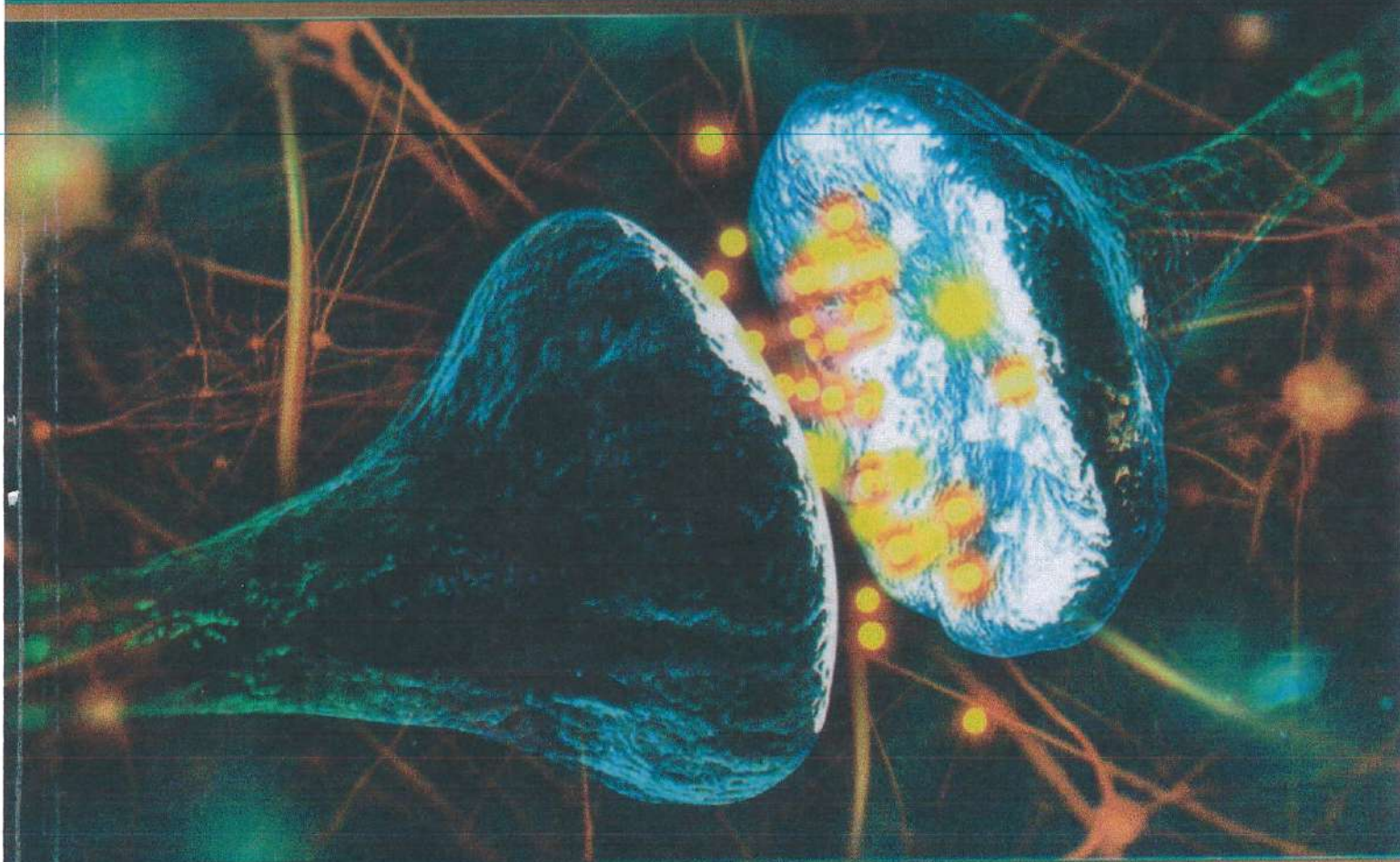


The New Era : Towards Curative Neurology



EDITOR :
Mudjiani Basuki
Wardah Rahmatul Islamiyah



The New Era :

Towards Curative Neurology

Editor:
Mudjiani Basuki
Wardah Rahmatul Islamiyah



DWIPUTRA PUSTAKA JAYA

DAFTAR ISI

Daftar Kontributor	iii
Daftar Isi	v
Sambutan Ketua PERDOSSI Cabang Surabaya	ix
Sambutan Ketua Panitia CNE 18th 2017	xi

