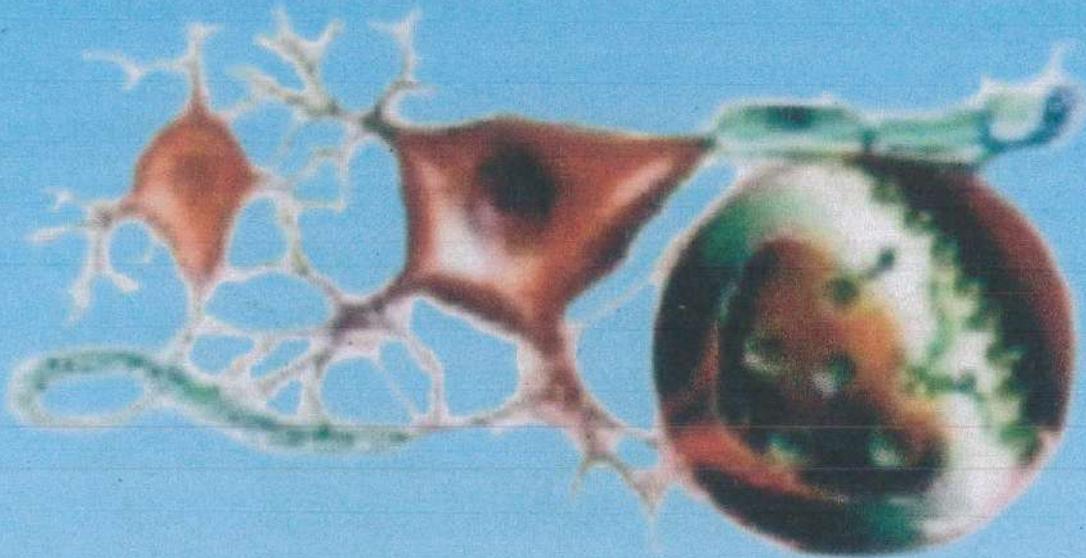




## **MAKALAH LENGKAP**

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN  
ILMU PENYAKIT SARAF  
2008**

**"Molecular Neuroscience and Applied in:  
Stroke, Epilepsy, Pain, Headache,  
Infection & Parkinson's Disease"**



Editor

**M. Hasan Machfoed  
Hendro Susilo  
Isti Suharjanti**

Hotel JW Marriott, 19-20 April 2008

## **LUNCH SYMPOSIUM ON STROKE**

5. STROKE DAN PERUBAHAN MOLEKULER PADA UNIT NEUROVASKULER  
(*Stroke and Molecular Changes in Neurovascular Unit*)  
Mohammad Saiful-Islam..... 59
6. MANAJEMEN HIPERGLIKEMI PADA STROKE AKUT  
Fauziah Baezier ..... 67
7. THE ROLE OF CLOPIDOGREL IN THE SECONDARY ISCHEMIC STROKE PREVENTION  
(*Update on the Latest Clinical Studies 2008*)  
Hendro Susilo..... 85

## **AFTERNOON SYMPOSIUM: WHAT BEHIND THE PAIN AND HEADACHE: NEW PARADIGM IN PAIN AND MANAGEMENT**

8. NEURAL THEORIES UPDATE OF MIGRAINE PATHOGENESIS  
Hasan Sjahrir ..... 97
9. TRIGEMINAL NEURALGIA AND ITS MANAGEMENT  
Djoenaidi Widjaja..... 133
10. THERAPEUTIC OPTION OF PREGABALIN IN CENTRAL POST-STROKE PAIN (CPSP)  
Isti Suharjanti..... 145

## **AFTERNOON SYMPOSIUM ON EPILEPSY**

11. DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI EPILEPSI  
(*Classification and Diagnosis of Epilepsy*)  
Kurnia Kusumastuti ..... 155
12. TATA LAKSANA DAN TERAPI PENDERITA EPILEPSI  
J. Eko Wahono Rahardjo ..... 173



© 2008 Airlangga University Press

AUP 600/09.310/04.08-C1E/1

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2008

**Penerbit:**

Airlangga University Press

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: [aupsby@rad.net.id](mailto:aupsby@rad.net.id).

**Dicetak oleh:** Airlangga University Press

(063/04.08/AUP-B4E)

*Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)*

**MAK** Makalah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan

Ilmu Penyakit Saraf 2008/Editor M. Hasan Machfoed, ... [dkk] — Cet. 1 —

Surabaya: Airlangga University Press, 2008

xiv, 382 hlm.: ilus.; 14,5 × 20,5 cm.

Bibliografi ada

ISBN 978-979-1330-26-8

1. Neurologi

2. Ilmu Saraf

I. M. Hasan Machfoed

616.8

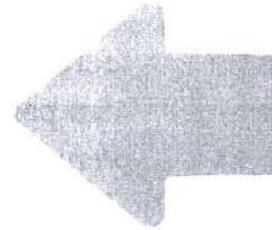
08 09 10 11 12 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

**ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95**

# DIAGNOSIS DAN PENATALAKSAAN PENYAKIT PARKINSON

**MOCH. HAMDAN**

Departemen Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSU Dr. Soetomo Surabaya



## ABSTRAK

Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif terbanyak yang ditemui pada usia lanjut. Penyakit ini memiliki gejala motorik dan nonmotorik. Penyakit ini haruslah dibedakan dengan penyakit neurodegeneratif yang lain yang memiliki gejala mirip dengan Parkinsons. Penyebab penyakit ini masih belum diketahui, namun didapatkan peranan faktor genetik dan lingkungan. Saat ini tidak ada terapi Parkinson yang memuaskan. L-dopa masih merupakan pilihan terapi utama namun dalam jangka panjang dapat menimbulkan banyak efek samping. Terapi yang lain adalah golongan Agonis dopamin, COMT dan MAOI. Saat ini dikembangkan terapi neuroproteksi yang menghambat progresivitas pada penyakit ini.

**Kata kunci:** Parkinson, parkinsonisme, Basal ganglia, L-dopa, on-off, neuroprotektan

## Pendahuluan

Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif terbanyak yang ditemui pada usia lanjut. Parkinson pertama kali digambarkan oleh James Parkinson pada tahun 1817 dengan karakteristik sebagai *paralysis agitans*. Charchot dan ilmuwan lainnya kemudian mengembangkan gambaran James parkinson ini sebagai penyakit yang memiliki gambaran gejala motorik dan nonmotorik. Sindrom ini terdiri atas perlambatan gerak (bradikinesia), hipokinesia, *resting tremor*, *rigiditas cog wheel* dan ketidakstabilan postur. Hilangnya sel neuron berpigmen terutama pada substansia nigra dan adanya  $\alpha$ -synuclein yang positif pada sitoplasma (*lewy body*) adalah gambaran utama penyakit Parkinson (Wolters, 2007; Jankovic, 2002).

Akhir-akhir ini ketertarikan pada penyakit neurodegeneratif ini meningkat sebagai hasil lebih diketahuinya sirkuit basal ganglia dan bagaimana fungsinya berkurang seiring dengan beratnya penyakit, berkembangnya pengetahuan tentang mekanisme kematian sel, berkembangnya strategi terapi baru dan adanya figur publik yang menderita Parkinson (Jankovic, 2002; Nutt, 2005).

## Definisi

Terdapat dua istilah yang perlu dibedakan, yaitu penyakit Parkinsons (PD) dan parkinsonisme (Wolter, 2007).

Penyakit Pakinson adalah bagian dari parkinsonisme yang secara patologis ditandai dengan degenerasi ganglia basalis terutama di substansia nigra pars kompakta (SNc) yang disertai dengan adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik (*lewy bodies*) (Shahab, 2007).

Parkinsonisme adalah sindrom yang ditandai dengan adanya tremor waktu istirahat, rigiditas, bradikinesia dan hilangnya refleks postural akibat penurunan kadar dopamin oleh berbagai macam sebab (Shahab, 2007).

Mendefinisikan penyakit Parkinson sangat penting sebelum melakukan pemeriksaan penunjang. Kegagalan untuk mengidentifikasi seseorang dengan penyakit Parkinson dan mengeksklusikan pasien dengan penyakit lain yang memiliki gejala mirip Parkinson (Lang, 1998).

Studi yang lebih awal selalu mengelompokkan Parkinsonisme dengan penyebab apapun. Walaupun dengan menggunakan kriteria klinis yang ketat, gejala awal penyakit Parkinson sering terlewatkan. Hal ini disebabkan karena sekitar 50% substansia nigra pars kompakta hilang sebelum gejala klinis muncul. Terlebih lagi sedikitnya 80% pasien dengan klinis Parkinson memiliki gambaran neuropatologi yang spesifik pada pemeriksaan post-mortem (Lang, 1998; Wolters, 2007).

