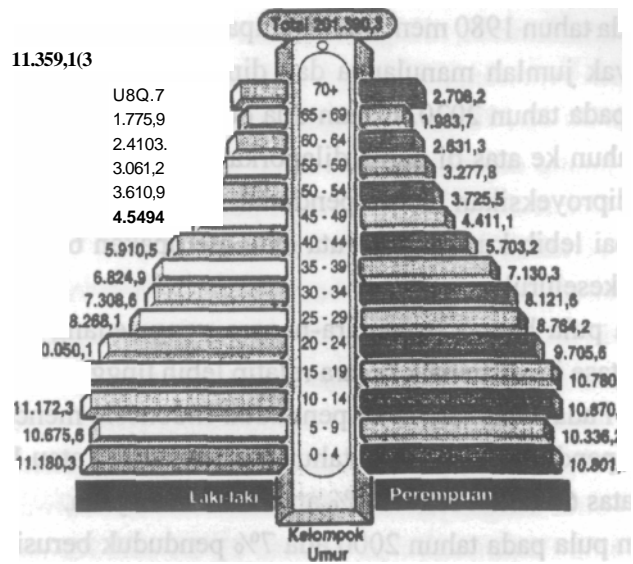


Judul pidato yang akan saya ucapkan pada pagi hari ini adalah:

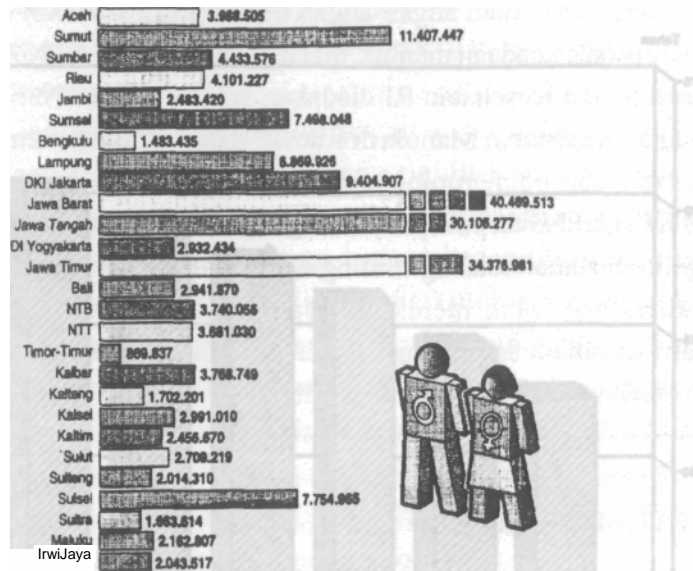
**PENYAKIT PARKINSON: DIAGNOSIS, PATOGENESIS
DAN MASALAH PENANGANANNYA DALAM USAHA
MENINGKATKAN KUALITAS SUMBER DAYA MANUSIA
KHUSUSNYA YANG BERUSIA LANJUT**

Sebagai hasil dari Pembangunan Nasional pada umumnya dan Pembangunan Kesehatan pada khususnya diperoleh lebih panjangnya usia harapan hidup penduduk Indonesia. Hal ini sudah barang tentu akan menambah jumlah manusia yang berusia lanjut dan bertambah pula masalah kesehatan bagi mereka.

Beranjak dari pandangan tersebut di atas, maka dalam rangka memasuki Pembangunan Jangka Panjang Kedua ini, dirasakan perlunya permasalahan kesehatan bagi manusia usia lanjut (manula) dibahas lebih mendalam lagi terutama di bidang Ilmu Penyakit Saraf. Seperti kita ketahui, bahwa persentase usia lanjut yang berumur di atas 65 tahun akan meningkat dengan pesat, karena adanya juga penurunan angka kelahiran dan kematian. Menurut laporan WHO 1981 manusia usia lanjut di Indonesia pada tahun 1960 ada 4,5 juta jiwa, pada tahun 1980 menjadi 8 juta jiwa dan diperkirakan pada tahun 2000 akan mencapai 14,5 juta jiwa atau lebih.



Gambar 1:
Piramida Penduduk Indonesia tahun 1997

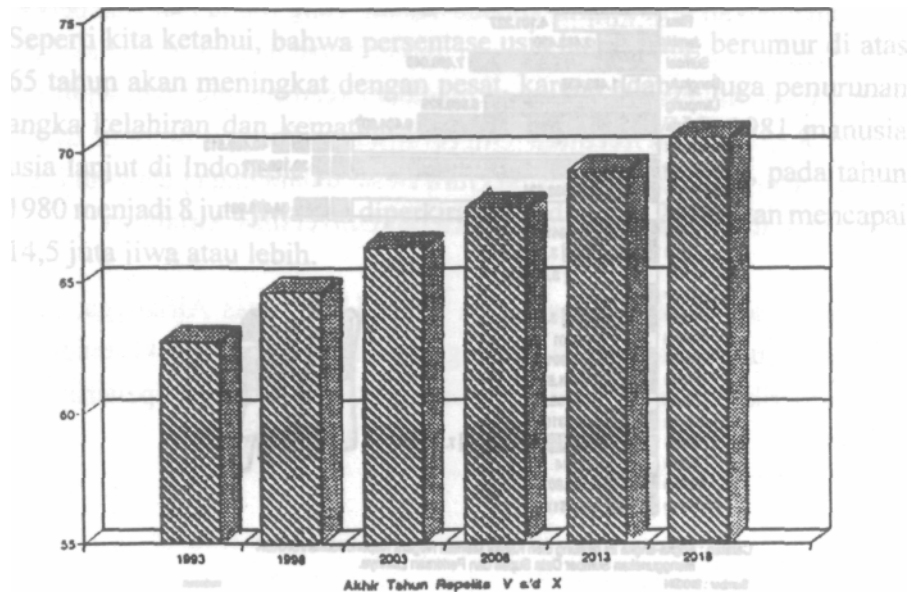


Selanjutnya: dMung oMi K«n»x Uwtrri N«ll«« K«(«ndu«»*aivBKKBN
umtxr Ota Supu dm PoMnv Ulunyi.

Gambar 2: Prakiraan Jumlah Penduduk Indonesia Tahun 1997 per Provinsi

Indonesia pada tahun 1980 menduduki tempat ke-10 dalam urutan negara yang terbanyak jumlah manulanya dan diperkirakan akan menduduki urutan ke-6 pada tahun 2020. Dalam dua dekade terakhir ini penduduk berusia 65 tahun ke atas di dunia dilaporkan naik 65%, lagi pula pada tahun 2000 diproyeksikan bahwa penduduk usia lanjut ini diperkirakan akan mencapai lebih kurang 400 juta atau merupakan 6,4% penduduk dunia secara keseluruhan.

Diperkirakan pula bahwa di negara-negara yang sedang berkembang angka persentase ini akan naik secara relatif lebih tinggi yaitu dari 5,4% menjadi 7%. Pada 1 Januari 1998 penduduk Indonesia mencapai 202,5 juta jiwa dan penduduk berusia 60 tahun ada sekitar 6% atau 12.150.000 jiwa dan di atas 65 tahun sekitar 3% atau 6.075.000 jiwa. Diperkirakan pula pada tahun 2000 ada 7% penduduk berusia 60 tahun lebih yang berarti kira-kira 15 juta jiwa dan 4% penduduk usia 65 tahun ke atas yang berarti kira-kira 9 juta jiwa.