PLENARY

Moh Hasan Machfoed

New Era and Paradigm in Neurology: From
Nihilistic to Optimistic and Therapeutic Aspects 3

J.EkoWahono

Understanding Evidence in Neurology 13

STROKE & HYPERTENSION

Hendro Susilo

Venous Stroke: Is It different from Arterial Stroke?
Diagnosis and Treatment Point of View 31

Mohammad Saiful Islam

Early Blood Pressure Management In Acute Stroke . 46

Paulus Sugianto

Silent Cerebrovascular Ischemia: Should It Be
Treated As A Stroke? 63

Recent Management of Hypertensive Emergency in
Stroke : What We Learn from the Newest Evidence . 84

Achmad Firdaus Sani

Stroke Perdarahan Berulang dan Spektrum
Malformasi Vaskular 97

Yudhi Adrianto

Spinal Cord Stroke and Vascular Diseases:
Medical and Neurointerventional Management 112

Mohammad Saiful Ardhi

Retinal Stroke: Is It Same With Cerebral Stroke?
(Diagnosis and Treatment)..... 128

Stroke For General Practitioner..... 136

SLEEP

Wardah Rahmatul Islamiyah

Insomnia: Update On Assessment And
Management..... 145

NEUROBEHAVIOUR

Wijoto

The Role Of Neuroprotectant To The Post - Stroke
Cognitive Impairment..... 173

HEADACHE & PAIN MANAGEMENT

Moh Hasan Machfoed

Understanding Chronic Pain: Approaching from
Neurobiology to Therapeutic Aspects..... 205

Thomas Eko P

Acute and Chronic Pain Syndrome After Stroke:
Diagnose and Treatment..... 217

Devi Ariani Sudibyo

Prolotherapy for Pain Management: what
neurologist should know?..... 245

Advanced in Diagnosis and Treatment of Occipital
Neuralgia..... 259

Hanik Badriyah Hidayati Headache and Facial Pain, Practical Aspect of Occipital Nerve Blocks.....	27
--	----

NEUROPHYSIOLOGY & PERIPHERAL NERVE

Fidiana Clinical Predictors Of Mechanical Ventilation In Guillain-Barré Syndrome	31
---	----

Fadil Clinical Predictor Of Immunomodulation In Myasthenia Gravis	32
--	----

Mudjiani Basuki CIDP: Update Management and Prognosis	33
---	----

NEUROGERIATRIC

Yudha Haryono Urinary Incontinence In Elderly :What To Do ?	33
---	----

Riani Wisnujono Dyskinesia in the Elderly, how to treat?.....	33
---	----

NEURORESTORATION

Hanik Badriyah Hidayati Recent Guideline For Neurorestoration: What Neurologist Should Know?.....	33
--	----

NEUROPEDIATRIC

Mudjiani Basuki Management of Spasticity in Cerebral Palsy.....	33
---	----

NEUROOTOLOGY

Kurnia Kusumastuti Tinnitus.....	4
--	---

PARKINSON'S DISEASE AND DEEP BRAIN STIMULATION

Muhammad Hamdan

The Current Management Advance Parkinson's Disease Focus On DBS..... 421

NEUROONCOLOGY

Yudha Haryono

Intrathecal Chemotherapy Indication Of And Patient Selection..... 435

Djohan Ardiansyah

The progressing treatment challenges in Glioblastoma nowadays 448

Yudhi Adrianto

Intra-Arterial Chemoterapy in Neurooncology : Opening of a New Horizon 459

INTRACTABLE EPILEPSY

Wardah Rahmatul Islamiyah

Is My Epilepsy Intractable ? 473

Machlusil Husna

Why Haven't My Seizure Stopped? 484

The New Era : Towards Curative Neurology

Editor: Mudjiani Basuki
Wardah Rahmatul Islamiyah
© 2017, Dwiputra Pustaka Jaya

Diterbitkan oleh:

Dwiputra Pustaka Jaya
Star Safira-Nizar Mansion E4 No.14
Sidoarjo - 61265
Telp: 085-58414756
e-mail: dwiputra.pustaka@gmail.com

Bekerjasama dengan:
DEP/SMF Neurologi
Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Hak cipta dilindungi Undang-undang

ISBN : 978-602-6604-02-6



Sanksi Pelanggaran Pasal 22 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta:

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat (satu) bulan dan/ atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.