## Epidemiologi

Pada komunitas Penyakit Parkinsons terjadi lebih dari 80% pasien dengan gejala Parkinsonisme dengan prevalensi sekitar 360 per 100.000 dan insiden Parkinsons adalah 18 orang per 100.000 per tahun. Penyakit Parkinson adalah penyakit akibat penuaan, prevalensi Parkinsons mulai usia 50 tahun dan meningkat setelah usia 60 tahun. Penderita penyakit ini pada usia < 30 tahun sangatlah jarang, dan hal ini terjadi pada parkinson yang diturunkan. Prevalensi penyakit ini di Amerika serikat lebih tinggi daripada di Afrika dan China, namun hubungan ras pada penyakit ini masih belumlah jelas. Di Amerika Serikat prevalensi antar-ras sangat bervariasi, beberapa studi menunjukkan tidak adanya perbedaan antara kulit putih dengan kulit hitam.

Penderita kulit hitam di amerika masih banyak yang tidak terdeteksi sehingga studi ini tidak menggambarkan studi klinis (Ropper, 2005; Lang, 1998).

## Etiologi

Studi pada pasien Parkinson dalam jumlah besar menunjukkan bahwa PD adalah penyakit multifaktorial dan berhubungan dengan faktor lingkungan dan genetik. Walaupun PD yang diturunkan sangat jarang, namun terdapat tendensi familial pada PD. Studi pada orang kembar menunjukkan faktor herediter memiliki peran yang kecil di populasi, namun komponen herediter ini akan meningkat bila salah satu kembar menderita PD pada usia <50 tahun (Shannon, 2004; Widjaja, 2003).

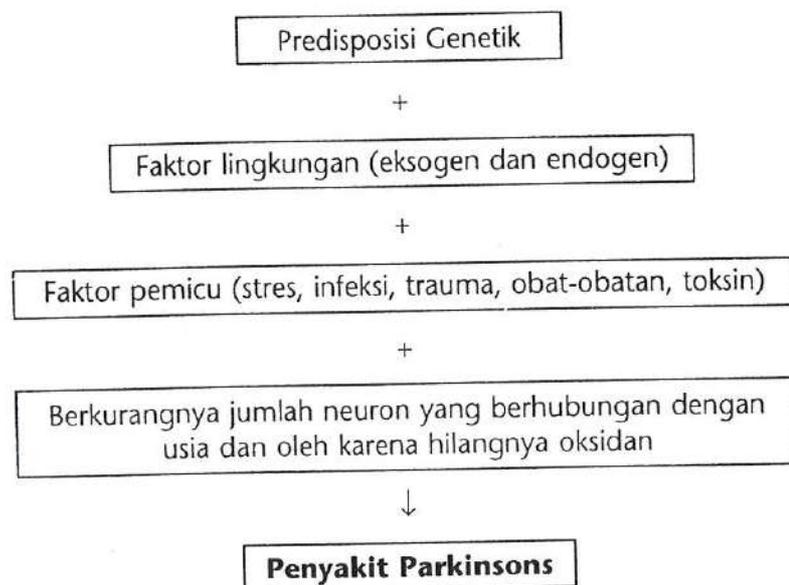
Keluarga yang memiliki kecenderungan menderita PD sekitar 5% dari seluruh populasi penderita PD. Terdapat kerentanan gen terutama pada kromosom 5,6,8,9,10,16 dan 17 yang berhubungan dengan produksi Monoamin oksidase-B (MAO-B), enzim detoksifikasi n-acetyl transferase-2, tau, dan enzim detoksifikasi glutathion transferase, namun relevansinya masih belum diketahui. Saat ini telah ditemukan beberapa gen yang mengalami mutasi dan berhubungan dengan penyakit Parkinson (Tabel 1) (Deker, 2003). Terdapat pula peningkatan agregasi  $\alpha$ -synuklein pada PD yang dipicu oleh faktor genetik yang mengontrol sintesis protein dan faktor lingkungan seperti usia tua, stres oksidatif, dan paparan bahan toksik (Jankovic, 2002; Shannon, 2004).

**Tabel 1.** Gen yang terlibat pada penyakit Parkinson (Dekker, 2003)

Gene/locus	Location	Inheritance	Onset	Distinctive clinical features	Lewy bodies
Parkin	6q25	AR	Early-juvenile	Frequent dyskinesia/dystonia Slow progression	No*
DI-1	1p36	AR	Early	Focal dystonia Slow progression	—
<i>PARK6</i>	1p35-36	AR	Early	Psychiatric symptoms Slow progression	—
<i>PARK9</i>	1p36	AR	Juvenile	Spasticity Dementia	—
$\alpha$ -Synuclein	4q421	AD	Late	Supranuclear ophthalmoparesis Lower prevalence tremor More rapid progression	Yes
<i>UCH-L1</i>	4p14	AD	Late	None	—
<i>NR4A2</i>	2q22-23	AD	Late	None	—
<i>PARK3</i>	2p13	AD	Late	Dementia in some patients	Yes
<i>PARK4</i>	4p14-16.3	AD	Late	Postural tremor in some relatives Autonomic dysfunction Dementia	Yes
<i>PARK8</i>	12p11.2-q13	AD	Late	Weight loss early in disease	No
<i>PARK10</i>	1p32	AD	Late	None	—

\*Lewy bodies have been reported in one patient with parkin mutations (Farer *et al.*, 2001). AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive.

Faktor lingkungan yang menyebabkan PD terutama berasal dari dua sumber, yaitu: pada penyalahgunaan obat-obatan yang terkontaminasi MPTP dan epidemiologi yang berhubungan dengan berbagai gaya hidup. Studi epidemiologi juga menyebutkan bahwa paparan dengan logam berat dan racun organik juga berhubungan dengan meningkatnya risiko PD. Studi kasus terkontrol juga menunjukkan bahwa seseorang yang bekerja di bidang pertanian yang terekspos dengan pestisida juga rentan menderita PD. Trauma kepala juga berhubungan dengan PD onset usia muda. Risiko menderita PD rendah pada orang diet tinggi antioksidan, peminum kafein, dan perokok (Gambar 1) (Shannon, 2004).



Gambar 1. Etiologi penyakit parkinson (Widjaja, 2003)

## Klasifikasi

Parkinsonisme dapat digolongkan atas dua kategori yaitu; Parkinsonisme Primer dan Parkinsonisme Sekunder (berhubungan dengan infeksi, obat, toksin, penyakit vaskuler, trauma dan tumor otak) lihat Tabel 2 (Wolters, 2007).

Tabel 2. Parkinsonisme primer dan sekunder (Wolters, 2007)

Parkinsonisme Primer:	Parkinsonisme sekunder:
Penyakit parkinson idiopathik	Iatrogenik: fenotiazin, butyrofeon, thioxantin, benzamides, lithium, sodium Valproat, Ca-bloker, reserpin, tetrabenazine, $\alpha$ -methyldopa
Demensia <i>lewy body</i>	Toksik: MPTP, CO, mangan, methanol, cyanida, organofosfat
Parkinsonisme karena penyakit genetik	Infeksi: <i>encephalitis lethargia</i> , AIDS, <i>syphillis</i> , CJD ( <i>Creutzfeld-Jacob disease</i> )
Frontotemporal demensia dengan Parkinsonisme	Metabolik: <i>hipoparathyroid</i> , penyakit Wilson
Alzheimer's	Struktural: <i>normal pressure hidrocephalus</i> , trauma SSP, tumor, infark
MSA ( <i>multy sistem athrophy</i> )	
PSP ( <i>Progressive supranuclear palsy</i> )	
CBD ( <i>Corticobasal degeneration</i> )	
<i>Neuroacanthosis</i>	
<i>Huntington</i>	
<i>Creutzfeld-Jacob disease</i>	
<i>Degenerasi spinocerebellar</i>	

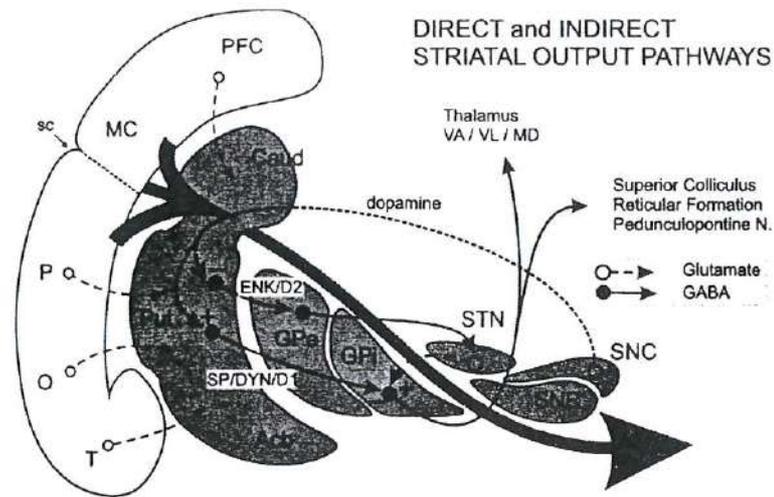
## Patofisiologi

### Anatomi basal ganglia

Saat ini belum ada konsensus yang jelas mengenai struktur-struktur yang termasuk basal ganglia. Pada tulisan ini akan dibahas mengenai struktur striatopalidal yang terlibat untuk modulasi, proyeksi, talamokortikal. Struktur ini terdiri atas nukleus, caudatus, putamen dan globus pallidus (sekmen internal (Gpi) dan segmen eksternal (Gpe)) sebagai tambahan terdapat pula struktur yang berhubungan erat dengan struktur-struktur di atas, yaitu: substansia nigra (SN) yang terdiri atas pars kompakta (SNc) dan pars reticularis (Shannon, 2004).