Gambar 3: Angka harapan hidup dari tahun 1993 sampai dengan tahun 2018

rigiditas dan bradikinesia, mungkin James Parkinson mengira bahwa ini disebabkan oleh berkurangnya tenaga. Pada umumnya penyakit ini timbul di antara umur 40 dan 70 tahun dengan puncak frekuensi pada umur 60 tahunan dan jarang ditemukan pada umur sebelum 30 tahun. Laki dan wanita sama frekuensinya, pada seluruh penduduk ada 1–2% dan pada orang di atas 50 tahun ditemukan sekitar 1%.

Penyakit ini dijumpai pada segala bangsa, anehnya di Amerika insiden pada orang kulit hitam hanya 1/4 dibandingkan orang kulit putih dan insiden pada orang Asia ada sekitar 1/2 hingga 2 dibandingkan orang kulit putih. Tentang sifat keturunan hingga kini masih belum dapat dipastikan.³ Ini berarti bahwa di Indonesia diperkirakan ada 200.000 penderita Parkinson dan di Jawa Timur dengan jumlah penduduk 34.376,981 jiwa ada sekitar 35.000 penderita Parkinson (lihat Gambar 2). Di Unit Rawat Jalan Lab/SMF Penyakit Saraf pertahun ada sekitar 180 penderita Parkinson (Tabel 1). Melihat jumlah dan persentase manula makin lama makin bertambah, maka dapat dipastikan angka-angka di atas akan semakin besar. Untuk mengantisipasi keadaan manula, maka pada tanggal 8–12 Nopember 1993 di Departemen Kesehatan RI diadakan sidang pleno "Penyusunan Pola Pelayanan Kesehatan Manula di Rumah Sakit" dengan mengingat faktor demografi dan epidemiologi, pertumbuhan jumlah penduduk berusia lanjut dan perubahan pola penyakit agar mereka dapat hidup sehat selama mungkin di rumah masing-masing dan seterusnya atas dasar Ekososbud dan kemajuan Iptek merekomendasi diselenggarakannya pelayanan Geriatri di rumah sakit yang bersifat holistik yang ditangani oleh suatu "Tim Geriatri Terpadu Rumah Sakit".^{4,5}

SIMPTOMATOLOGI

Gejala-gejala utama yang segera terlihat adalah perlahannya penderita berjalan dan bergerak yang disertai propulsi dan tremor 3–7 per detik. Pada hipokinesia ini ditemukan perlahannya dimulainya pergerakan dan pelaksanaannya namun secara prinsip tenaga yang ada masih utuh. Ini merupakan kebalikan dengan kerusakan pada jaras kortiko-spinal di mana tenaga yang ada berkurang hingga hilang sama sekali. Hipokinesia yang ada tidak sama dengan apraksia di mana ditemukan gangguan-gangguan yang meniru pergerakan.

Gerakan kebiasaan seperti kebiasaan mengusap muka dan lain-lain menjadi sangat berkurang. Kalau melihat ke samping terlihat mata yang bergerak bukan kepalanya.

Penderita Parkinson bila berdiri dari keadaan duduk terlihat gerakan-

gerakan penyesuaian seperti memegang sandaran kursi, mengubah posisi kaki menjadi sangat berkurang. Kedip mata yang biasanya sekitar 20 kedip/menit menjadi menurun menjadi sekitar 5–10 kedip/menit. Sialore disebabkan oleh berkurangnya frekuensi menelan ludah bukan oleh kelebihan produksi ludah. Raut muka seperti topeng, kurang adanya gerakan ekspresi.

Bradikinesia ini tidak seluruhnya disebabkan oleh rigiditas, oleh karena pada percobaan lesi stereotaktik di mana rigiditas menghilang tetapi bradikinesia tetap ada. Rigiditas dan hipertoni merupakan salah satu gejala Parkinson yang sering muncul pertama, kadang-kadang juga baru muncul pada keadaan lanjut. Pada stadium dini rigiditas otot sering terbatas pada satu ekstremitas atas dan hanya terdeteksi pada gerakan pasif. Meningkatnya tonus otot pada Sindroma Parkinson disebabkan oleh meningkatnya aktivitas neuron alpha. Pada rigiditas ini tidak *ada free interval* seperti pada spastisitas dan tahanan dirasakan terus-menerus dan kadang-kadang disertai semacam *Cogwheel phenomen* yang menurut pendapat terakhir adalah sama dengan tremor.

Hipertoni postural ditemukan terutama pada otot-otot fleksor tubuh dan ekstremitas. Ini membuat tubuh membungkuk khas Parkinson. Penderita Parkinson gerakannya lamban dan mendapat kesulitan bila hendak memukul keras dan cepat oleh karena pengaturan otot agonis dan antagonis terganggu dan bukan rigiditas penyebabnya. Sering juga ditemukan kekuatan yang masih baik pada otot-otot besar, tetapi tenaga pada otot-otot kecil menjadi sangat berkurang.

Tulisan tangan menjadi mengecil (mikrografi) dan kaku. Bicaranya seperti tergesa-gesa dan monoton serta melemah hingga akhirnya seperti orang berbisik-bisik saja, ini disebut hipokinetik disartri yang disebabkan oleh pernapasan, fonasi dan artikulasi terganggu. Kalau makan memerlukan waktu yang lama, tiap bagian dari makanan harus ditelan dahulu sebelum dimasukkan satu sendok makanan berikutnya. Berganti pakaian, mandi memakan waktu yang lama sekali. Penderita sering kehilangan keseimbangan waktu berjalan, maka timbullah propulsi bila ke muka, retropulsi bila kebelakang dan lateropulsi bila ke samping. Tapi anehnya bila dalam keadaan darurat penderita dapat melakukan gerakan dengan cepat dan efektif seperti pada kebakaran (kinesi paradoksa). Refleks tendon pada penderita Parkinson bervariasi seperti pada orang normal, pada umumnya kanan dan kiri sama, pada sisi yang terkena kadang-kadang menunjukkan refleks yang meningkat. Ini berarti bahwatraktus kortiko-spinalis juga terkena. Pada ketokan di jembatan hidung, penderita tidak mampu menghambat tertutupnya mata (tanda Mayerson). Biasanya penderita mendapat kesulitan untuk memutar bola mata ke atas dan melakukan konvergensi. Sebore dan kebanyakan keringat disebabkan oleh karena berkurangnya frekuensi penderita

mencuci muka, juga ditemukan hipotensi ortostatik yang disebabkan oleh berkurangnya sel-sel di ganglia simpatis terutama pada degenerasi striatonigral. Tremor pada Sindroma Parkinson berfrekuensi 3–5 kali/detik, secara elektromyografik ditemukan ledakan-ledakan aktivitas yang bergantian pada otot-otot yang berposisi. Terutama dijumpai pada satu atau kedua tangan dan lengan bawah, jarang pada kaki, rahang, bibir, atau lidah. Tremor ini menjadi bertambah hebat dalam keadaan emosi dan menghilang bila tidur. Munculnya tremor kalau ekstremitas tersebut berada dalam keadaan istirahat dan menghilang atau berkurang bila ada gerakan oleh karena kemauan dan tremor kembali lagi bila ekstremitas berada pada posisi yang baru membuat tremor ini disebut sebagai *resting tremor*. Kalau ekstremitas tersebut berada dalam