DAFTAR KONTRIBUTOR

Achmad Firdaus Sani

Devi Ariani Sudibyو

Djohan Ardiansyah

Fadil

Fidiana

Hanik Badriyah Hidayati

Hendro Susilo

J. Eko Wahono

Kurnia Kusumastuti

Machlusil Husna

Moh. Hasan Machfoed

Mohammad Saiful Ardhi

Mohammad Saiful Islam

Mudjiani Basuki

Muhammad Hamdan

Paulus Sugianto

Riani Wisnujono

Thomas Eko P

Wardah Rahmatul Islamiyah

Wijoto

Yudha Haryono

Yudhi Adrianto

THE CURRENT MANAGEMENT ADVANCE PARKINSON'S DISEASE FOCUS ON DBS

Muhammad Hamdan

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms, with a variable clinical progression. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) or globus pallidus pars internus (GPi) can dramatically improve the motor symptoms and quality of life of advanced PD patients. Stimulation of the STN has become the most frequently applied surgical procedure for DP, because treating neurologists and neurosurgeons consider it more efficient than pallidal stimulation.

Subthalamic deep brain stimulation (STN DBS) is an established treatment for the motor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease (PD). In addition to improvements in motor symptoms, many studies have reported changes in various nonmotor symptoms (NMSs) after STN DBS in patients with PD. Psychiatric symptoms, including depression, apathy, anxiety, and impulsivity, can worsen or improve depending on the electrical stimulation parameters, the locations of the stimulating contacts the STN, and changes in medications after surgery. Global cognitive function is not affected by STN DBS, and there is no increase in the incidence of dementia after STN DBS compared to that after medical treatment, although clinically insignificant declines in verbal fluency have been consistently reported. Pain, especially PD-related pain, improves with STN DBS. Evidence regarding the effects of STN DBS on autonomic symptoms and sleep-related problems is limited and remains conflicting.

Keywords: Deep Brain Stimulation, Management, Parkinson disease

Pendahuluan

Penyakit Parkinson merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif terbanyak yang ditandai dengan gejala motorik dan non motorik, dengan progresifitas klinis yang bervariasi. Sampai saat ini obat yang terbaik dalam penanganan gejala motorik adalah levodopa, sayangnya penggunaan jangka panjang levodopa dapat menimbulkan komplikasi fluktuasi motorik dan atau diskenesia sehingga perlu alternatif lain pada Parkinson fase lanjut.

DBS merupakan penanganan yang *establish* untuk mengatasi gejala motorik pada penderita penyakit Parkinson-fase lanjut, selain dapat memperbaiki gejala motorik juga dapat meningkatkan kualitas hidup. Beberapa penelitian membuktikan efek yang menguntungkan dari DBS pada Parkinson fase lanjut sampai lebih dari 10 tahun. Selain memperbaiki gejala motorik beberapa penelitian juga melaporkan perubahan gejala non motorik yang bervariasi termasuk gejala psikiatri antara lain: depresi, apatis, ansietas, impulsif. Variasi tersebut dapat membaik atau memburuk tergantung parameter stimulasi, lokasi stimulasi pada nukleus subthalamik (STN) dan perubahan dosis obat-obatan sesudah pembedahan.

Gejala Klinis Penyakit Parkinson:

1. Gejala Motorik

Pada saat ini, terdapat enam tanda kardinal gambaran motorik *parkinsonism* yaitu:

- Tanda Awal
 - a) *Resting Tremor*
 - b) Bradikinesia/hipokinesia/akinesia

- c) Rigiditas
- Tanda Lanjut: sebagian besar *intractable*
 - a) Postur fleksi dari leher, badan dan ekstremitas
 - b) Hilangnya reflex postural; terjatuh
 - c) *Freezing phenomenon*

Selain gejala motorik tersebut di atas, pada parkinson fase lanjut didapatkan gejala komplikasi motorik berupa fluktuasi motorik dan atau diskinesia.