### Fungsi organisasi basal ganglia

Proyeksi afferen striatum muncul dari seluruh area korteks serebri, nukleus intralaminal talamus, SN mesencepalik, dan berasal dari lokus cereleus dan nukleus raphe. Proyeksi eferen utama berasal dari Gpi dan SNr menuju talamus dan nukleus-nukleus di batang otak. Gpi dan SNr berproyeksi menuju ventral anterior dan ventrolateral nukleus talamus. Gpi juga memproyeksikan pada nukleus talamus sentromedian dan SNr berproyeksi menuju medio dorsal nukleus talamus dan coliculus superior. Nukleus talamus ventral anterior dan ventrolateral kemudian berproyeksi menuju area korteks motorik dan premotor (Gambar 2) (Shannon, 2004; Groenewegen, 2007).

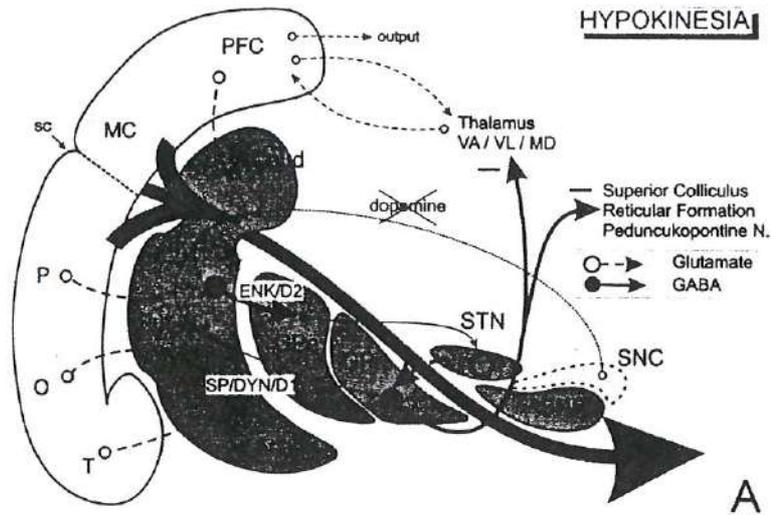


**Gambar 2.** Fungsi dan organisasi basal ganglia (Groenewegen, 2007)

Terdapat 5 jalur paralel pada sirkuit basal ganglia yaitu motor, okulo motor, dorsolateral prefrontal, lateral orbito frontal dan lengkung limbik. Pada tulisan hanya akan dibahas mengenai sirkuit motorik pada basal ganglia (Shannon, 2004).

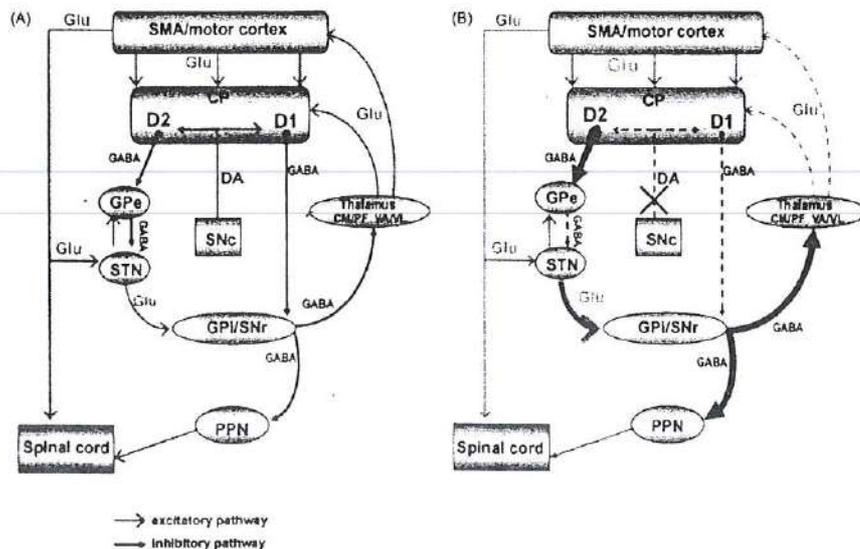
Terdapat 2 jalur pada basal ganglia yaitu: jalur direk dan indirek, tergantung pada apakah jalur striatal tersebut berhubungan secara langsung dengan Gpi atau melalui Gpe dan STN (subthalamus nukleus). Jalur direk dan indirek ini memiliki efek yang berlawanan pada neuron-neuron Gpi dan SNr. Pada jalur direk motorik neuron eksitatorik dari korteks serebri bersinaps pada neuron putamen yang akan memberikan proyeksi inhibisi pada Gpi dan homolognya (SNr). Gpi/SNr mengirimkan inhibisi pada thalamus. Aktivasi pada jalur direk ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan jalur talamokortikal tereksitasi dan meningkatkan aktivitas korteks motorik. Jalur indirek berasal dari eksitasi akson korteks serebri bersinaps pada neuron putaminal. Neuron ini mengirimkan proyeksi inhibisi pada Gpe. Gpe kemudian mengirimkan proyeksi inhibisi menuju STN. Efek langsung proyeksi ini adalah disinhibisi STN yang akan menyebabkan proyeksi eksitasi STN menuju Gpi. Aktivitas jalur indirek ini akan menghambat jalur talamokortikal sehingga efek dari jalur indirek ini inhibisi kortikal. Jalur striatom juga menerima input efferen yang kuat dari SNc. Proyeksi dari SNc ini sangat penting dalam mengubah aktivitas striatom dan memfasilitasi aktivitas jalur direk dan menghambat jalur indirek sehingga jalur ini menyebabkan aksitasi kortikal melalui kedua jalur. Jalur-jalur ini selalu

berada dalam keseimbangan sehingga bila jalur ini terganggu akan menyebabkan gangguan gerak (Shannon, 2004; Groenewegen, 2007).



Gambar 3. Patofisiologi hipokinesia pada Parkinsons (Groenewegen, 2007)

Pada penyakit parkinsons terjadi pengurangan aktivitas neuron pada SNC sehingga akan menyebabkan berkurangnya aktivitas jalur indirek dan meningkatkan aktivitas jalur direk. Perubahan ini akan menyebabkan peningkatan aktivitas pada nukleus subthalamus dan neuron pada Gpi yang akan menyebabkan penghambatan yang berlebihan pada jalur thalamokortikal dan menyebabkan terjadinya bradikinesia (Gambar 3 dan 4) (Shannon, 2004; Groenewegen, 2007; Morelli, 2007).



Gambar 4. Patofisiologi Penyakit Parkinsons (Morelli, 2007)

## Gejala klinis

Inti dari gejala parkinson adalah wajah yang tanpa ekspresi, kelambatan dari gerakan volunter, *resting tremor*, *stop posture*, ketidakstabilan aksial, rigiditas dan *festinating gait*. Gejala awal biasanya sulit untuk diamati, namun dengan berkembangnya penyakit, *gait* menjadi pendek-pendek dan kemudian menjadi menyeret, suara menjadi halus dan monoton. Beberapa pasien mengeluh gatal pada punggung, leher, pundak, atau kaki. Adanya gejala mengedip yang jarang dapat menjadi tanda awal penyakit parkinson, seperti yang dijelaskan oleh Pierre Marie. Adanya pelebaran *fissura palpebra* (*Stellwag Sign*). Pengerangan gerakan, dan hilangnya ekspresi (*masked*) dan hipomimia, ketika duduk pasien melakukan lebih sedikit pergeseran dan perbaikan posisi dibandingkan orang normal (*hipokinesia*). Tremor terjadi pertama kali di tangan, tremor pada pasien ini seperti memegang tasbih atau menggulung tembakau (*pill rolling*). Pada pemeriksaan dengan EMG ditemukan peningkatan *burst* aktivitas pada otot agonis dan antagonis. Tonus pasien menjadi rigid (*Cogwheel phenomenon* dan *negro's sign*). Tremor menunjukkan fluktuasi pada kegawatan dan dipicu oleh gerakan berjalan dan emosi, namun frekuensi tremor ini relatif konstan sekitar 6–7 Hz dan Nampak bila tidak menggerakkan ekstremitas (waktu istirahat), pada parkinson biasanya terkena satu sisi dahulu sebelum yang lainnya. Tremor ini dapat disupresi dengan relaksasi (Wolters, 2007; Bosboom, 2007; Ropper, 2004).

