien PD sangat penting bagi klinisi sehingga bisa memberikan tatalaksana yang tepat seperti halnya gejala motorik.⁴ Berikut merupakan laporan kasus DLB dari aspek neurokognitif dengan gejala halusinasi visual.

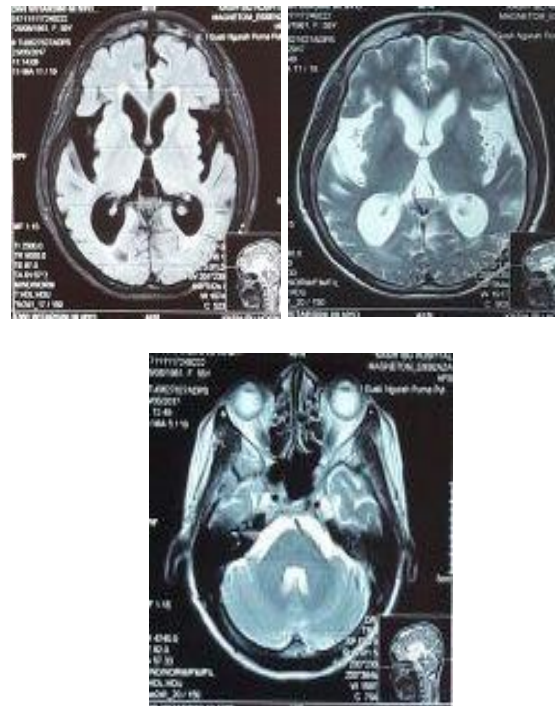
Laporan Kasus

Seorang wanita pegawai negeri sipil berusia 55 tahun dibawa keluarganya ke dokter saraf karena mengalami gangguan kognitif berupa kebingungan, mudah lupa dengan kejadian yang baru dialami, serta tidak mengenali keluarganya. Sebelumnya pasien dirawat oleh psikiater karena mengalami keluhan sering melihat bayangan orang atau binatang tertentu terutama di malam hari. Hal ini sangat mengganggu karena pasien menjadi panik, berteriak dan tidak bisa tidur. Tidak ada gangguan proses pikir atau bicara kacau. Hal tersebut telah berlangsung sekitar 1 tahun terakhir dan semakin memberat. Tahap awal penyakit, gangguan kognitif yang terjadi sangat berfluktuasi. Misalnya, hari ini pasien dapat diajak bercakap-cakap, namun hari berikutnya pasien tampak mudah mengantuk, acuh tak acuh, dan menjadi pendiam. Keluhan non motorik ini menyebabkan pasien tidak mampu mengatur pekerjaan rutinnya sehingga dibebastugaskan oleh atasannya.

Gejala motorik yang timbul berupa gemetar pada kedua tangan dan kekakuan pada keempat ekstremitas sejak beberapa bulan terakhir. Hal tersebut membuat pasien kesulitan berjalan karena langkahnya menjadi kecil-kecil dan sering nyaris terjatuh sehingga harus dibantu untuk melakukan aktivitas sehari-hari seperti mandi, berpakaian dan makan.

Pasien maupun keluarganya menyangkal memiliki riwayat penyakit kronis, penyakit berat yang membutuhkan rawat inap, maupun penyakit yang mengharuskan mengonsumsi obat secara rutin. Tidak ada riwayat penyakit yang sama dalam keluarga.

Pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital normal dengan kesadaran *alert* namun cenderung diam. Didapatkan tanda PD berupa *resting tremor* dan rigiditas pada keempat ekstremitas. Bradikinesia ditandai dengan kedipan mata berkurang, wajah seperti topeng, hipofonia, mikrografia, dan langkah kecil-kecil. Refleks postural menghilang dan didapatkan tanda Myerson yang positif. Kesimpulan evaluasi klinis pasien menunjukkan PD stadium 4 menurut stadium Hoehn Yahr. Pemeriksaan neurokognitif menunjukkan adanya gangguan atensi dan orientasi pada *digit span test and vigilance*. Pasien tidak mampu mengerjakan pemeriksaan *clock drawing test* maupun *trail making test*. Adanya gangguan memori (*recent, recall, dan recognition memory*), gangguan visuospasial, dan fungsi eksekutif. Terdapat halusinasi visual dengan bentuk yang baik, kompleks, dan detail. *Mini Mental Status Examination* (MMSE) dengan skor 12 (skor normal 24-30) menunjukkan gangguan kognitif berat dengan gangguan pada aktivitas harian.