2. Gejala Non Motorik:

- Disfungsi otonomik:
 - a) Disfungsi parasimpatetik kolinergik: mulut kering, konstipasi, inkontinensia urin, gangguan ereksi, abnormalitas pupilomotorik.
 - b) Disfungsi simpatetik kolinergik: disfungsi termoregulator, hipo/hiperhidrosis.
 - c) Disfungsi simpatetik noradrenalin: disfungsi kardiovaskuler, kegagalan baroreflek, hipotensi ortostatik.
- Gangguan Tidur :
Fragmentasi tidur, insomnia, tidur siang berlebihan, gangguan behaviour tidur REM.
- Gangguan neuropsikiatri :
Apati, ansietas, serangan panik, depresi, gangguan kontrol impuls (sindroma dopamin disregulator: penjudi yang abnormal, belanja yang berlebihan, makan berlebihan dan hiperseksualitas), gangguan kognitif ringan (domain eksekutif), demensia dan psikosis.
- Lain-lain :
Fatigue dan nyeri.

Perjalanan Penyakit

Perjalanan penyakit menurut Hoehn dan Yahr, yaitu:

1. Stadium I : Gejala dan tanda pada satu sisi, terdapat gejala yang ringan, terdapat gejala yang mengganggu tetapi tidak menimbulkan kecacatan, biasanya terdapat tremor pada satu anggota gerak, gejala yang timbul dapat dikenali orang terdekat (teman).
2. Stadium II : Terdapat gejala bilateral, terdapat kecacatan minimal, sikap/cara jalan terganggu
3. Stadium III : Gerak tubuh nyata melambat, keseimbangan mulai terganggu saat berjalan/berdiri, disfungsi umum sedang.
4. Stadium IV : Terdapat gejala yang lebih berat, masih dapat berjalan hanya untuk jarak tertentu, rigiditas dan bradikinesia, tidak mampu berdiri sendiri, tremor dapat berkurang dibanding sebelumnya.
5. Stadium V : Stadium kaketik (*cachetic stage*), kecacatan total, tidak mampu berdiri dan berjalan, memerlukan perawatan tetap.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan PP terdiri dari:

1. Penanganan Suportif
2. Terapi Medikamentosa
3. Terapi Operatif
4. Terapi Rehabilitasi

Terapi Medikamentosa:

A. Levodopa

Levodopa adalah pengobatan yang paling efektif untuk PP, pada stadium awal respon klinik levodopa panjang. Dalam beberapa tahun kemudian durasi manfaat obat masing-masing dosis progresif memendek, ini disebut *end of dose deterioration* atau *wearing off* (penyusutan efek levodopa menjadi empat jam pada dosis yang terakhir). Pada PP dengan fluktuasi motorik dianjurkan memberi *entacapone* dan *resagiline* untuk mengurangi *off time*. Pada penggunaan *entacapone*, untuk menghilangkan *peak dose dyskinesia* dianjurkan menurunkan dosis levodopa 20 %.

Akhirnya penderita mengalami fluktuasi yang tidak dapat diprediksi, *on off responses* dan *freezing*, gerakan involunter cenderung *dyskinesia*. Gangguan motorik ini signifikan berpengaruh pada kualitas kehidupan. Modifikasi levodopa *release*, bisa digunakan untuk menurunkan fluktuasi motorik pada penderita PP stadium lanjut, tetapi bukan pilihan pertama.

Setelah menderita PP, 5-10 tahun kemudian terjadi fraktur pangkal paha 15-33 %, kejadian ini tinggi pada PP dengan demensia atau PP dengan depresi, dimana mobilitas berkurang yang menyebabkan osteoporosis dan levodopa menyebabkan *hyperhomocysteinemia*.

B. Dopamin Agonis

Pramipexol dan ropinirole mengurangi *off time* 15 %. Efek samping pemberian dopamine agonis: mengantuk, mendadak tertidur dan meningkatkan kejadian gangguan kontrol emosi 15 % lebih. Penggunaan *apomorphine* pada PP

dengan gangguan motorik berat. Pemberian *apomorphine* infus subkutan hasilnya lebih baik dari injeksi karena kadar *apomorphine* lebih stabil, sehingga sangat efektif untuk PP fase lanjut karena memperpanjang periode off.