Hipertonus dan rigiditas adalah hal yang terpenting pula dalam menegakkan diagnosis parkinson, rigiditas dan hipertonus ini biasanya muncul pada fase lanjut dari penyakit, karena begitu rigiditas muncul, maka gejala ini akan menetap (Calne, 2007).

Dalam hal gerakan pasien terkesan lambat, dan tidak dapat melakukan gerakan cepat dengan kerja sama otot agonis dan antagonis, seperti orang normal. Pasien juga kesulitan melakukan gerakan dua otot sekaligus. Pasien juga terlihat seperti mengunyah, perlambatan dalam mengunyah, dan terbatasnya kapasitas untuk menjaga postur tubuh dan ekstremitas, pasien juga tidak dapat melambatkan tangan (Ropper, 2004; Suchowersky, 2005). Pasien juga menunjukkan mimik yang tetap (*masked face*), pasien juga kehilangan keterampilan dalam melakukan gerakan, bicara monoton, parau dan tidak terdapat intonasi. Pasien juga bisa terdapat gangguan menelan (Calne, 2007).

Dalam hal menulis pasien juga terganggu, tulisan pasien menjadi kecil-kecil (*micrographia*), tremor dan kaku. Suara menjadi halus dan perkataan seperti tergesa-gesa dan monoton. Pada saat berjalan pasien kehilangan keseimbangan, dan dalam berjalan ke depan maupun ke belakang harus menjaga badan pada pusat gravitasi. Pasien biasanya tidak jatuh, namun pasien mengalami ketidakstabilan postur, pasien mampu untuk melakukan gerakan singkat, namun efektif (*kinesis paradoksica*). *Glabellar (Myerson) sign* positif pada pasien parkinson, walaupun refleks *sucking and grasping* tidak didapatkan. Bradikinesia juga muncul pada gerakan bola mata sehingga pada pasien menunjukkan adanya perlambatan dalam inisiasi gerakan bola mata, pada penyakit ini tidak didapatkan adanya defisit sensorik. Refleks tendon juga bervariasi pada penyakit ini dan biasanya refleks ini nilainya sama pada kedua sisi, secara klinis ini dapat dibedakan dengan *corticobasal ganglionik degeneration*, di mana terdapat rigiditas, hiperrefleksia, dan tanda babinski dikombinasikan dengan apraxia. Pada pemeriksaan MRI hanya parkinson dengan demensia yang menunjukkan lesi pada substansia alba pada T-1. Perjalanan penyakit bervariasi pada setiap penderita, biasanya memakan waktu 7,5 tahun sebelum penderita parkinson akhirnya harus duduk di kursi roda (Tabel 3) (Guttman, 2003).

**Tabel 3.** Derajat parkinson menurut Hoehn dan Yahrn (Bosboom, 2007)

**Skala Hoehn and Yahrn**

1. Stadium 1
  1. Gejala dan keluhan pada satu sisi
  2. Gejala ringan
  3. Gejala membuat tidak nyaman, namun tidak menyebabkan kecacatan
  4. Sering muncul tremor pada satu sisi
  5. Orang sekitar melihat perubahan postur, lokomotor dan ekspresi wajah
2. Stadium 2
  1. Gejala bilateral
  2. Kecacatan minimal
  3. Postur dan gait terkena
3. Stadium 3
  1. Terdapat perlambatan gerak tubuh
  2. Gangguan keseimbangan awal terutama pada saat berjalan atau berdiri
  3. Disfungsi umum yang agak parah
4. Stadium 4
  1. Gejala berat
  2. Masih bisa berjalan, namun langkahnya terbatas
  3. Rigiditas dan bradikinesia
  4. Tidak mampu untuk hidup sendiri
  5. Tremor lebih jarang daripada di stadium awal

Lanjutan Tabel 3.

Skala Hoehn and Yahrn

5. Stadium 5
  1. Kakeksia
  2. Invalid
  3. Tidak dapat berdiri atau berjalan
  4. Membutuhkan perawatan

Gejala nonmotorik

Gejala nonmotorik pada PD termasuk di antaranya adalah pencapaian kronis, hiposmia, nyeri, gangguan autonom, gangguan tidur, dan gangguan neuropsikiatri dengan apathy, kecemasan, depresi, gangguan kognitif, demensia dan psikosis (Tabel 4 dan 5) (Wolters, 2007; Bosboom, 2007; Ferreri, 2006; Haganasi. 2002; Dhawan, 2006).

Tabel 4. Masalah yang terjadi pada pasien parkinsons (Gutman, 2003)

PROBLEM	SYMPTOMS
Related to disease	
Early suboptimal symptom control	Varying response of symptoms to treatment Greater resistance of tremor than of other symptoms
Later treatment-resistant symptoms	
Motor	Dysarthria Freezing of gait (on-period freezing) Postural instability with falls
Nonmotor*	Dysautonomia, weight loss Sensory symptoms including pain (some may be responsive to levodopa) Changes in mood or behavior, sleep disturbances Cognitive dysfunction and dementia
Related to treatment and disease	
Motor fluctuations	Wearing off of drug effect (end-of-dose deterioration), concomitant fluctuations of nonmotor symptoms that may be as disabling as motor symptoms (or more so) <sup>115</sup> On-off phenomenon, more rapid and unpredictable fluctuations
Dyskinesias (abnormal involuntary movements)	Peak-dose dyskinesias; chorea, athetosis, and less often, more prolonged dystonia, often worse on initially affected side Diphasic dyskinesia ("beginning-of-dose" and "end-of-dose" dyskinesias), mixtures of choreoathetosis, ballism, dystonia, alternating movements (especially in legs) Off-period dystonia, most often involving legs and feet (including morning foot dystonia)
Psychiatric disturbances	Vivid dreams and nightmares Rapid-eye-movement sleep behavior disorder (may develop before parkinsonism <sup>116</sup> ) Visual hallucinations with clear sensorium Hallucinations with confusion Mania, hypersexuality Paranoid psychosis

\*These symptoms sometimes occur earlier in the course of the illness.

**Tabel 5.** Survei yang paling penting untuk gejala nonmotorik primer atau sekunder pada PD (Wolters, 2007)

Disfungsi autonom	Disfungsi parasimpatik kolinergik	Mulut kering Konstipasi Inkontinensia urine Disfungsi ereksi Kegagalan pupilomotor
	Disfungsi kolinergik simpatis	Gangguan termoregulasi Hipo atau hiperhidrosis
	Disfungsi simpatis nor adrenergik	Gangguan kardiovaskuler Kegagalan barorefleks Hipotensi ortostatik
Gangguan tidur	Fragmentasi tidur	
	Insomnia	
	<i>Excessive day time sleepiness</i>	
	Sleep attack	
	Gangguan perilaku REM	
Gangguan neuropsikiatri	Apathy	
	Kecemasan dan serangan panik	
	Demensia	
	Psikosis	
	Gangguan control impuls ( <i>syndrome disregulasi dopamine</i> ), berjudi patologi, hipersex, belanja kompulsif.	
	MCI ( <i>Mild Cognitif Impairment</i> )	
Lain-lain	<i>Fatigue</i>	
	Nyeri	

## Diagnosis

Tidak ada biomarker untuk penyakit parkinson sehingga diagnosis penyakit Parkinson berdasarkan pada temuan klinis dan idealnya dikonfirmasi dengan pemeriksaan post mortem (Wolters, 2007).

Beberapa tanda klinis yang dapat membantu untuk menegakkan diagnosis Parkinson adalah adanya reduksi dari refleks berkedip, adanya *myerson-glabella sign*, berkurangnya gerak lambaian tangan, digital impedansi, rigiditas pada satu tangan, tanpa didapatkan refleks babinski dan *grasp reflex* (Ropper, 2004).

Kesulitan utama dalam diagnosis adalah membedakan antara penyakit Parkinson dengan sindrom Parkinson yang dapat diakibatkan oleh beberapa penyakit degeneratif atau pun oleh karena toksin. Namun untuk membedakannya adalah adanya *resting tremor* pada penyakit parkinson (Calne, 2005).

Bila gejala tidak lengkap pada pasien yang dicurigai menderita parkinson, maka tidak ada jalan lain selain untuk memeriksa kembali pasien tersebut setelah beberapa bulan sehingga diagnosis penyakit parkinson dapat ditegakkan. UKPDS telah membuat criteria klinis dalam menegakkan diagnosis penyakit Parkinsons (lihat Tabel 6) (Wolters, 2007; Nutt, 2005).