keadaan relaksasi total seperti pada keadaan di mana tangan dan lengan itu terletak di atas meja maka tremor itu menghilang. Tremor pada Sindroma Parkinson sifatnya fleksi-ekstensi atau abduksi-adduksi dari jari tangan, pronasi-supinasi dari tangan dan lengan bawah. Tremor ini tidak tergantung dari lambatnya pergerakan, waktu menulis menghilang; pada tremor esensial waktu menulis tremor meningkat. Kombinasi dari fleksi-ekstensi jari dan adduksi-abduksi ibu jari tangan menimbulkan gerakan seperti memutar pil. Kalau kaki terkena tremor maka bentuknya suatu gerakan fleksi-ekstensi dari kaki. Pada bibir dan rahang bila terjadi tremor maka bentuknya seperti memeras-meras mulut dan bibir. Kalau pada mata terutama kalau tertutup ringan maka dapat terlihat gerakan tremor yang ritmik dan kalau pada lidah yang dikeluarkan, dapat terlihat suatu gerakan keluar-masuk. Frekuensi tremor pada umumnya konstan selama beberapa waktu tetapi amplitudonya dapat berubah-ubah. Bila ada stres/emosi maka amplitudonya membesar, bertambahnya rigiditas akan mengecilkannya. Anehnya tremor ini tidak begitu mengganggu gerakan-gerakan kemauan misalnya seorang penderita Parkinson dengan tremor dapat mengangkat segelas air penuh ke mulutnya tanpa tumpah sedikitpun.⁴

Tremor Parkinson dapat di atasi dengan Trihexylphenidyl (Artane) atau Ethopropazine (Parsidol) dan obat antikolinergik lainnya. L-Dopa dapat menolong secara tidak konsisten. Operasi stereotaktik pada nukleus Ventrolateral dari Thalamus dapat mengurangi hingga menghilangkan tremor dan rigiditas. Belakangan ada yang memakai pisau Gamma serta ditambah stimulasi yang dalam pada otak. Perlu ditambahkan di sini bahwa tremor Parkinson kadang-kadang disertai suatu yang lebih cepat (lebih dari 7 kali/detik). Jenis tremor ini adalah suatu tremor aktif (*active tremor*) atau tipe postural dan ini lebih dapat ditolong dengan Beta Bloker daripada obat anti Parkinson.

Tremor pada *Paralysis Agitans* biasanya halus dan terutama ditemukan

pada daerah distal, tremor *Postencephalitis Parkinsonism* amplitudonya lebih besar dan lebih mengenai otot-otot proksimal. Jenis Parkinson ini sekarang sudah jarang dijumpai. Perlu juga dinyatakan di sini bahwa

tremor Parkinson dapat juga dijumpai pada usia lanjut tanpa hipokinesia, rigiditas dan muka topeng. Sering pada penderita ini setelah beberapa lama timbullah penyakit Parkinson, kadang-kadang tremornya saja yang menjadi lebih keras. Juga sering ditemukan penyakit degenerasi lain yang menumpuk bebarengan.

Gangguan dari otot bergaris pada spinkter ini dapat menimbulkan konstipasi pada beberapa penderita Parkinson, ini merupakan suatu bagian dari gangguan ekstrapiramidal dan dapat diperoleh perbaikan dengan pemberian Apomorphin (suatu agonis Dopamin).

Seperti diketahui, etiologi penyakit Parkinson masih belum diketahui. Terdapat berbagai dugaan (hipotesis) di antaranya ialah infeksi virus yang nonkonvensional (belum diketahui), reaksi abnormal terhadap virus yang sudah umum, pemaparan terhadap zat toksik yang belum diketahui, terjadi penuaan yang prematur dan dipercepat. Dari hipotesis yang disebut juga sebagai mekanisme degenerasi neuronal pada penyakit Parkinson disebut hipotesis radikal bebas dan hipotesis neurotoksin. Diduga oksidasi ensimatik dari Dopamin dapat merusak neuron Nigrostriatal, karena proses ini menghasilkan Hidrogen peroksida dan radikal oksidasi lainnya.⁵ Walaupun ada mekanisme pelindung untuk mencegah kerusakan dari stres oksidatif, namun pada usia lanjut mungkin mekanisme ini tidak seluruhnya berhasil. Hipotesis neurotoksin 1-Methyl-4-Phenyl 1,2,3,6 Tetrahydropyridin (MPTP) atau bahan yang menyerupainya yang dipakai di bidang agribisnis sebagai pestisida dan meresap ke dalam air tanah, yang akhirnya dipakai sebagai air minum penduduk sekitarnya.

Dimensia kadang-kadang menyertai penyakit Parkinson. Besar frekuensinya masih belum diketahui dengan tepat, mungkin oleh karena perbedaan umur dari suatu populasi dibanding dengan lain populasi, dan juga dapat disebabkan oleh perbedaan cara pengobatan. Belakangan diketahui bahwa obat-obatan antikolinergik ternyata ada yang lebih cepat menimbulkan dimensia. Pada penderita dimensia lebih banyak ditemukan lesi di bagian putih dari otak. Oleh karena penyakit Parkinson penderita terganggu dalam pergerakannya, pendamping hidupnya akan melindunginya secara berlebihan atau sebaliknya menelantarkannya atau menyingkirkannya. Dan ini dapat menimbulkan depresi. Pada penderita Parkinson yang timbul pada umur relatif muda (\pm 55 tahun) lebih banyak ditemukan depresi dibandingkan dengan yang timbul sesudah usia 55

tahun.

Dan juga pada penderita Parkinson yang berumur relatif muda, lebih sering timbul fluktuasi motorik dan diskinesia oleh Levodopa serta lebih banyak yang sifatnya menurun, tetapi jarang menjadi penderita dimensia.^{6,7}

DIAGNOSIS

Parkinson pascaensefalitis yang sekarang makin jarang dijumpai, dapat timbul dalam waktu interval beberapa bulan hingga tahunan, disusul dengan stadium progresif dan lantas stadium stabil dengan gejala-gejala tingkah laku sosiopatik, tiks, krisis okulogirik, gangguan motorik, pernapasan, hiperfagi, gerakan-gerakan dan posisi yang *bizarre* serta kelainan cara berjalan.

Pada arteriosklerosis otak dengan infark lakuner di otak maka timbullah di samping Parkinson juga suatu gangguan kortiko-spinal dan kortiko-bulbair. Gejala utamanya ialah rigiditas, tremor dengan mungkin didampingi spastisitas.

Tremor senil (familiar maupun esensial) sifatnya lebih halus di atas 8 kali/detik dan timbul waktu bergerak dan hilang waktu ekstremitas berada dalam keadaan istirahat. Pada tremor senil kepala sering ikut bergerak. Kelumpuhan supranuklear yang progresif ditandai dengan postur distonik dan rigiditas leher dan pundak serta jatuh waktu berjalan disertai pandangan mata yang kaku ke muka. Pada Parkinson terdapat kelumpuhan pergerakan bola mata ke atas dan ke samping.

