

**DIAGNOSIS DAN TERAPI *DEEP BRAIN STIMULATION* PADA PENYAKIT
PARKINSON**

***DIAGNOSIS AND THERAPY DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON
DISEASE***

Eudon Muliawan, Seilly Jehosua*, Rizal Tumewah**

sinapsunsrat@gmail.com

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado*

ABSTRAK

Seorang wanita berusia 44 tahun dengan penyakit Parkinson yang telah menunjukkan gejala yang lebih awal sejak 8 tahun yang lalu pada umur 36 tahun dan telah menjalani terapi *Deep Brain Stimulation*. Setelah menjalani terapi tersebut pasien menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna, begitu pula peningkatan kualitas hidup. Dengan terapi ini pula, pengobatan berkurang hingga 50-80%.

Kata Kunci: *Deep Brain Stimulation, penyakit Parkinson, terapi.*

ABSTRACT

Female 44 years old with Parkinson disease that already shows symptom early since 8 years ago at 36 years old and already had Deep Brain Stimulation therapy. After that therapy patient shows clinical improvement, also increased patient's quality of life. With this therapy, medication reduced to 50–80%

Keywords: *Deep Brain Stimulation, Parkinson disease, therapy.*

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling banyak dialami pada umur lanjut dan jarang dibawah umur 30 tahun. Biasanya mulai timbul pada usia 40-70 tahun dan mencapai puncak pada dekade keenam Penyakit Parkinson yang mulai sebelum umur 20 tahun disebut sebagai *Juvenile Parkinsonism*.¹

Penyakit Parkinson lebih banyak pada pria dengan rasio pria dibandingkan wanita 3:2. Penyakit Parkinson meliputi lebih dari 80 % parkinsonism. Di Amerika Utara meliputi 1 juta penderita atau 1 % dari populasi berusia lebih dari 65 tahun. Penyakit Parkinson mempunyai prevalensi 160 per 100.000 populasi dan angka kejadiannya berkisar 20 per 100.000 populasi. Keduanya meningkat seiring dengan bertambahnya umur. Pada umur 70 tahun, prevalensi dapat mencapai 120 dan angka kejadian 55 kasus per 100.000 populasi pertahun. Dengan semakin meningkatnya usia harapan hidup prevalensi Penyakit Parkinson akan semakin meningkat. Kematian biasanya tidak disebabkan oleh penyakit Parkinson sendiri tetapi oleh karena terjadinya infeksi sekunder.¹⁻³

Telah terbukti penurunan neurotransmitter dopamine sebagai penyebabnya dan disokong dengan

penemuan-penemuan patologis di mana didapatkan lesi dengan proses degeneratif terutama di daerah limbik.

Kriteria diagnosis didasarkan atas klinis dari pasien menurut Huges dan Roller. Secara klinis memiliki karakteristik komplikasi motorik berupa tremor, rigiditas, bradikinesia, dan hilangnya refleks postural, selain itu juga terdapat gangguan non motorik lainnya. Terdapat 5 stadium perjalanan penyakit. Penyakit Parkinson sendiri merupakan subklasifikasi dari parkinsonisme idiopatik dan mencakup 80% dari seluruh kasus parkinsonisme.

Tatalaksana dari Penyakit Parkinson dapat dilakukan secara farmakologis maupun non farmakologis, terapi non farmakologis seperti tindakan *Deep Brain Stimulation (DBS)* yang merupakan salah satu bentuk dari pembedahan stereotaktik, saat ini telah menjadi pilihan utama dari prosedur operasi pada Penyakit Parkinson.

Berikut ini akan dilaporkan sebuah kasus penyakit Parkinson yang telah dilakukan tindakan DBS dengan menekankan pada aspek diagnosis dan terapi.

KASUS

Seorang wanita usia 44 tahun, seorang pendeta, tinggal di Kalasey, datang di poliklinik RS Pancaran Kasih tanggal 18 Februari 2017 untuk melanjutkan

pengobatan penyakit Parkinson. Pasien mengkonsumsi terapi berupa kombinasi levodopa 100 mg, carbidopa 25 mg, dan entacapone 200 mg sebanyak empat tablet setiap harinya, keluhan pada pasien terkontrol dengan baik dengan obat tersebut dan dengan terapi DBS yang dilakukan pada bulan September 2016.

Pada awalnya kurang lebih delapan tahun yang lalu pasien mulai mengeluhkan kesulitan saat menulis dimana tulisan pasien menjadi berukuran kecil dan bergerigi, tidak halus dan berbentuk rapi seperti sebelumnya, namun keluhan tersebut tidak lakukan pemeriksaan atau penanganan lebih lanjut oleh pasien. Keluhan kemudian bertambah dimana kedua tangan dan kaki pasien mulai menjadi kaku dan sulit untuk bergerak secara bersamaan, hal ini membuat pasien mencari pertolongan ke dokter. Kurang lebih empat tahun yang lalu pasien berobat dinyatakan menderita penyakit Parkinson dan mendapatkan terapi berupa levodopa 100 mg yang dikonsumsi tiga kali sehari, keluhan saat itu berkurang dan pasien dapat beraktifitas seperti biasanya, pasien tidak pernah kontrol kembali ke dokter dan hanya membeli dan menyesuaikan sendiri dosis obat yang didapat dari dokter sebelumnya hingga pada akhirnya pasien mengkonsumsi kurang

lebih sepuluh tablet levodopa 100 mg setiap harinya, namun keluhan tidak membaik, bahkan bertambah berat.