**Tabel 6.** Diagnosis klinis parkinson oleh UK parkinsons disease society brain bank criteria (Wolters, 2007)

Diagnosis Parkinsonisme	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bradikinesia (kelambatan mengawali gerak dan pengurangan kecepatan gerak progresif dan amplitude aksi berulang)</li> <li>2. Sedikitnya terdapat satu dari hal di bawah ini:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rigiditas</li> <li>– Tremor frekuensi 4–6 Hz</li> <li>– <i>Postural instability</i> (yang tidak disebabkan gangguan visual, vestibular, cerebellar, dan/atau gangguan proprioseptif)</li> </ul> </li> </ol>
Kriteria eksklusi PD	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parkinsonisme familial</li> <li>– Gejala menetap unilateral dalam 3 tahun</li> <li>– Terdapat remisi</li> <li>– Tidak respons terhadap L-dopa walau dengan dosis besar</li> <li>– Riwayat stroke atau gejala <i>step wise</i></li> <li>– Riwayat trauma kepala berulang</li> <li>– Mendapatkan terapi neuroleptik</li> <li>– <i>Supranuclear gaze palsy</i> atau <i>oculogyric crisis</i></li> <li>– Gangguan autonom awal, tanda <i>pyramidal</i> atau <i>cerebellar</i></li> <li>– Demensia Alzheimer</li> <li>– Tumor otak, <i>hydrocephalus communicating</i>, penggunaan MPTP</li> </ul>
Kriteria suportif prospektif positif	<ol style="list-style-type: none"> <li>3 hal atau lebih yang diperlukan dalam mendiagnosis definite parkinsons           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Onset unilateral</li> <li>– Progresif</li> <li>– Perjalanan klinis 10 tahun atau lebih</li> <li>– Onset asimetri yang persisten</li> <li>– Respons bagus dengan L-dopa (70–100%)</li> <li>– L-dopa memiliki respons dalam 5 tahun atau lebih</li> <li>– <i>L-dopa induced dyskinesia</i></li> <li>– <i>Resting tremor</i></li> </ul> </li> </ol>

## Diagnosis banding

Penyakit parkinson ini juga harus dibedakan dengan penyakit neurodegeneratif yang lain seperti multi sistem atrofi, progresif supranuklear palsy, degenerasi kortikobasal, demensia frontotemporal dengan gejala parkinsonisme, atau Parkinson karena penyakit vaskuler. Gejala parkinsonisme ini juga dapat ditemui pada kondisi infeksi (encephalitis lethargia), intoksikasi (mangan, karbon monoksida, MPTP), kondisi iatrogenik (agen dopamin antagonis) dan gangguan sistem saraf pusat (hidrosefalus, infark) (lihat Tabel 7) (Bosboom, 2007).

Parkinsonisme bisa disebabkan oleh karena penyakit degeneratif lain (seperti, PD, MSA, PSP, CBD, FTDP). Untuk membedakan antara Parkinsons idiopatik dapat dilakukan pemeriksaan genetik (lihat Tabel 7) (Bosboom, 2007).

**Tabel 7.** Diferensial diagnosis PD (Lang, 1998)

DIAGNOSIS	IMPORTANT CLINICAL DISTINGUISHING FEATURES	RESPONSE TO LEVODOPA
Multiple-system atrophy (includes striatonigral degeneration, sporadic olivopontocerebellar atrophy, and Shy-Drager syndrome)	Early dysautonomia (including orthostatic hypotension and sexual impotence) and bladder dysfunction (with autonomic and nonautonomic components) Cerebellar dysfunction Pyramidal tract signs Stimulus-sensitive myoclonus of hands and face Extreme forward neck flexion Mottled, cold hands Inspiratory stridor Prominent dysarthria	Good response initially evident in 20 percent and sustained response in 13 percent <sup>a</sup> Dyskinesias or motor fluctuations possible; cranial dystonia may be prominent Patients wheelchair-bound despite response to levodopa (early loss of postural reflexes, with or without ataxia)
Progressive supranuclear palsy	Supranuclear vertical ophthalmoplegia Other oculomotor and eyelid disturbances Axial rigidity greater than limb rigidity Early falls, speech and swallowing disturbances Nuchal extension Cognitive or behavioral changes Higher incidence of hypertension than in Parkinson's disease and other neurodegenerative causes of parkinsonism <sup>b</sup>	Good response rarely evident; benefit only to classic parkinsonian features such as limb rigidity, bradykinesia, and rare examples of tremor at rest
Cortical-basal ganglionic (corticobasal) degeneration	Apraxia, cortical sensory changes, alien-limb phenomenon Pronounced asymmetric rigidity Limb dystonia Stimulus-sensitive myoclonus	Usually negligible
Vascular parkinsonism	"Lower-half" parkinsonism with gait disturbances predominating, often with minimal upper-body involvement Additional neurologic deficits (e.g., pyramidal tract signs, pseudobulbar palsy)	Usually poor
Dementia with Lewy bodies	Early dementia Rigidity usually more prominent than bradykinesia or tremor Spontaneous hallucinations, fluctuating cognitive status, falls Pronounced sensitivity to extrapyramidal side effects of neuroleptic drugs	Motor features may respond well; psychiatric side effects

## Strategi terapi

Terdapat beberapa variasi terapi pada penyakit Parkinson yang dapat dibagi menjadi pendekatan seperti di bawah ini.

1. Dopaminergik–untuk meningkatkan transmisi dopaminergik antara lain:
  - a. Meningkatkan konsentrasi dopamin pada sinaps (Levodopa)
  - b. Pemberian DA agonis
  - c. Merangsang pelepasan dopamin
  - d. Memblok re-uptake dopamin
  - e. Menghambat degradasi dopamin
2. Non dopaminergik–manipulasi neurotransmitter nondopaminergik dengan obat anti kolinergik dan obat yang lain yang merangsang yang memodulasi sistem neurotransmitter nondopaminergik.
3. Simtomatis–untuk mengobati gejala spesifik Parkinson.
4. Neuroprotektif–untuk memperlambat perkembangan penyakit dengan menyelamatkan sel-sel neuron.
5. Bedah
  - a. Thalamothomi ablatif
  - b. *Deep brain stimulation*
  - c. Cangkok otak (*brain grafting*)
6. Preventif (Tabel 8) (Jankovic, 2002)

Kemajuan terapi saat ini membawa akibat positif dan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita Parkinson. Ketika L-dopa diperkenalkan pada akhir 1960-an maka mortalitas pasien Parkinson berkurang. Hal ini kemungkinan disebabkan karena perbaikan motorik penderita. Namun sampai saat ini usia harapan hidup penderita parkinsons masih lebih buruk daripada kontrol (Calne, 2008; Nutt, 2005).

**Tabel 8.** Strategi terapi pada penyakit parkinson (Jankovic, 2002)

<p>Meningkatkan transmisi dopaminergik</p> <p>A. Meningkatkan sintesis Dopamin</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Menstimulasi thyrosin hidroksilase (tetrahidrobiopterin, oxyferris-corbone)</li> <li>ii. DA prekursor (thyrosine, L-dopa)</li> <li>iii. Memodifikasi farmakokinetik L-dopa:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Modifikasi diet (meminimalisasi intake asam amino, pemberian antasida)</li> <li>b. Memblok dopa decarboxylase perifer (carbidopa, Benserazide)</li> <li>c. <i>Slow release levodopa</i> (sinemet CR, Madopar HBS)</li> <li>d. Meningkatkan distribusi obat dengan infus</li> <li>e. L dopa dalam matriks polymer secara subkutan atau tandur di otak</li> </ol> </li> </ol> <p>B. Merangsang pelepasan Dopamin</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Methyl phenidate</li> <li>2. Dextroamphetamin</li> <li>3. Pemoline</li> <li>4. Amantadine</li> <li>5. Nicotine</li> <li>6. elektrokonvulsive</li> </ol> <p>C. Memblok reuptake dopamin</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tricyclycs</li> <li>2. Bupropion</li> <li>3. Mazindol</li> <li>4. Benztropine</li> </ol> <p>D. Menghambat katabolisme dopamin</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. COMT inhibitor</li> <li>2. MAO-B inhibitor (deprenyl, lazabemide)</li> </ol> <p>E. Pemberian dopamin agonis</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bromokriptin</li> <li>2. Pergolide</li> <li>3. Lisuride</li> <li>4. Apomorphin</li> <li>5. Pramipexole</li> <li>6. Ropinilole</li> <li>7. Cabergoline</li> </ol>	<p>Manipulasi neurotransmitter non dopaminergik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Ach (<i>anticholinergik, tricyclycs, amantadine</i>)</li> <li>B. NE (<i>l-treodihidroxyphenilserine</i> atau DOPS)</li> <li>C. 5-HT (<i>5-hydroxyphenylserine</i> atau DOPS)</li> <li>D. GABA (<i>progabide</i>)</li> <li>E. Memblok reseptor glutamat (antagonis NMDA atau AMPA)</li> <li>F. Memblok pengeluaran glutamat (<i>riluzole</i>)</li> </ol> <p>Pendekatan bedah</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Thalamothomi (VIM)</li> <li>B. Pallidotomy (posteroventral)</li> <li>C. <i>Deep brain stimulation</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thalamus (VIM)</li> <li>2. Globus pallidus</li> <li>3. Nukleus subthalamus</li> </ol> </li> <li>D. Implantasi (subkutan atau otak)           <ol style="list-style-type: none"> <li>1. L-dopa matriks polymer</li> <li>2. L-dopa yang mengandung mikrosphere biodegradable</li> <li>3. Polymer end capsulated cell lines</li> <li>4. Autologus adrenal medulla</li> <li>5. Fetal mesencephalon</li> <li>6. Vektor yang dimodifikasi secara genetik memproduksi dopamin.</li> </ol> </li> </ol> <p>Neuroprotektan</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Strategi sparing L-dopa</li> <li>B. Antioksidan</li> <li>C. Free radical trapper</li> <li>D. Iron chelator</li> <li>E. Glutamat antagonis</li> <li>F. GDNF</li> <li>G. GM1 ganglioside</li> </ol> <p><i>Repairing pathology</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. <i>Brain Implants</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Gene replacement therapy</i></li> <li>2. <i>Cell suspension</i></li> <li>3. Sel dengan rekayasa genetika</li> <li>4. Fetal substansia nigra</li> </ol> </li> <li>B. <i>Gene replacement therapy</i></li> <li>C. <i>Tropic factors</i></li> </ol> <p>Prevensi</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hindari obat/toksin penyebab Parkinson</li> <li>b. Pada populasi dengan risiko tinggi Parkinson desain program spesifik</li> </ol>
---	---