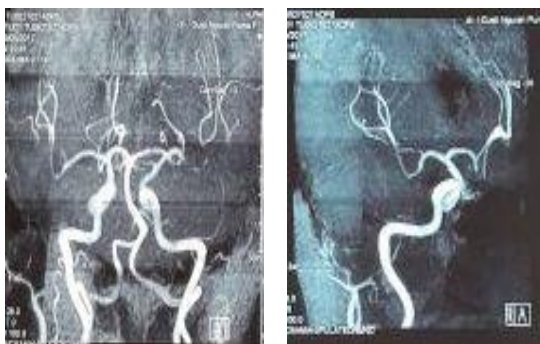
Gambar 1. Gambaran *Magnetic Resonance Imaging* kepala pasien

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala menunjukkan sulkus dan girus korteks serebri yang sangat prominen disertai pelebaran ventrikel lateralis bilateral dan ventrikel III. Hal ini mendukung adanya atropi otak yang berat.

Kesimpulan anamnesis, pemeriksaan fisik, neurokognitif, dan penunjang menunjukkan adanya demensia pada pasien dengan penyakit Parkinson. Demensia tersebut timbul sebelum munculnya keluhan motorik, sehingga menyokong diagnosis DLB.

Penanganan kasus DLB bervariasi. Pengobatan gejala motorik dengan pemberian obat golongan dopaminergik. Perbaikan fungsi kognitif pasien dengan pemberian golongan asetilkolinesterase inhibitor (rivastigmin 3-12 mg yang dosisnya dinaikkan secara bertahap). Rivastigmin dapat memperbaiki keluhan kognitif dan halusinasi pada *Parkinson's Disease Dementia* (PDD) tanpa memperburuk efek ekstrapiramidal. Gejala psikotik dan halusinasi visual diterapi dengan antipsikotik atipikal seperti clozapine atau risperidone.

Pasien mengalami perbaikan gejala motorik dan kognitif dengan kombinasi terapi farmakologi dan stimulasi kognitif di klinik *neurobehavior*.



Gambar 2. Gambaran *Magnetic Resonance Angiography* kepala pasien

Pembahasan

Demensia merupakan defisit kognitif multipel yang menyebabkan gangguan fungsi pekerjaan dan sosial. Demensia yang terjadi sebagai konsekuensi patologi dari PD disebut dengan *Parkinson's Disease Dementia*. Risiko penderita PD mengalami demensia 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa PD pada kelompok umur yang sama. Demensia pada PD umumnya terjadi pada stadium lanjut, meskipun pasien PD telah memperlihatkan perlambatan dan

gangguan fungsi kognitif dan eksekutif saat stadium awal.²

Gangguan daya ingat merupakan keluhan utama pada laporan kasus ini. Tipe dan kualitas gangguan memori pada PD tidak seberat pada *Alzheimer Disease* (AD). Pasien PD mengalami gangguan memori eksplisit yaitu informasi baru dapat tersimpan namun tidak bisa segera diakses. Hal ini menyebabkan gangguan pada proses penyimpanan informasi.³ Defisit memori verbal (*immediate* dan *delayed recall*) sering dijumpai, namun tidak separah AD. Gangguan kualitas memori pada PD berbeda dengan yang ditemukan pada AD. Gangguan *free recall* terjadi baik pada AD dan PDD, namun *recognition memory* pasien PDD masih baik.^{2,3}

Gangguan fungsi eksekutif merupakan jenis gangguan kognitif yang paling sering terjadi pada pasien PD. Fungsi eksekutif mencakup fungsi kognitif yang berkaitan dengan pemecahan masalah, realisasi terhadap tujuan, perilaku adaptif terhadap situasi baru dan lingkungan yang memberikan tantangan. Instrumen dari fungsi eksekutif berupa atensi, inhibisi, manajemen tugas, perencanaan dan monitoring. Pasien pada laporan kasus ini mengalami gangguan fungsi eksekutif yang menyebabkan tidak dapat kesulitan dalam pekerjaannya. Hal itu membuat pasien diberhentikan dari pekerjaannya.

Selain disfungsi eksekutif umumnya juga ditemukan defisit visuospasial pada pasien PD non demensia. Keterampilan visuospasial mencakup sejumlah kemampuan kognitif terkait dengan kemampuan memproses informasi visual, meliputi pengenalan pola dan kemampuan konstruksi. Pasien pada laporan kasus ini juga mengalami gangguan visuospasial karena pasien mengalami kesulitan saat mengerjakan *clock drawing test* (CDT). Gangguan visuospasial dan memori yang terjadi pada pasien disebabkan proses sekunder akibat gangguan fungsi eksekutif yang terjadi sebelumnya.^{2,3}

Proporsi pasien DLB berkisar antara 15-20% dari seluruh demensia. Manifestasi klinis PDD dan DLB memiliki banyak kemiripan sehingga sulit dibedakan, kecuali pada onset gangguan kognitif dan gejala psikosis yang menyertai. Klinis DLB ditandai dengan gejala penurunan progresif fungsi kognitif dengan gangguan atensi dan halusinasi yang muncul sebelum gejala motorik Parkinson.³ Pasien pada laporan kasus ini mengalami gangguan kognitif disertai gejala

psikosis halusinasi visual yang terjadi sebelum terjadinya gangguan motorik (tremor, kekakuan ekstremitas dan langkah kecil-kecil). Pasien awalnya berobat ke psikiater karena perubahan perilaku dan keluhan halusinasi visual dan diberikan terapi antipsikotik.