Pada depresi dan *normal pressure hydrocephalus* terlihat pergerakan yang perlahan, sifatnya kaku disertai keseimbangan yang terganggu. Perlu diperhatikan di sini, bahwa penderita Parkinson sekitar 30% menderita depresi.

Bila sindroma Parkinson timbul cepat, perlu dicurigai adanya obat-obatan yang menjadi penyebab seperti obat jenis Phenotiazin, Reserpin, Haloperidol, Pimozide, Metoklopropamid. Selain menimbulkan muka topeng, rigiditas, hipokinesia, tremor, gangguan bicara, kadang-kadang dijumpai akatisia, suatu keadaan di mana penderita tidak dapat duduk diam dan mempunyai kompulsi untuk bergerak-gerak aneh, spasme dari leher, muka, rahang, mulut dibuka lebar dan tidak dapat ditutup, lidah terulur ke luar atau kebalikannya: tortikolis, kadang-kadang disfungsi olfaktorik. Pada Parkinson dijumpai juga gangguan kognitif dan gangguan untuk menilai lamanya waktu, serta gangguan kepekaan kontras spesial terutama bila proses yang bilateral.^{8 9} Trauma atau stres yang disebabkan oleh lalu-lintas bermotor dapat menimbulkan disfungsi Parkinson yang sifatnya sementara tanpa menimbulkan gangguan tetap.

PATOLOGIS DAN PATOGENESIS

Hilang atau berkurangnya sel-sel berpigmen di Substansia Nigra dan lain nuklei berpigmen seperti Lokus Ceruleus, Nuklei Dorsalis Vagus ditemukan pada penyakit Parkinson. Pada Substansia Nigra terlihat jelas warna yang memucat dan pada pemeriksaan mikroskopik terlihat berkurangnya sel-sel berpigmen dan diganti oleh jaringan glia juga pada sisa sel berpigmen ini terlihat bintik sitoplasmik yang disebut *Lewy-bodies*. Selain itu ditemukan serabut-serabut neurofibriler (*neurofibrillary tangles*) terutama pada jenis *Postencephalitic Parkinsonism*. Anehnya kelainan intraseluler ini ditemukan juga pada orang berusia lanjut Non-Parkinson. Mungkin orang-orang lanjut usia ini akan mendapat penyakit Parkinson kalau masih hidup beberapa tahun lagi. Sel-sel berpigmen hitam ini berkurang waktu berlanjutnya umur dari 425.000–550.000 menjadi sekitar 200.000 pada umur sekitar 80 tahun. Tyrosine-phydroxilase suatu enzim untuk membentuk Dopamin berkurang dengan berjalannya umur. Penyakit Parkinson akan timbul bila jumlah sel berpigmen ini berkurang sampai 30%. Jadi umur berpengaruh atas berkurangnya sel-sel berpigmen, tetapi berkurangnya sel-sel ini sangat besar pada penderita Parkinson, dan ini mungkin disebabkan oleh faktor lain di luar umur. Selain itu terdapat juga berkurangnya sel-sel pada bagian lain dari otak seperti pada Formasio Retikularis di Mesensefalon di dekatnya Substansia Nigra. Pada ganglia simpatis ditemukan berkurangnya sel dan ditemukan juga *Lewy-bodies*.¹⁰ Berkurangnya sel-sel juga ditemukan pada batang otak. Putamen, Nukleus Kaudatus dan Nukleus Akumbens masih utuh. Lesi pada Striatum dan Palidum sifatnya tidak konsisten. Yang penting adalah hubungan antara Striatum dan substansia Nigra dan berkurangnya Dopamin di Striatum dalam hubungannya timbulnya penyakit Parkinson. Beberapa sentra mendapat kesulitan untuk memilah-milah data statistik dari penyakit Alzheimer dan Parkinson oleh karena tumpang tindih data dari kedua penyakit ini pada banyak hal.

Di samping penyakit-penyakit lain seperti GPDO, Dimensia Senilis, perlu diperhatikan tentang *Dimensia Lewy bodies* yang banyak ditemukan setelah Okazaki dan kawan-kawan pada tahun 1961 mendeteksinya, mungkin ini disebabkan oleh kemajuan pemeriksaan laboratorium terutama dengan cara imunologik yang dapat memperjelas terlihatnya *Lewy-bodies*.

Selain tumpang tindih datanya, perlu diperhatikan akan timbulnya penyakit degenerasi ini secara bebarengan, misalnya Parkinson mendapat Alzheimer atau GPDO.

Pada *Dimensia Lewy-bodies* ditemukan gangguan kognitif seperti amnesia, diskalkuli, gangguan orientasi, visuospasial, afasia dan apraksia

disertai dengan timbulnya secara kumat-kumatan kegelisahan, halusinasi dan waham. Akhir-akhir ini yang menarik perhatian dari suatu neurotoksin 1-Methy 1-4-Phenyl-1,2,3,6 Tetrahydropyridine (MPTP) yang ditemukan pada orang kecanduan obat sejenis meperidin yang ternyata merusak sel-sel berpigmen di Substansia Nigra secara irreversibel melalui enzim Mono Amino Oksidase yang lantas menjadi 1-Methyl-4-Phenylpyridine (MPP). Ini akan terikat pada melanin dari neuron Dopaminergik dan mengganggu fungsi mitokondria neuron dan akhirnya merusak sel. Penyakit ini sering timbul di daerah industri oleh karena polusi dari daerah pertanian (Agribisnis) oleh karena bahan kimia pertanian.⁴⁴ Perusak Gluthation: enzim γ Glutamyltranspeptidase kadarnya meningkat di dalam Substansia Nigra dan enzim sintetik γ Glutamylcysteinsynthetase tetap. Selain itu ditemukan meningkatnya kadar peroksidase lipid dan kadar Fe, meningkatnya aktivitas-aktivitas superoksid-dismutase dan menurunnya kadar Gluthation, suatu antioksidan.

Penderita Parkinson pada umumnya orang yang rajin sifatnya tenang dan serius, pada umumnya bermoral dan tidak impulsif. Gairah mencari yang baru (*Novelty seeking*) tergantung dari Dopamin. Sifat keturunan dari penyakit parkinson belum dapat dipastikan.^{11,12,13,14,45}

PENGOBATAN

Meskipun hingga sekarang belum ada cara untuk memberhentikan dan mengembalikan degenerasi dari neuron-neuron ini, pengobatan dapat mencapai hasil yang cukup memuaskan, meskipun pada jangka panjang banyak masalah yang akan dihadapi penderita Parkinson. Cara pengobatan adalah dengan obat-obatan, pembedahan, fisioterapi, serta psikoterapi dan penyuluhan kesehatan. Kami hanya akan membahas khususnya dengan obat-obatan dan penyuluhan kesehatan yang didominasi oleh suatu obat yakni L-Dopa (L-Dihydrophenylalanin). Dasar pemakaian L-Dopa adalah berkurangnya Dopamin di Striatum pada penyakit Parkinson. Penggunaan pertamanya dilakukan oleh Cotzias pada tahun 1967 di mana dipakai L-Dopa Tablet 500 mg dengan dosis di mana gejala Parkinson mencapai 4-5 gram sehari.