C. Amantadin

Amantadin bisa dipertimbangkan untuk pasien PP dengan fluktuasi motorik untuk, mengurangi diskinesia. Pada penelitian klinik amantadin memperbaiki diskinesia memperburuk *symptom*. Dengan berlanjutnya penyakit, terjadinya diskinesia akan lebih sering dan lebih berat. Makin lanjut penyakit manfaat levodopa makin memendek, jadi pemberian dosis kecil sering akan mengurangi diskinesia.

Terapi Operatif

Palidotomi dan *Deep Brain Stimulation [DBS]* merupakan prosedur pembedahan yang sering digunakan dalam menangani gejala penyakit parkinson fase lanjut, mereka bekerja dengan cara membuat *lesioning* atau stimulasi pada nukleus atau serabut penghubung pada *loop* basal ganglia baik secara langsung maupun tidak langsung. Pada *lesioning* akan merusak nukleus pada sirkuit, sedangkan stimulasi elektrik secara kontinyu akan membuat blok aktifitas neuronal pada *loop* secara reversibel.

Pada penderita yang dilakukan palidotomi sisi kontra lateral mengalami perbaikan untuk diskinesianya sekitar 50-80%. Efek samping umumnya terbatas, tetapi potensi untuk terjadi komplikasi yang berat akibat perdarahan atau komplikasi perioperatif lainnya yang umum terjadi pada semua prosedur stereotaktik. Kejadian infark ditemukan

sekitar 3,9% penderita dan mortalitasnya rata rata 1,2%, gangguan bicara sekitar 11,1%. Parese fasial sekitar 8,4%. Fungsi neuropsikologi umumnya tidak terpengaruh tetapi gangguan fungsi lobus frontal dan depresi bisa terjadi. Gangguan *visual field* umumnya terjadi pada fase awal dan bisa menurun sampai dibawah 5% dengan modifikasi teknik pembedahan.

Deep Brain Stimulation [DBS]

DBS merupakan salah satu prosedur pembedahan yang dilakukan dengan menempatkan *elektroda* stimulator secara unilateral untuk menangani gejala motorik pada penderita penyakit Parkinson yang resisten dengan obat-obatan.

Prosedurnya meliputi pemasangan implan *elektroda* secara stereotaktik yang ditempatkan pada target *nucleus globus pallidus internus* atau *nucleus sub thalamus*. Talamus bisa juga menjadi target pada penderita dengan tremor yang berat. *Elektroda* yang dipakai untuk mengatur stimulasi dihubungkan dengan alat yang menyerupai *pacemaker* yang diletakkan dibawah kulit dada dibawah klavikula. Alat tersebut dapat diputar *off* dan *on* dengan alat pemrogram atau magnet eksternal.

D. Tujuan

Tujuan DBS adalah:

1. Untuk menurunkan *off time*
2. Mengurangi diskinesia
3. Memperbaiki fluktuasi motorik
4. Menurunkan kebutuhan obat-obatan

E. Indikasi DBS

1. Penderita dengan gangguan aktifitas akibat gejala Parkinson walaupun sudah mendapat terapi obat yang optimal atau penderita yang tidak mampu mentoleransi efek samping obat
2. Penderita dengan gejala Parkinson yang masih respon dengan obat dopamin
3. Penderita dengan harapan yang tidak berlebihan terhadap operasi DBS yaitu yang memahami operasi tidak selalu berhasil
4. Diutamakan penderita dengan usia < 75 th

Kontraindikasi

1. Parkinson dengan penyebab selain idiopatik misalnya Parkinson atipikal dan Parkinson sekunder
2. Menderita demensia, ansietas, delusi, atau depresi sedang sampai berat
3. Mempunyai faktor komorbid
4. Tidak kooperatif selama prosedur pembedahan
5. Tidak mempunyai sistem *support* yang baik untuk membantu mengawasi perawatan

F. Stimulasi DBS

Stimulasi pada STN merupakan prosedur pembedahan yang sering dilakukan pada penderita penyakit parkinson fase lanjut, karena lebih efisien dibanding stimulasi pada palidus.