Gejala psikotik berupa halusinasi visual merupakan keluhan tersering pada PDD maupun DLB. Halusinasi merupakan persepsi sensoris tanpa adanya stimulus eksternal. Berbeda dengan psikosis akibat penggunaan obat dopaminergik ataupun delirium yang sering menyertai PD, halusinasi visual ini bersifat menetap, berfluktuasi, ataupun berulang. Halusinasi visual ini tidak disertai dengan waham, bicara kacau, atau gejala negatif lainnya. Halusinasi yang muncul biasanya berupa obyek familiar dan cenderung tidak membahayakan dengan bentuk beragam. Sebaliknya halusinasi yang terjadi pada demensia yang progresif akan berkembang sehingga mengancam dan membahayakan menyebabkan tes realita yang terganggu, kepanikan, dan kecemasan pasien. Halusinasi pada DLB muncul sebelum gejala motorik sedangkan pada PDD muncul dalam kurun setahun pasca gejala motorik.³

Pasien pada laporan kasus ini mengalami gejala sindrom diseksekutif progresif dan fluktuatif dengan halusinasi visual yang disertai dengan gangguan aktivitas hidup harian. Profil gangguan kognitif pada PD dapat dilihat dari berbagai area kognitif yaitu atensi, fungsi eksekutif, memori dan visuospasial. Secara umum angka kejadian gangguan kognitif pasien PD saat onset 2 dan 5 tahun sebesar 2,4% dan 5,8%. Hal tersebut memberikan gambaran bahwa gangguan kognitif sebenarnya telah timbul pada stadium awal PD, dan dalam banyak kasus gangguan ini asimtomatis, namun dapat terdeteksi dengan tes neuropsikologi.⁵

Gejala PD baru akan muncul bila sel neuron dopaminergik substansia nigra mengalami kerusakan lebih dari 50%, penurunan kadar dopamin hingga 80%, disertai pembentukan inklusi sitoplasmik eosinofilik (*Lewy Bodies*).⁶ Penurunan neurotransmitter dopamin mengakibatkan gangguan pada jalur dopaminergik yaitu jalur nigrostriatal, mesolimbik dan mesokortikal. Jalur nigrostriatal merupakan jalur dopamin yang berfungsi pada sistem motorik, sedangkan jalur mesolimbik dan mesokortikal merupakan jalur yang berperan

pada fungsi non motorik seperti fungsi kognitif, motivasi, perhatian dan kontrol perilaku. Selain jalur dopamin, proses degeneratif juga mengenai jaras lain seperti jaras neurotransmitter noradrenalin dan serotonin. Hilangnya neuron dopaminergik, serotonergik dan noradrenergik akan mengakibatkan deplesi neurotransmitter dopamin, serotonin dan noradrenalin yang selanjutnya mendasari timbulnya gangguan kognitif pada PD.⁷

Gambaran MRI kepala pasien ini menunjukkan adanya atrofi serebri yang menyokong bahwa terjadi kerusakan neuron pada kasus demensia. Kerusakan neuron pada PD terjadi pada area subkortikal dan kortikal. Degenerasi sistem dopaminergik mesokortikal menyebabkan deplesi dopamin pada korteks frontal dari area tegmentum ventral yang menimbulkan gangguan fungsi eksekutif. Hilangnya neuron kolinergik tampak jelas pada nukleus basalis Meynert disertai dengan berkurangnya aktivitas kolinergik di korteks. Nukleus tersebut mengandung 90% neuron kolinergik dan merupakan proyeksi kolinergik utama ke amigdala dan neokorteks. Sejalan dengan perubahan neuropatologis subkortikal, perubahan kortikal juga berperan pada etiologi PDD. Proses patologis *α -synuclein* ditemukan lebih banyak pada PDD dan DLB yang juga memiliki gambaran patologis *plak amyloid* seperti pada penderita Alzheimer. Gangguan fungsi kognitif pada PD kemungkinan besar akibat kombinasi beberapa faktor baik fungsional (neurotransmitter dan biokimia) maupun struktural (neuron dan sinapsis).^{8,9}