Kombinasi L-Dopa dengan penghambat dekarboksilase, di mana L-Dopa di luar susunan saraf dihambat perusakannya, memungkinkan memperbaiki daya terapi dengan dosis yang lebih kecil seperti Madopar yang terdiri dari 100 mg L-Dopa dan 25 mg Benserazide. L-Dopa adalah suatu obat yang tanpa efek samping seperti mual, muntah, hipotensi, depresi, halusinasi, waham, kegelisahan, kadang-kadang agresivitas dan bertambahnya libido serta diskinesia yang dapat menyulitkan keadaan. Diskinesia adalah gerakan-gerakan di luar kemauan seperti kepala diayunkan, raut muka yang aneh-aneh (*grimacing*), diskinesia linguo-labialis, choreoathetosis. Prevalensi diskinesia meningkat dengan

bertambah lamanya pengobatan dan terlihat lebih berat dan lebih dahulu di bagian tubuh yang mula-mula menunjukkan gejala Parkinson, dan pada usia relatif muda lebih sering dijumpai diskinesia. Mula-mula timbulnya pada dosis agak besar lalu timbul juga pada dosis yang kecil, maka kita memberi tambahan obat Dopaminergik seperti Bromokriptin dan Amantadin, suatu agonis reseptor Dopamin 2 dan penghambat reseptor NMDA.¹⁵

Hasilnya biasanya segera terlihat seperti hilangnya hipokinesia, rigiditas dan juga tremor. Amantadin (Symmetrel) mengubah sensitivitas membran post sinaptik dan membebaskan sisa Dopamin dari simpanan membran post sinaptik di jalur nigrostriatal. Amantadin bersifat antikolinergik ringan dan setelah 3–4 bulan hasilnya akan berkurang. Efek sampingnya seperti L-Dopa yang lebih ringan terutama pembengkakan pada tungkai.^{16,17}

Bromokriptin adalah suatu derivat dari ergot yang cara bekerjanya adalah menstimulir reseptor Dopamin D2 yang terutama ditemukan pada neuron-neuron kortikostriata dan tidak pada reseptor D1 yang ditemukan pada neuron-neuron kecil pada striatum. Khasiatnya berlangsung 8 jam pada hari-hari pertama. Ada yang menemukan sifat kardioprotektif pada Bromokriptin oleh karena angka kematian penderita Parkinson yang disebabkan oleh gangguan kardiovaskuler berkurang pada pemakaian Bromokriptin, dan selain itu ada yang menemukan sifat anti oksidan dan bersifat pemulung radikal bebas (*free radical scavenger*). Pemberian harus hati-hati sekitar 3 kali 2¹/₂ mg dan dinaikkan perlahan-lahan sehingga dicapai dosis optimal. Madopar dapat secara bersamaan dikurangi sehingga mencapai 50%. Bromokriptin ada baiknya tidak diberikan pada *unstable angina* oleh karena sifat ergotnya dan oleh karena efek hipotensi. Obat antikolinergik sudah lama ditemukan dan dipakai terutama pada permulaan penyakit pada orang yang masih muda, dan pada umumnya jenis obat ini ada yang ringan harganya. Di Indonesia yang sangat populer adalah Trihexylphenidil (Artane) dan yang agak jarang Benzotropin (Cogentin) dan Biperidin (Akineton).

Dosisnya adalah perorangan, biasanya dosis dinaikkan perlahan-lahan hingga dicapai efek optimal. Obat antikolinergik mempunyai efek aditif bila diberi bersama L-Dopa. Efek samping seperti mulut kering, penglihatan kabur oleh karena midriasis, dan kadang-kadang retensi urinae, di samping melambatnya daya pikir, kegelisahan, halusinasi, waham dan daya ingat. Obat anti kolinergik kadang-kadang dapat diganti dengan antihistamin untuk mengontrol tremor. Sistem kolinergik secara normal dihambat oleh sistem dopaminergik dari Negrostriatal. Berkurangnya hambatan mengakibatkan aktivitas yang berlebihan pada sistem kolinergik. Renting untuk diketahui bahwa obat anti kolinergik

tidak dapat dihentikan secara mendadak. Kalau ini terjadi, maka penderita dapat mengalami kelumpuhan total dan diganggu oleh tremor dan rigiditas. Belakangan ada beberapa laporan bahwa penderita Parkinson yang memakai obat anti kolinergik jangka panjang dapat menderita dimensia.

Selegeline (Deprenyl) adalah suatu penghambat Mono Amino Oksidase jenis B dapat dipakai pada penyakit Parkinson dengan cara menghambat rusaknya Dopamin oleh enzim MAO jenis B. Pada percobaan hewan, Selegeline mencegah dibentuknya hidrogen peroksida dari Dopamin dan mengurangi stres oksidatif serta juga menghambat reseptor NMD A. Tetapi obat yang menjanjikan ini pada suatu trial di Inggris menimbulkan angka kematian yang lebih tinggi secara bermakna. Selain itu Selegeline dapat menimbulkan kegelisahan dan halusinasi terutama jenis visual.^{17,18}

Obat lain yang menjanjikan adalah penghambat enzim Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) Tolcapone yang jenis sentral dan perifer dan jenis perifer Entacapone. Oleh karena penghambat enzim COMT ini maka kadar S-Adenylmetionin (SAM) yang adalah donor metil untuk merusak Dopamin meningkat, dan SAM ini ternyata juga suatu anti depresi. Sayangnya obat yang sangat menjanjikan ini masih belum dapat diperoleh di Indonesia.

Agonis Dopamin lain adalah Apomorphin yang dapat memperbaiki rigiditas dan tremor terutama waktu ada *wearing-off* dan *on-off phenomenon*. Dosis yang dipakai adalah 5 hingga 10 mg subkutan, tidak boleh melebihi 100 mg sehari, ada juga dalam bentuk semprot hidung.^{17,18,19,20}

Obat lain untuk Parkinson adalah jenis penghambat MAO dan antagonis NMDA dengan tujuan menghambat progresivitas seperti Lozabemide (RO-196327) suatu penghambat MAO yang bekerja singkat dan reversibel dengan kemampuan selektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan Selegeline.

Obat lain adalah Lisuride dan Pergolide, suatu derivat Ergoline yang sifatnya agonis D2 yang kurang kuat, lain lagi adalah Piribedil, Cabergoline, Terguride, Tolipexole: masing-masing adalah agonis reseptor D2 dan masih belum dapat diperoleh di Indonesia.