Stimulasi Pada Postero Ventral Palidus

Dapat memperbaiki gejala parkinson fase lanjut yang dinilai dengan UPDRS *motorscore* sampai 33% untuk periode 6 – 12 bulan, untuk periode selanjutnya beberapa penderita

mengalami penurunan, yang untuk beberapa penderita dilakukan operasi ulang dengan penempatan *elektroda* pada STN. Efek yang paling konsisten pada DBS palidus adalah penurunan diskenesia dan *off time*. Penurunan *off time* bisa sampai 35%-60%. Observasi jangka lama menunjukkan tidak ada penurunan efek dari diskenesia. Untuk gejala non motorik dengan stimulasi rendah dapat memperbaiki *mood* meskipun untuk kontrol komplikasi non motorik bukan merupakan tujuan utama dari DBS palidus. *Safety* pada stimulasi palidus sama dengan DBS pada STN, dari temuan yang pernah dilaporkan komplikasi neuropsikiatri didapatkan sekitar 2,7% , gangguan bicara dan menelan 2,6%, gangguan sensorik 0,9%, serta gangguan okulomotor 1,8%.

Stimulasi Pada Nukleus Subtalamik (STN)

Perbaikan yang dinilai dengan *UPDRS motorscore* sekitar 56%, lebih baik dibanding pada stimulasi palidus yang hanya 33%. Hal tersebut terbukti konsisten yang dinilai pada metaanalisis dari 20 penelitian, hasilnya membaik dengan rerata 53%. Penggunaan levodopa juga dapat diturunkan sampai 50%-60%. *UPDRS Motorscore* membaik sampai 1 tahun dan ada laporan mengalami penurunan ringan sesudah 5 tahun. *Off time* bisa diturunkan sampai 61%, diskenesia menurun sekitar 59% – 75%. Untuk menurunkan diskenesia stimulasi STN lebih efektif dibandingkan stimulasi pada palidus. Pengamatan selama 5 tahun menunjukkan penurunan diskenesia masih berlangsung. Skor untuk depresi membaik selama 6 – 12 bulan setelah operasi. Untuk *safety* dari beberapa penelitian yang dilaporkan ditemukan efek samping sekitar 50% penderita dan yang penurunannya permanen hanya sekitar 20% dengan bentuk yang bervariasi. Kejadian

efek samping berhubungan dengan prosedur yang dilakukan antara lain: konvulsion akut, perdarahan intraserebral, stroke dan kejang atau terkait dengan disfungsi alat antara lain: infeksi, reposisi dari stimulator yang menyebabkan morbiditas berat permanen dan kematian sampai 4%. Dengan tes neuropsikiatri menunjukkan penurunan yang ringan dari area kognisi yang bervariasi terutama untuk penderita dengan usia yang lebih tua atau penderita yang sebelumnya sudah mengalami gangguan kognisi yang moderat mempunyai risiko yang lebih besar terjadinya penurunan fungsi kognisi, apatis, hipomimia, psikosis, depresi, ansietas, dan emosi yang labil, walaupun hal tersebut sebetulnya banyak yang disebabkan karena penurunan dosis obat dopaminergik. *Suicide* dilaporkan sekitar 4%, penambahan berat badan 13%, gangguan menelan 7,7%, gangguan sensorik 0,9%, dan gangguan okulomotor 1,5%. Hal tersebut terkait dengan stimulasi yang dapat dilakukan koreksi. Gangguan *gait*, bicara, dan menelan, serta keseimbangan mungkin tidak berhubungan dengan stimulasi saja tetapi dapat terjadi akibat progresifitas dari penyakitnya dan penurunan dosis levodopa.

Daftar Pustaka

1. Horstink M., et al, 2007. European guidelines: acute stroke, parkinson's disease, Alzheimer disease, sleep disorder : Late (complicated) parkinson disease. Australia: Blackwell Publishing. Pp. 89-100.
2. Little S, Brown P, 2012. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease ? *Ann NY Acad Sci.* 2012; 1265:9-24.
3. Ramirez DM, et al, 2015. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal Translational Neurodegeneration* (2015)4;12.

4. Tuite P, Thomas C., Ruekert L.; Fernandez H., 2009. Parkinson's disease : a guide to patient care : Surgery of Parkinson Disease. Ner York : Springer. 233-236.
5. Ho-Sung Ryu MD, et al, 2016. Moratality of advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation surgery. Journal of the Neurological Sciences 369 (2016) 230-235.
6. Han-Joo Kim, et al, 2015. Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. J Mov Disord(2015);8(2):83:91