Terapi antiparkinson dapat mengurangi gejala-gejala motorik melalui peningkatan ketersediaan dopamin. Prekursor dopamine yaitu levodopa merupakan terapi efektif untuk mengontrol gejala motorik pada PD. Pemberian levodopa ini biasanya dikombinasikan dengan pemberian preparat carbidopa, yang merupakan enzim penghambat metabolisme dopamin di perifer. Pemberian agonis reseptor dopamine (pramipexole, ropinirole) dapat meningkatkan aktifitas dopamine pasca sinaps, sedangkan penghambat oksidase-B monoamine (selegiline) dan penghambat transferase katekolamin (talcapone), bekerja menghambat metabolisme dopamin dan meningkatkan sinaps dopamin. Amantadin dan agen antikolinergik seperti trihexiphenidyl juga digunakan untuk mengontrol gejala motorik.³ Pasien pada laporan

kasus ini diberikan terapi levodopa kombinasi carbidopa dan terapi trihexyphenidyl.

Intervensi farmakologi demensia saat ini lebih bersifat simptomatik dan berdasarkan kompensasi akibat hilangnya aktivitas kolinergik di korteks serebri. Menurunnya proyeksi *ascending cholinergic* dari nukleus basalis Meynert berperan pada PDD dan DLB dengan integritas kortikal relatif masih baik dibandingkan AD. Rivastigmin (*cholinesterase inhibitors*) memperbaiki gejala kognitif dan halusinasi pada PD demensia tanpa memperburuk efek ekstrapiramidal. Pemberian jangka panjang rivastigmin berhubungan dengan perbaikan klinis pasien PDD. Perbaikan fungsi kognitif pada laporan kasus ini dengan memberikan rivastigmin 3-12 mg yang dosisnya dinaikkan secara bertahap.³

Patofisiologi gejala psikosis seperti halusinasi visual pada PD tidak diketahui secara pasti. Laporan terjadinya psikosis pada pasien PD sering timbul pada penggunaan terapi levodopa. Gejala akan membaik dengan penurunan dosis. Hipotesis bahwa gejala psikosis yang terjadi sekunder akibat hipersensitifitas reseptor dopamin di regio mesokortikal dan mesolimbik yang diakibatkan stimulasi berlebih dari pengobatan dopaminergik. Terjadi ketidakseimbangan sistem dopaminergik dan

serotonergik yang menurunkan kadar serotonin atau stimulasi yang berlebihan dari reseptor serotonergik akibat terapi dopaminergik. Defisiensi kolinergik memegang peranan untuk terjadinya psikosis pada pasien PD dengan gangguan kognitif. Manifestasi psikotik pada PDD dan DLB bisa akibat kontribusi dari faktor endogen (PDD dan DLB) dan faktor eksogen (*substance-induced*). Bila muncul gejala psikotik eksogen, antipsikosis atipikal dan penurunan dosis antiparkinson merupakan strategi yang dapat dipertimbangkan. Pada psikosis endogen, terutama pada DLB dan PDD, *cholinesterase inhibitor* dapat dipilih. Gejala pada PD seringkali hasil dari faktor endogen dan eksogen, sehingga kombinasi strategi keduanya dapat digabungkan.³

Simpulan

Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu gejala non motorik pada pasien PD yang ditandai dengan gangguan memori, atensi, fungsi eksekutif, dan visuospasial. Gejala neuropsikiatri dominan dengan gambaran psikotik berupa halusinasi visual. Patologi yang bervariasi berkaitan dengan fungsi dopaminergik dan non dopaminergik. Identifikasi dini gejala motorik, kognitif, dan neuropsikiatri sangat penting untuk tatalaksana lanjut pasien PD.

Daftar Rujukan

1. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. 2012. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 83(2):188-94
2. Kelompok studi movement disorder, Perdossi. Gejala non motorik penyakit Parkinson. Dalam: Buku panduan tatalaksana penyakit Parkinson dan gangguan gerak lainnya. 2013. Penerbit Asemblan Mathba'ah Utama. Depok. Edisi pertama. h25-48
3. Wolters ECh, Laar TV, Berendse HW. Parkinson's Disease-related Cognitive Impairment and Dementia (PDD and DLB). Dalam: *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008. Amsterdam. VU University Press. pp.191-197
4. Steinerman JR, Sebastián EN, Stern Y. Cognitive Aspects of Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Movement Disorders. 2016.
5. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, Auinger P, Chou KL, Growdon JC. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. 2009. *Neurology*; 73(18):1469-77.
6. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. 2005. *Brain*; 128(Pt 6):1314-22.
7. Carlson, NR. Neurotransmitter and neuromodulators. Dalam: *Physiology of Behavior*. 2004. Massachusetts, Pearson. Edisi 8: 112-128
8. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. 2009. *Neurology*; 72(21 Suppl 4):S1-136.
9. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*. 2008;86(3):14