Obat-obatan untuk Parkinson cukup banyak namun hingga sekarang posisi Madopar sebagai obat utama belum dapat disingkirkan, namun progresivitas penyakit tidak dapat diberhentikan dan suatu keadaan komplikasi yang berhubungan dengan terapi dapat muncul pada penderita Parkinson yang lanjut. Hilangnya sel-sel berpigmen di Substantia Nigra berlangsung terus dan ini menimbulkan ketidakmampuannya untuk menyimpan persediaan Dopamin

yang mengakibatkan makin berkurangnya waktu Dopamin untuk berfungsi, di samping itu ada bertambahnya kepekaan reseptor terhadap Dopamin sehingga kelebihan dosis sedikit saja sudah menimbulkan diskinesia dan kebalikannya bila dosis dikurangi maka timbullah rigiditas dan hipokinesia. Ini dapat terjadi dalam bilangan jam bahkan juga menit. Maka timbullah keadaan di mana pada waktu ini penderita berada dalam keadaan normal mendadak menjadi tidak bergerak sama sekali dan gejala ini disebut *on-off phenomenon*. L-Dopa pada permulaan berpengaruh baik terutama terhadap akinesia, rigiditas dan tremor; akan tetapi efeknya akan berkurang dalam penggunaan jangka panjang, dan ini disebut *wearing-off phenomenon* dan dapat disusul *end dose phenomenon* dan akhirnya *on-off phenomenon*. Juga perlu diperhatikan keadaan yang disebut *delayed-on* di mana penderita di waktu bangun pagi berada masih belum 'on' dan di waktu sore hari '*afternoon-off*' yang katanya disebabkan oleh gangguan resorpsi L-Dopa. Untuk mengatasi '*delayed-on*' ini ternyata *Dispersible Madopar* akan sangat menolong, yang memerlukan waktu sekitar 20 menit dibandingkan dengan preparat standar Madopar yang memerlukan waktu sekitar 1 jam untuk meng-'on'-kan penderita dan ini sering dijumpai pada penderita Parkinson yang berusia relatif muda. Untuk '*afternoon-off*' dengan *Dispersible Madopar* diperoleh hasil yang cukup baik ialah sekitar 1 jam untuk meng-'on'-kan dibanding dengan preparat Madopar biasa yang sekitar 2 jam. Juga jangan dilupakan adalah keadaan '*painful-off*' di mana penderita dalam keadaan '*off*' yang rigid menimbulkan rasa sakit.^{37,38,39} Ada beberapa hipotesis tentang fenomena ini:

- a. Perbedaan dalam resorpsi dan pembentukan Dopamin, persaingan antara L-Dopa dengan asam amino netral dalam transportasi ke otak, kompetisi antara Dopamin dengan metabolit yang bersifat neurotransmitter palsu pada reseptor-reseptor, dan desensibilisasi reseptor sendiri.
- b. Proses degenerasi yang progresif sehingga neuron-neuron pra dan pasca sinaptik mengandung kadar Dopamin yang kurang, perubahan proses dekarboksilase, dan meluasnya proses degenerasi dalam Ganglia Basalis.⁵

Penderita ini menunjukkan kadar L-Dopa di dalam darah yang berfluktuasi hebat, maka obat L-Dopa dalam bentuk *controlled release* akan sangat menjanjikan. Ada yang di waktu pagi dalam keadaan baik tetapi pada sore hari kebalikannya. Untuk keadaan ini disarankan untuk menggunakan *Madopar CR* dicampur dengan *Madopar Dispersible*. Ada yang memberi kombinasi Madopar dengan Bromokriptin atau Amantadin, bahkan ada yang memberhentikan

untuk sementara Madopar dan diganti dengan obat lain. Anehnya pada penderita Parkinson yang lama dan telah mendapat gangguan diskinesia, bradikinesia masih tetap ada.⁸ Degenerasi sel-sel Dopamin diperkirakan disebabkan antara lain oleh oksidasi dari radikal bebas yang terbentuk pada metabolisme Dopamin di bawah pengaruh enzim Mono Amino Oksidase (MAO). Dengan pemberian penghambat MAO kadar Dopamin intra dan ekstra neural dapat ditingkatkan agar dosis L-Dopa yang digunakan dapat lebih rendah. Selain itu sekarang sedang dicoba kombinasi penghambat MAO dengan antioksidan seperti vitamin E untuk mengusahakan penghentian atau sekurang-kurangnya menghambat proses kematian sel-sel Dopamin (*Rotterdam study grup*).⁴⁵ Ada yang berpendapat bahwa beberapa asam amino yang berasal dari traktus gastrointestinalis ada yang bersifat antagonis dengan L-Dopa (Pincus), maka dianjurkan untuk memakai diet yang berprotein rendah untuk menghindari fluktuasi gangguan motorik tersebut dengan hasil yang menjanjikan. Oleh karena L-Dopa pada jangka panjang dapat menimbulkan macam-macam efek samping, ada juga usaha untuk menggunakan obat lain pada fase permulaan, sehingga bila baru tiba suatu saat di mana L-Dopa tidak dapat dihindari lagi, L-Dopa harus dipakai.

Pada umumnya para penderita Parkinson dengan keadaan penyakit yang tidak begitu parah cara ini sangat bermanfaat. Pada penyakit Parkinson yang parah sering dengan cara pengobatan ini agak sulit diperoleh hasil yang memuaskan. Pada umumnya penyakit yang bersifat progresif sekitar 60% cacat setelah 5 tahun dan 80% cacat setelah 10 tahun. Tindakan operasi pernah populer lalu setelah keberadaan L-Dopa menjadi kurang diminati, tetapi belakangan ada kesan naik daun,^{35,36} terutama bahwa penderita masih dapat hidup dengan normal. Juga psikoterapi tidak dapat diabaikan untuk membantu penderita-penderita. Sebagian besar penderita yang termotivasi, terapi ini dapat dilakukan di rumah dengan diberikan petunjuk atau latihan contoh di klinik rehabilitasi. Program terapi fisik penderita Parkinson merupakan program jangka panjang dan jenis terapi disesuaikan dengan perkembangan penyakit seperti latihan Columna Vertebralis untuk mengurangi membungkuknya penderita Parkinson, latihan gerakan lengan dan tangan melakukan pekerjaan sehari-hari, latihan bicara yang monoton menjadi lebih baik. Olah raga dan senam dengan teratur pada orang dewasa mengurangi risiko terkena Parkinson.^{25 26}

PKMRS PADA PENDERITA PARKINSON

Penatalaksanaan dengan obat-obatan saja ternyata dalam jangka panjang tidak begitu memuaskan. Karena itu dalam hal ini diperlukan penyuluhan kesehatan kepada penderita sendiri dan terutama kepada keluarga terdekat dalam bentuk konsultasi perorangan atau kelompok kecil, yang masing-masing menimbulkan keuntungan atau kerugian, seperti pada diskinesia atau fenomena on-off penderita lalu berpikir apakah nasib seperti itu akan menimpanya. Untuk hal itu diperlukan suatu penjelasan bahwa setelah obat diubah (dikurangi) keadaan akan sedikit mundur, tetapi akan disusul dengan keadaan yang lebih baik.^{24,26}

Oleh karena terganggunya fungsi kognitif terutama fungsi eksekutif maka aktivitas dan tugas sehari-hari diteliti ulang dan diatur sedemikian rupa di dalam lingkungan keluarga sehingga penderita dapat berfungsi sebagai anggota keluarga biasa dan tidak diperlakukan sebagai orang sakit.²⁶ Oleh karena ada kemungkinan mendapat gangguan penilaian waktu maka dilakukan latihan kemampuan untuk mengatur waktu secara baik, membuat daftar rencana aktivitas sehari-hari dan membiasakan diri melaksanakan rencana sesuai waktu yang ditentukan. Mengajar dan melatih untuk menggunakan umpan balik internal dan eksternal untuk mengatur variasi dan kualitas tingkah laku. Menyuluh untuk belajar mengontrol impuls seperti melatih kemampuan untuk mengontrol suatu tindakan sebelum berpikir (*acting before thinking*). Gangguan visuo-spasial memerlukan penyuluhan dan latihan menilai arah, orientasi dan jarak serta juga latihan mengenali kembali wajah-wajah yang sudah dikenal.^{27,28,29,30,31,32,33}

Sekretaris Jendral PBB Kofi Annan pada pidatonya memperingati Hari Internasional Usia Lanjut di New York pada permulaan bulan Oktober 1997 menganjurkan suatu program usia lanjut terintegrasi.