## Terapi dopaminergik

### *Levodopa*

Levodopa sampai saat ini adalah terapi yang paling efektif untuk manajemen Parkinson, namun efek samping parkinson terutama diskinesia, dan fluktuasi motorik membuat penggunaan ini dibatasi. Oleh karena komplikasi L-dopa dan pertimbangan teori bahwa L-dopa meningkatkan stres oksidatif dan akan meningkatkan degenerasi neuron (Jankovic, 2002; Nutt, 2005).

L-dopa hampir seluruhnya diserap dalam usus kecil, namun hanya 30% dari dosis yang masih dalam bentuk aslinya di perifer. Sisanya dimetabolisme di liver, ginjal dan darah. Hanya 1% dari L-dopa yang masuk ke otak (Ropper, 2004).

Manfaat terapi L-dopa dapat ditingkatkan dengan pemberian carbidopa dan benserazid, yaitu dopa decarboksilase inhibitor hal ini juga akan mengurangi efek samping L-dopa yaitu mual, muntah dan anoreksia. Bila L-dopa dikombinasikan dengan carbidopa, maka dosis yang diberikan dapat dikurangi antara 75–80%. Sinemet adalah kombinasi antara L-dopa dengan caridopa, sedangkan Madopar adalah kombinasi L-dopa dengan benserazide (Jankovic, 2002; Nutt, 2005).

Bila ditemukan respons yang jelek pada pasien yang diduga menderita Parkinson terhadap L-dopa, maka ada beberapa kemungkinan, yaitu: diagnosis yang salah, adanya interaksi efek samping obat (beberapa antipsikotik, dan obat antimuntah yang bekerja memblok reseptor dopamin), efek farmakokinetik (kurang dosis, lambatnya pengosongan lambung, kompetisi penyerapan di usus halus dengan asam amino). Terdapat 3 alasan mengapa pasien Parkinson kehilangan respons terhadap L-dopa, yaitu: progresifitas alami penyakit dan hilangnya sel dopaminergik, munculnya komplikasi sebagai efek samping kronis pemberian L-dopa, munculnya gejala yang tidak berhubungan langsung dengan kurangnya dopamin seperti penurunan fungsi kognitif, depresi, gangguan autonom. Hal yang juga harus diperhatikan dalam pemberian L-dopa adalah efek samping dan penatalaksanaannya (Tabel 9) (Jankovic, 2002; Calne, 2008).

**Tabel 9.** Efek samping L-dopa (Jankovic, 2002)

Sistem	Manajemen
Perifer dan pusat muntah meduller	
Nausea, vomiting, anoreksia	Carbidopa Diphenidol, hydroxyzine, cyclizine Ondansentron Domperidone
Hipotensi orthostatic	Carbidopa Fluorine, NaCl Midodrine Stoking elastic
Central	
Chorea, stereotype	Kurang L-dopa Kurang anticholinergik Amantadin Yohimbin Glutamate antagonis Operasi
Dystonia	Kurangi L-dopa Sinemet CR, Madopar HBS Anticholinergik Trisiklik Baclofen, tizanidine, mexilitine Agonis DA Lithium Toksin botulinum Operasi
Myoclonus	Turunkan dosis L-dopa Clonazepam Asam valproat
Akathisia	Anxiolitik Propranolol Naltrexone
Halusinasi	Turunkan dosis L-dopa Clozapin Ondansentron Olanzapine Drug holiday

Pemberian L-dopa juga memberikan efek fluktuasi, yaitu: *wearing off* yang memiliki ciri-ciri adanya deteriorasi pada dosis akhir dan munculnya gejala Parkinson sebagai hasil dari pemendekan efek manfaat dosis L-dopa yang diberikan (Tabel 10). Selain keluhan motorik, pasien juga akan mengalami berbagai pengalaman kognisi, perilaku, autonom dan gejala nonmotorik lainnya (Jankovic, 2002).

**Tabel 10.** Fluktuasi pada PD (Jankovic, 2002)

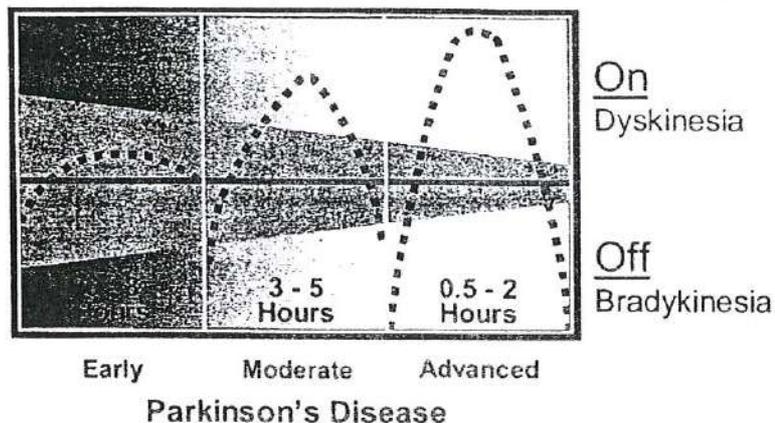
Fluktuasi	Manajemen
<i>Wearing off</i>	Peningkatan frekuensi pemberian dan dosis L-dopa Sinemet CR Agonis DA Inhibitor MAO Inhibitor COMT Penyelamatan apomorfin Bedah
Onset respons terlambat	Pemberian sebelum makan Diet rendah protein Antasida L-dopa cair apomorfin
Resistensi obat	Peningkatan frekuensi pemberian dan dosis L-dopa Pemberian sebelum makan L-dopa cair apomorfin
On-off	Agonis Dopamin <i>Infuse dopamine</i> atau apomorfin <i>Drug holiday</i>
Freezing	Peningkatan dosis Agonis Dopamin Inhibitor MAO Despiramine? DOPS? Latihan melangkah Injeksi botulinum? Bedah ?

Terdapat pula beberapa tipe *L-dopa induced dyskinesia*, yaitu *peak dose*, difasik, dan *waring off* (Tabel 11). Fenomena diskinesia ini berbeda antarindividu, bahkan walaupun pada satu orang penderita dapat bervariasi mulai dari lokasi anatomi kelainannya. Selain muncul gejala chorea, dapat pula muncul *stereotype*, *dystonia*, dan *myklonus* (Gambar 5) (Jankovic, 2002).

Terdapat pertanyaan apakah fluktuasi motorik dan *dystonia* ini lebih berhubungan dengan lama pemberian L-dopa ataukah lama penyakit sejak awal ditemukan efek samping ini. Bagaimanapun mekanismenya terdapat kejadian yang menunjukkan bahwa respons yang memendek dan *wearing off* ini berhubungan dengan penurunan  $t_{1/2}$  L-dopa di striatum, tanpa perubahan farmakokinetik di perifer sehingga sebagai hasil hilangnya terminal dopaminergik striatum, maka kemampuan transmisi sistem nigrostriatal

untuk menyimpan dan menyediakan dopa pada striatum menjadi hilang (Calne, 2008).

### Motor Fluctuations and Dyskinesias Related to Levodopa Therapy



Gambar 5. Fluktuasi motorik oleh karena terapi L-dopa (Jankovic, 2002)

Sebagai tambahan pada mekanisme presinaps terdapat kejadian yang mendukung teori mekanisme post-sinaps yang menghasilkan *wearing off* dan fenomena *on-off*. Terdapat pendapat bahwa adanya stimulus nonfisiologis intermitten kronis, pada neuron afferen GABA-ergik mengaktifkan mekanisme transduksi sinyal yang akan merangsang potensiasi jangka panjang. Peran glutamat dan reseptornya pada fluktuasi motorik dan diskinesia didukung oleh observasi, bahwa bahan yang memblok reseptor NMDA seperti amantadin, ameliorate memiliki respons motorik pada hewan coba dan pasien parkinsons. Namun antagonis NMDA terutama memiliki efek interaksi dengan reseptor DA dan NMDA pada reseptor dendritik neuron GABA-ergik pada level pallidum belum sepenuhnya diketahui. Lebih jauh lagi globus pallidus ditemukan hiperaktif pada kera yang dibuat menjadi Parkinsons dengan cara diinfus MPTP dengan diskinesia yang diinduksi oleh agonis DA dan pallidotomi akan memperbaiki diskinesia yang menginduksi diskinesia pada pasien Parkinson (Jankovic, 2002).

**Tabel 11.** Diskinesia pada PD (Jankovic, 2002)

Diskinesia	Management
Peak dose dyskinesia (I-D-I)	Penurunan dosis L-dopa Agonis Dopamin Amantadin Clozapin, olanzapin Agonis glutamate Yohimbin Toksin botulinum Bedah (pallidotomi, DBS)
Diphasik dyskinesia (D-I-D)	Meningkatkan dosis L-dopa Agonis dopamine Toksin botulinum Bedah (Pllidotomi, DBS)

Mekanisme diskinesia yang diinduksi oleh L-dopa dan bagaimana dapat mengakibatkan fenomena yang bermacam-macam belum sepenuhnya diketahui. Banyak studi mendukung keterlibatan aktivitas yang berlebihan pada *out put* jalur striatum langsung dan Gpe, namun *dystonik dyskinesia* terlibat pula komponen subthalamik nukleus. Banyak studi menunjukkan bahwa fluktuasi motorik dan diskinesia berhubungan dengan dosis dan lama pemberian L-dopa. Selain dosis dan durasi terapi L-dopa, juga terdapat faktor risiko yang juga harus dipertimbangkan ketika memberikan terapi L-dopa. Pada pasien dengan PD pada onset muda kelihatannya akan memunculkan gejala *L-dopa induced dyskinesia* pada awal mendapatkan terapi. *L-dopa induced dyskinesia* tidak muncul pada pasien dengan parkinsonisme *atypikal post-sinaps*, hal ini telah diusulkan bahwa komplikasi ini dimediasi oleh adanya supersensitif pada *reseptor post-sinaps* (Lang, 1998).

Mekanisme neural yang mendasari *L-dopa induced dyskinesia* tidak sepenuhnya dipahami, namun pada studi terbaru menunjukkan adanya stimulasi pulsatil pada reseptor dopamin dan adanya perubahan protein dan gen sebagai hasil dari berkurangnya pola rangangan dari basal ganglia menuju korteks. Bezard, dkk mengusulkan bahwa sebagai tambahan adanya overaktivitas basal ganglia dan inhibisi STN, jalur langsung pada striatum-Gpi bertanggung jawab juga dengan kurangnya aktivitas dan output pada basal ganglia. Disinhibisi pada korteks motorik primer dan sekunder terjadi sebagai akibat dari peningkatan aktivitas jalur pallidothalamocortikal adalah mekanisme L-dopa induced dyskinesia. Peran auto reseptor pada DA juga hilang pada pasien Parkinson stadium lanjut. Terdapatnya pemendekan respons L-dopa

yang progresif pada terapi jangka panjang juga menjelaskan adanya toleransi terhadap L-dopa. Hal ini ditunjang dengan adanya observasi, bahwa dengan memberikan *drug holiday* selama 2-4 hari akan mengembalikan respons terhadap L-dopa (Jankovic, 2002; Lang, 1998).

Strategi untuk memperpanjang dan memperhalus konsentrasi terapi L-dopa sangat membantu pada pasien dengan fluktuasi motorik. Preparat lepas lambat seperti sinemet CR akan memperlama konsentrasi plasma dan mungkin juga otak dapat mencegah terjadinya fluktuasi motorik dan efek *wearing off*. Metode lain untuk mencegah terjadinya fluktuasi motorik adalah dengan memberikan stimulasi kontinu pada neuron dopaminergik termasuk pemberian infus L-dopa dan solusi L-dopa yang dilarutkan dalam asam askorbat dalam air, injeksi subkutan atau intramuskuler L-dopa ethyl ester, L-dopa methyl ester intravenus, penggunaan inhibitor COMT, penggunaan inhibitor MAO, dan penggunaan agonis dopamin (Jankovic, 2002).

Terdapat beberapa obat yang dilaporkan memperbaiki diskinesia yang diinduksi oleh L-dopa tanpa perlu menurunkan dosis L-dopa. Amantadin dapat menurunkan berat diskinesia 60% lebih baik daripada plasebo. Efek anti diskinesia ini kemungkinan oleh disebabkan inhibisi reseptor NMDA dan efek ini bertahan paling tidak selama 1 tahun. Clozapin mungkin dapat memperbaiki diskinesia tanpa menimbulkan gejala Parkinson. Clozapin juga dilaporkan memperbaiki tremor pada PD. Fluoxetine, golongan SSRI klasik juga memiliki efek memperbaiki diskinesia (Jankovic, 2002; Calne, 2008).

Selain efek samping motorik, terapi L-dopa juga dapat menyebabkan berbagai macam gejala psikiatri, terutama agiasi, halusinasi visual, psikosis, paranoia dan hiperseksualitas. Gejala ini dapat dihilangkan dengan menurunkan dosis obat dopaminergik dan mengeliminasi semua obat, seperti anticholinergik, deprenyl dan amantadine. Propanolol,  $\beta$ -blokerlain dan benzodiazepin juga memiliki efek anxiolitik pada beberapa pasien. Antipsikotik tipikal harus dihindari karena dapat menyebabkan gejala eksaserbasi gejala Parkinsons. Pemakaian anti psikoik atipik adalah strategi paling baik untuk mengontrol gejala psikotik pada Parkinson (Jankovic, 2002).

Gangguan kognisi dapat terjadi pula pada Parkinson. Anticholin esterase seperti donepezine dan rivastigmin dilaporkan dapat memperbaiki gangguan kognisi (Hanagasi, 2002; Ferreri, 2006).

Gangguan pada GIT akibat terapi L-dopa dapat dikontrol dengan carbidopa, cyclizin, hidroxizine atau pun domperidon yang merupakan pemblok reseptor D2 perifer (Jankovic, 2002).

### Inhibitor COMT

Strategi lain untuk meningkatkan dan memperlama respons dopamin agonis adalah dengan penggunaan inhibitor COMT. Yang termasuk golongan ini adalah entacapone dan tolcapone. Tolcapone memiliki efek perifer dan sentral, namun tidak didapatkan perbedaan di antara keduanya. Tolcapone memiliki t<sub>1/2</sub> lebih lama daripada entacapone sehingga pemberiannya dapat diberikan lebih jarang (Jankovic, 2002).

Secara teori inhibitor COMT memiliki manfaat lebih karena tidak menghambat efek L-dopa dan walaupun konsentrasi L-dopa sekitar 50%, namun tidak meningkatkan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal. Efek farmakologi L-dopa dapat memperpanjang waktu "on" tanpa menimbulkan diskinesia (Shannon, 2004).

### Agonis dopamin

Agonis dopamin meningkatkan efek farmakologi dengan cara mengaktivasi reseptor dopamin, melalui sintesis dopamin presinaps. Reseptor dopamin secara tradisional dibagi menjadi 2 tipe. Kelompok reseptor D1 (terdiri dari sub tipe D1 dan D5) yang terikat enzim adenilat siklase dan reseptor D2 (terdiri atas D2, D3 dan D4) yang berpasangan untuk menghambat protein G dan adenilat siklase (Jankovic, 2002; Shannon, 2004).

Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa aktivasi reseptor D2 sangat penting sebagai efek anti-Parkinson Dopamin Agonis, namun stimulasi D1 dan D2 diperlukan untuk menghasilkan efek fisiologis dan perilaku optimal (Shannon, 2004).

Bromokriptin dan pergolid adalah agonis dopamine derivat ergot. Pergolid tidak memerlukan dopamine untuk mendapatkan efek fisiologis. Hal ini mungkin disebabkan oleh aktivasi kedua reseptor D1 dan D2 berbeda dengan bromokriptin yang menstimulasi D2 dan menghambat D1. Pergolid 20 × lebih poten daripada bromokriptin terutama pada penghambatan prolaktin. T<sub>1/2</sub> pergolid juga 3 kali lebih lama. Pemberian obat ini dimulai dengan

dosis yang kecil. Bromokriptin 1,25 mg 2 kali per hari dan pergolid 0,05 mg/hari. Dosis ini dinaikkan pelan-pelan untuk mencegah efek samping hipotensi orthostatic, GIT, dan efek lainnya. Cabergolin pada dosis rata-rata 2,8 mg/hari hampir seefektif L-dopa ketika digunakan sebagai monoterapi dalam 1 tahun pertama. Cabergolin dapat mengurangi *L-dopa induced dyskinesia* secara lebih efektif, mungkin karena durasi onsetnya lebih lama (Jankovic, 2002).