PENGENDALIAN POLUSI

Sebagai penutup disarankan penggalakkan pengendalian polusi dan perbaikan lingkungan. Di pedesaan sudah mulai terlihat dengan diberlakukannya Pengendalian Hama Terpadu (PHT), di mana pemakaian bahan pembasmi hama di bidang pertanian dikendalikan, sehingga mengurangi kelebihan racun yang dapat meracuni penduduk dengan cara langsung melalui napas dan kulit atau tidak langsung melalui air tanah yang diminum penduduk. Beberapa dari racun ini ada yang mirip dengan MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6 Tetrahydropyridine). Juga perlu diperhatikan polusi yang diakibatkan oleh kendaraan bermotor dalam bentuk gas buangan yang beracun dan suara.

Demikian uraian saya tentang penyakit Parkinson dan beberapa upaya

untuk menanganinya, sehingga para penderita dapat aktif kembali dalam kehidupan sehari-hari.

saya pergunakan untuk memanjatkan doa puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, karunia, serta bimbingan-Nya yang telah dilimpahkan kepada saya sekeluarga.

Ucapan terima kasih ingin saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia atas pengangkatan saya menjadi Guru Besar dalam mata pelajaran Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada Saudara Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soedarto. DTM&H, Ph.D, Senat Universitas Airlangga dan Saudara Dekan Fakultas Kedokteran Prof. DR. Dr. M.S. Wiyadi serta segenap Guru Besar saya ucapkan banyak terima kasih atas kesediaan Saudara-saudara terhormat dan mempercayai saya memangku jabatan Guru Besar.

Kepada Prof. Dr. Dikman Angsar, Direktur RSUD Dr. Soetomo saya ucapkan banyak terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bekerja di Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf.

Terima kasih saya ucapkan kepada Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr. mantan Rektor Unair, Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr. mantan Dekan dan Prof. Karyadi, mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo.

Kepada DR. Dr. Aboe Amar Joesoef, Kepala Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf saya ucapkan banyak terima kasih, bukan saja atas kesediaan beliau untuk mengusulkan saya sebagai Guru Besar, tetapi juga atas dorongan, bantuan dan nasehat beliau.

Kepada Prof. DR. Dr. B. Chandra, mantan Kepala Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf saya ucapkan banyak terima kasih atas dorongan dan bantuan dalam pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Kepada seluruh staf senior dan junior, asisten, tenaga paramedis serta karyawan-karyawan di lingkungan Lab/SMF Ilmu penyakit Saraf saya sampaikan terima kasih atas kerja sama yang sangat baik selama saya bekerja ditengah-tengah Saudara.

Pada kesempatan ini pula saya morion maaf bila dalam bertugas sehari-hari saya telah bertindak yang tidak berkenan di hati Saudara.

Kepada Prof. HRM Soejoenoes, saya ingin menyampaikan hormat dan kagum saya serta terima kasih saya atas bimbingan. pendidikan, serta dorongannya, maka saya dapat menjadi Dokter Spesialis Saraf dan konsultan bidang neurogeriatri dan neurovaskuler. Beliaulah yang menerima saya sebagai asisten.

Pada kesempatan yang berbahagia ini saya ucapkan terima kasih yang setulusnya kepada semua guru-guru saya yang telah mendidik dan mengajar saya mulai dari TK Demak, SD Kr. Turi Semarang, Canisius Jakarta sampai Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Tanpa bimbingan, petuah-petuah, asuhan dan nasehat beliau-beliau kiranya saya tidak akan dapat mencapai kedudukan saya seperti sekarang ini.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih saya kepada guru-guru saya di luar negeri: Prof. Helmut Lechner waktu itu Kepala Bagian Jiwa dan Saraf dari Landeskrankenhaus di Graz Austria dan Prof. Erwin Ott, Dr. Franz Fazekas, Dr. Bertha dan Dr. Marguc yang membimbing dan mendidik saya dalam bidang Hemorheologi.

Pada hari yang berbahagia ini sudah sepatutnya saya kenang dengan penuh rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu saya yang tercinta yang telah dengan penuh kasih sayang mengasuh, mendidik dan membesarkan saya tanpa pamrih. Dan juga kepada ayah saya almarhum. Kepada istri saya Els yang selalu mendampingi saya dengan penuh pengertian, saya sampaikan terima kasih yang tak terhingga atas toleransi, dorongan, nasehat dan bantuan yang saya terima dalam meniti karier saya sampai mencapai taraf seperti sekarang.

Kepada anak saya Novian yang telah menunjukkan pengertian dan kasih sayang, saya ucapkan banyak terima kasih dengan iringan doa semoga cita-cita anda menjadi orang yang berguna dapat terkabul.

Akhirnya kepada hadirin yang saya muliakan, saya sampaikan terima kasih atas waktu yang telah diluangkan dan kesabaran mendengarkan pidato pengukuhan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan bimbingan dan petunjuk-Nya kepada saya dalam menunaikan tugas sebagai Guru Besar di lingkungan Fakultas Kedokteran khususnya dan

DAFTAR PUSTAKA

1. Lampiran Bahan Penataran P4 Materi GBHN: Pembangunan Nasional dalam Angka. Dikutip dari bahan yang disiapkan oleh Bappenas. Badan Pembinaan Pendidikan Pelaksanaan Pedoman Penghayatan dan Pengamalan Pancasila (BP-7) Pusat, 1994.
2. P. Budi Santoso. Penyakit Saraf pada Manusia Usia Lanjut. *Pharos Bulletin*, 1996. Vol. 2: 22–28.
3. Calkins, Davis and Ford, *The practice of Geriatrics*, WB Saunders Company. Philadelphia, 1986.
4. Raymond D Adams, Maurice Victor. *Principles of Neurology*. V edition. New York: Me Graw Hill Inc, 1993.
5. Lumbantobing SM. Deteksi dini Penyakit Parkinson. Simposium "Dimensi Baru Penatalaksanaan Penyakit Parkinson". Departemen Anatomi dan Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1995
6. Mathus SE, Kempster PA, Law PJ, Frankel JP, Bastian CI, Lie AJ, Stern CTM, Swash M. Anal Spincter Dysfunction in Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 1989; 46: 1061–1064.
7. Galbe LI. Young Parkinson's Disease, A Clinical Review. *Neurology*, 1991;41: 168–173.
8. Kostic V., Pazedborski S., Flastu E., Stenic N. Early development of Levodopa induced dyskinesias and response fluctuation in young onset Parkinson's Disease. *Neurology*, 1989; 39: 1187–1190.
9. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, Me Dowell FH, Muentner MD. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's Disease. *Neurology*, 1991; 39: 1187–1190.
10. Wong GF, Gray CS, Hassanein RS, Koller WC. Environmental risk factor in siblings with Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 1991; 48: 287–289.
11. Y Sian, DT Dexter, AJ Lees, S Daniel, P Jenner and CD Marsden. Gluthatione related enzymes in brain in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol*, 1994; 36: 356–361.