Kontras dengan dopamine agonis golongan ergot (tradisional). Pramipexole dan rapinilol diperkirakan memiliki risiko yang rendah untuk mengakibatkan ulkus peptikus, vasokonstriksi, erithromelalgia, fibrosis pulmunal dan retroperitoneal. Kedua agonis DA ini terikat kuat dengan reseptor D3 dengan afinitas tinggi. Pramipexol dilaporkan memiliki efek idiosinkrasi dan menyebabkan edema perifer, pramipexol dan rapinilol berhubungan dengan serangan tidur yang tidak dapat ditahan sehingga perlu adanya peringatan untuk tidak mengemudi setelah menggunakan obat ini (Jankovic, 2002).

#### Terapi simtomatis lain

Polifarmasi sering diperlukan pada terapi PD terutama pada stadium lanjut. Gejala Parkinson banyak yang tidak merespons terhadap terapi dopaminergik. Hal ini mungkin karena mekanisme nondopaminergik atau karena penyakit lain yang mirip PD seperti PSP, selain itu terdapat pula gejala nonmotorik pada PD yang memerlukan terapi simtomatik (lihat Tabel 12) (Jankovic, 2002).

#### Terapi neuroprotektan

Terapi neuroproteksi adalah terapi medis maupun pembedahan yang akan memperbaiki etiologi dan menghambat progresivitas penyakit. Pada PD obat yang memiliki efek ini adalah golongan inhibitor MAO (Suchowersky, 2006).

#### *Seleginin*

Metabolism dan deaktivasi dopamine dimediasi melalui sistem re-uptake dopamine dan enzim degradasi dopamine (MAO dan COMT). Seleginin berfungsi sebagai substrat "bunuh diri" untuk MAO-B dan menghambat enzim secara ireversibel (Suchowersky, 2006; Jankovic, 2002).

**Tabel 12.** Manajemen spesifik gejala parkinsons (Jankovic, 2002)

Gejala	Manajemen
Depresi	Antidepresan trisiklik atau lainnya Elektrokonvulsi
Diartria	Clonazepam
Sialorea	Anticholinergik Bethanechol Neurectomy thympanik Ligasi ductus salivatorius Toksin botulinum
Tremor aksi	Beta bloker Primidon Clonazepam
Nyeri	Methyl fenidat NSAID
Nyeri ok rigiditas	Muscle relaksan Palidotomy
Unilateral tremor-rigiditas yang menyebabkan kecacatan	Anticholinergik Obat dopaminergik Clozapin Palidotomy
Hiperhidrosis paroksisimal	Beta bloker Antikholinergik Toksin botulinum
Gangguan perilaku tidur fase REM	Clonazepam
Frekuensi berkemih	Oxybutynin Telterodine Cisapride
Konstipasi	

Seleginin diabsorpsi dan mencapai konsentrasi plasma maksimal dalam 0,5–2 jam dan rata-rata  $T_{1/2}$  seleginin adalah 2 jam. Metabolit seleginin yang lain, yaitu l-amphetamin dan l-methamphetamin memiliki  $t_{1/2}$  lebih panjang (Jankovic, 2004).

Seleginin mencegah parkinsonisme yang diinduksi oleh MPTP. Hal ini kemungkinan oleh karena seleginin mungkin memiliki sifat antioksidan. Seleginin pada konsentrasi 0,1–10  $\mu\text{l}$  secara signifikan dapat menurunkan kejadian apoptosis pada yang diinduksi MPP pada MES 23.5 (sel dopaminergik yang tidak mengandung MAO-B) (Suchowersky, 2006).

### *Golongan MAO-B yang lain*

Selain seleginin terdapat inhibitor MAO-B lain yang memiliki efek neuroproteksi. Lasebemid adalah inhibitor MAO-B reversibel dengan masa kerja pendek. Obat ini dapat menunda kebutuhan L-dopa dan secara lembut dapat memperbaiki gejala PD (Shannon, 2004).

Resagilin adalah inhibitor MAO-B ireversibel yang memiliki metabolit 1-R-aminoinan yang memiliki efek mirip amfetamin. Obat ini masih dalam tahap awal uji klinis (Jankovic, 2002).

### Antiglutaminergik

Obat jenis ini masih dalam tahap penelitian.

### Faktor tropis

Satu hal yang menjanjikan dalam terapi PD, yaitu pemakaian faktor tropis, terutama GDNF. Pemberian GDNF dapat meningkatkan survival neuron dopaminergik pada mesencephalon. Secara *in vitro* dapat menyelamatkan neuron yang mengalami degenerasi secara *in vivo*. Obat ini masih dalam tahap penelitian klinis (Jankovic, 2002).

### Imunomodulator

Perkembangan minat terhadap mekanisme kematian sel pada PD saat ini berimbas pada implikasi terapi. Pertama, obat dopaminergik memiliki sifat antagonistik pada usia normal dan berhubungan dengan penurunan  $\gamma$ -INF. Obat golongan imunomodulator seperti obat antiinflamasi termasuk NSAID, isoenzim COX-1 dan COX-2, thalidomide dan inhibitor hormone  $\alpha$ -melanosit mungkin memiliki efek neuroproteksi (Suchowersky, 2006; Jankovic, 2002).

### Daftar pustaka

1. Bosboom JLW, Wolters ECh. (2007). Parkinsons Disease. in: Parkinsonism and related Disorders. Eds: Wolters, Laar V, Berense. Amsterdams VU University Pers, : pp: 143-158.

2. Calne D, 2005. A definition of Parkinsons Disease. *Parkinsonism and Movement disorder*, 11: s39-s40.
3. Calne SM, Kumar A, 2008. Young Onset Parkinsons disease: practical management of medical issues. *Parkinsonism and Movement disorder*, 14: 133-42.
4. Dekker MCJ, Bonifiati V, Van duijn CM. (2003). Parkinsons disease: piecing together a genetic jigsaw. *Brain*. 126: 1722-33.
5. Dhawan V, Healy DG, Pal, S, Chaudhuri KR, 2006. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age and Ageing*; 35: 220-8.
6. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S, 2006. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ*; 175(12): 1545-52.
7. Groenewegen HJ, Van Dogen YC, 2007. Role of basal Ganglia. In: *Parkinsonism and related Disorder*, Eds: Wolters, Laar V, Berense. VU university Pers, Amsterdams, pp: 21-54.
8. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y, 2003. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ*; 168 (3): 293-301.
9. Hanagasi HA, Emre M, 2002. Management of the Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms in Parkinson's Disease. *Practical Neurology* 2; 94-102.
10. Jankovic JJ, 2002. Therapeutic strategies in Parkinsons disease. In: *Parkinsons disease and movement disorder*. Ed: Jankovic JJ, Tolosa E. Lipincott william & Wilkins, Philadelphia. Pp: 116-51,
11. Lang AE, Lozano AM, 1998. Parkinson's Disease. *NEJM*. 1044-1143.
12. Morelli M, Di Paolo T, Wardas J, Calon F, Xiao D, Schwazchild MA. (2007). Role adenosine A2A receptors in Parkinsonian motor impairment and L-dopa- induced motor complications. *Progress in neurology*. 83: 293-309.
13. Nutt JG, Wooten GF, 2005. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's disease. *N Engl J Med*; 353: 1021-7.
14. Ropper AH, Brown RH, 2005. *Adams and Victor's Principle of neurology* 8<sup>th</sup> edition: degenerative disease of the nervous sistem. Mc Graw hill, New York. Pp: 895-954.
15. Shahab A, 2007. Clinical Feature and diagnosis of Parkinsons disease. In: *Parkinsons disease and movement disorder*. Ed: Sjahrir H, Nasution D, Gofir A. Pustaka cendekia press, medan. Pp: 21-30.
16. Shanon KM, 2004. Movement disorder. In: *Neurology in clinical Practice* 5th ed. Eds: Bradley WG, Darof RB, Fenichel GM, Jankovic J. Elsevier, Philadelphia. Pp: 2125-39.
17. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Zesiewicz T, Weiner WJ, 2006. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinsons Disease (an eviden based Review). *Neurology*, January: 170-76.
18. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, 2006. Practice Parameter: Diagnosis and Prognosis of new onset Parkinson disease (an eviden based review). *Neurology*, April: 158-165.
19. Widjaja D., 2003. Patofisiologi dan patogenesis dari penyakit parkinsons. In: *A new paradigm in the treatment of Parkinsons disease* (Simposium). Pp: 1-21.
20. Wolters ECh, 2007. Parkinsonism. in: *Parkinsonism and related Disorder*, Eds: Wolters, Laar V, Berense. VU university Pers, Amsterdams, pp: 131-42.