12. Y Sian, DT Dexter, AJ Lees, S Daniel, Y Agid, France Yavor Agid, P Jenner and D Marsden. Alterations in glutathione levels in Parkinson's Disease and other Neuro-degenerative Disorders affecting Basal Ganglia. *Ann Neurol.* 1994; 36: 348–355.
13. T Gasser, ZK Wszolek, J Profatter, L Ozelius, RJ Hitte, CS Lee, J Gasella, RF Pfeifer, DB Colue and XV Breakefield. Genetic linkage studies in Autosomal Dominant Parkinsonism, evaluation of several candidate genes. *Ann Neurol.* 1994; 36: 387–396.
14. Menza MA, Galbi LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine related personality traits in Parkinson's Disease. *Neurology.* 1993; 43: SOS-SOS.
15. Hely MA, Mirru JG, Reid WG. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease, A Randomized Prospective Five Year Study comparing low dose Levodopa-Carbidopa. *J Neurol. Neuro Surgery, Psychiatry.* 1994; 57: 903–910.
16. Przuntek N, Wetzel D, Blummer E. Bromocriptine Lessens The Incidence of Mortality vs L-Dopa Treated Parkinsonian Patients: Prado study discontinued. *Europ. J Clin Pharmacol,* 1992; 43: 357–363.
17. Cohen C, Spina MB. Deprenyl suppresses the Oxidant Stress associated with increased Dopamine turn over. *Ann Neurol,* 1989; 26: 689–690.
18. Nutt JG, Woodward WR, Center JH, Gancher ST. Apomorphine Test for Dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's Disease. *Arch Neurol,* 1992; 49: 1131–1134.
19. Lees AJ. Selegiline in Parkinson's Disease. *BMJ,* 1995; 311: 1602–1607.
20. Van laar *et al.* Internasal Apomorphine in Parkinsonian on-off fluctuation. *Arch Neurol,* 1992; 49: 482–484.
21. Greenamyre JT, O'Brien CF. N-Methyl D-Aspartat Antagonist in the treatment of Parkinson's Disease. *Arch Neurol,* 1991; 48: 977–981.
22. Henriot S, Kuhn C, Kettler R. Lazabemide (RO-19-6327) a reversible and highly sensitive MAO-B inhibitor; Pre-clinical and clinical findings. *J neurol Transm,* 1994; 41, Suppl: 321–325.
23. Greenamyre JT, Eller RV, Zhang Z. Antiparkinsonian effect of Remacimide Hydrochloride, A Glutamate Antagonist in rodent and primate models of Parkinson's Disease. *Ann Neurol,* 1994; 35:653–661.
24. S Wonacott, MAM Russel and IP Styolerman. *Nicotin, Psychopharmacology, Molecular, Cellular, and Behavioural Aspect,* 1990.Oxford University Press.
25. Sasco AJ, Paffenberger RS, Gendie I. The role of physical exercise in

- the occurrence of Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 1992; 49: 360–365.
26. Brown RG, Mac Carthy B, Jahar Shakir M, Marsden CD. Accuracy of self reported disability in patients with Parkinson. *Arch Neurol*, 1989; 46:958–959.
 27. Malopam C, Pillon B, Dubois B. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's Disease. *Neurology*, 1994; 44: 319–326
 28. Downes JJ, Sharp HM, Costall BM, Sagar HJ and Howe J. Alternating fluency in Parkinson's Disease, An Evaluation of The Attentional Control Theory of Cognitive Impairment. *Brain*, 1993; 116: 887–902.
 29. Hutton H Th, Morris JL, Elias JW. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's Disease *Arch Neurol*. 1993; 50: 721–724.
 30. Arieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obesa JA. Temporal Discrimination is abnormal in Parkinson's Disease. *Brain*. 1992; 115: 199–210.
 31. Pastor MA, Arieda J, Johanshahe, Obeso JA. Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's Disease. *Brain*, 1992; 115: 211–225.
 32. Cooper JA, Sager HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early untreated Parkinson's Disease and its relationship to motor Disability. *Brain*, 1991; 114: 2095–2122.
 33. Hutton J Th, Morris JL. Elias JW, Varma R. Poston JN. Spatial contrast sensitivity is reduced in Bilateral Parkinson's Disease. *Neurology*, 1991; 41: 1200–1202.
 34. Louis Tan, Adrian Tan and Helen Tjia. The Reason for hospitalization among patient with Parkinson's Disease. The Second Biennial Convention of The Asean Neurological Association; 26–27 July 1997. Department of Neurology Tan Tock Seng Hospital Singapore.
 35. Adrian Tan, Tseng Tsai Yeo, Louis Tan and Helen Tjia. Posteroventral Pallidotomy and Pallidal Deep Brain Stimulation in The Treatment of Advanced Parkinson's Disease. The Second Biennial Convention of The Asean Neurological Association; 26–27 July 1997. Department of Neurology Tan Tock Seng Singapore.
 36. Prem Pillay, Eu Tiong Chua, K Kumar and M Nachiappan. Stereotactic Pallidotomy and Gamma Knife Pallidotomy for Parkinson's Disease. The Second Biennial Convention of The Asean Neurological Association; 26–27 July 1997. Department of Neurology Tan Tock Seng Singapore.
 37. Celiac BJ, Greanamyre JT and Leves AI. Functional Biochemistry and Molecular Neuropharmacology of The Basal Ganglia and Motor Systems in Watts R L K, Koller W C (Editors): *Movement Disorder*,

- Neurologic Principles and Practice. New York: McGrawHill, 1997: 99–116.
38. A J Lees. Levodopa substitution the gold standard. *Clinical Neuropharmacology*, 1994; Vol 17, Suppl 3: 7–15.
 39. F Fornadi, F Melani and M Wernes. Madopar Dispersible in the treatment of Advanced Parkinson's Disease. *Clinical Pharmacology*, 1994; Vol 17, Suppl 3: 7–15.
 40. F Stocchi, S Rugiri, A monge, G Nordera, P Bolner, F Viselli, L Bramante, N P Quinn, F de Pandis and M Manfredi. Clinical efficacy of single morning dose of different Levodopa formulations. *Clinical Neuropharmacology*, 1994; Vol 17, Suppl 3: 16–20.
 41. M Ziegler, D Ramorex and J de Ricardo. Clinical efficacy of liquid formulation of Levodopa (Madopar Dispersible) in reversing afternoon-off periods in Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology*, 1994; Vol 17, Suppl 3: 21–25.
 42. M da Prada, J Borgulya, A Napolitano and G Zurcher. Improved therapy of Parkinson's Disease with Tolcapone, a central and peripheral COMT Inhibitor with an S-Adenosyl-L-Methionine sparing effect. *Clinical Neuropharmacology*, 1994; Vol 17, Suppl 3: 26–37.
 43. Barry J Snow. Parkinson's Disease. *Medicine*, 1996; Vol 10: 76–84.
 44. Subiyakto Sudarmo. *Pestisida untuk tanaman*. Jogjakarta: Kanisius. 1992.
 45. Martin C de Rijk, Monique M B Breteler, Johanna H de Breeyen, Lenore J Lanner, Diederik E Grobee, Frans GA van der Meije and Albert Hofman. Dietary antioxidants and Parkinson's Disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol*, 1997; 54: 762–765.