Pasien kemudian memeriksakan dirinya ke rumah sakit di Malaysia dimana pasien disarankan untuk dilakukan tindakan DBS, dan setelah mendapat berbagai masukan pasien memutuskan untuk dilakukan tindakan DBS di Jakarta. Keluhan pasien saat itu berupa tremor saat beristirahat, kaku pada seluruh tubuh sehingga pasien sulit untuk berjalan, dan lama untuk bisa memulai suatu aktifitas. Pasien dalam pengobatan dengan levodopa 100 mg dua belas tablet setiap harinya. Setelah dilakukan tindakan DBS di nukleus subthalamikus (NST) keluhan pasien berkurang dimana pasien tidak mengeluhkan adanya tremor, kekakuan tubuh yang berkurang, dapat dengan mudah memulai aktifitas, namun terdapat gerakan tubuh yang tidak disadari oleh pasien pada lengan sebelah kiri setelah operasi, mengkonsumsi terapi berupa kombinasi levodopa 100 mg, carbidopa 25 mg, dan entacapone 200 mg sebanyak empat tablet setiap harinya. Saat ini pasien melakukan kontrol berkala setiap enam bulan sekali, dan penggantian baterai setiap lima tahun sekali.

Riwayat penyakit dahulu berupa riwayat darah tinggi, penyakit kencing manis, kolesterol tinggi, penyakit

jantung, penyakit paru dan stroke sebelumnya disangkal. Riwayat trauma pada kepala maupun anggota tubuh lainnya disangkal. Riwayat mengkonsumsi obat-obatan ataupun suplemen makanan secara rutin disangkal.

Riwayat dari keluarga pasien dimana tidak ada keluarga pasien yang pernah mengalami keluhan serupa.

Riwayat sosial penderita merupakan seorang pendeta, tinggal di rumah beton dengan ventilasi yang baik, terdapat 4 kamar yang dihuni oleh 5 orang dewasa. Memiliki seorang suami dan satu orang anak, riwayat merokok dan riwayat konsumsi alkohol disangkal.

Pada pemeriksaan fisik status generalis keadaan umum sedang, kesadaran compos mentis, status antropometri berat badan 60 kg, tinggi badan 160 cm, IMT 23,43.

Pada pemeriksaan tanda vital tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 80x/menit regular isi cukup, frekuensi nafas 20x/menit, suhu 36,7⁰C. Pada kepala bentuk normal mesosefalus terdapat jaringan ikat dan massa padat di regio parietal paska operasi DBS, tidak ditemukan tanda-tanda anemis pada konjungtiva dan tidak ditemukan ikterik pada sklera. Pada pemeriksaan leher terdapat jaringan ikat paska operasi DBS, tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening, trakea terletak

ditengah, tidak terdapat struma maupun nodul, tidak terdengar bruit karotis. Pada pemeriksaan dada dengan inspeksi ditemukan bentuk dada yang normal, simetris, tidak terdapat jejas atau deformitas dengan permukaan terangkat bersamaan saat inspirasi, tidak ada retraksi, terdapat massa padat berbentuk persegi di bawah kulit dada dengan jaringan ikat paska operasi DBS, pada auskultasi suara pernafasan bronkovesikular, tidak ditemukan ronki maupun *wheezing*, pada pemeriksaan jantung bunyi jantung SI-II regular, tidak terdapat bunyi jantung tambahan. Pada pemeriksaan abdomen cembung, tidak terdapat jejas, bising usus meningkat, tidak ada nyeri tekan, tidak ada pekak berpindah, hepar dan lien tidak teraba. Pada punggung vertebra ditengah tidak terdapat jejas maupun nyeri tekan. Pada pemeriksaan ekstremitas tidak ditemukan edema, akral hangat dengan kesan vaskularisasi yang baik.

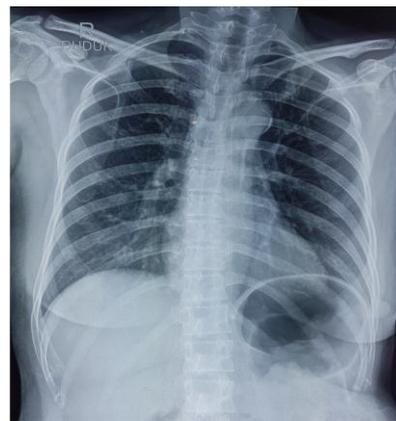
Pada pemeriksaan fisik status neurologis, nilai GCS yaitu E4M6V5 total 15, pupil bulat isokor dengan ukuran diameter pupil kanan dan kiri sama besar 3 milimeter, pupil kanan dan kiri reaktif terhadap reaksi cahaya langsung maupun tidak langsung. Pada funduskopi kedua mata didapatkan papil bulat, batas tegas, rasio a : v sebesar 1 : 3, terdapat refleks makula, tidak terdapat

crossing phenomenon, tidak terdapat perdarahan. Pemeriksaan tanda rangsang meningeal tidak didapatkan kaku kuduk, pemeriksaan laseque sebesar $>70^{\circ}/>70^{\circ}$, kernig sebesar $>135^{\circ}/>135^{\circ}$. Pada pemeriksaan nervus kranialis intak. Pada pemeriksaan status motorik tonus otot pada anggota gerak atas dan bawah kanan maupun kiri meningkat (tipe *cog wheel*), refleks fisiologis pada refleks bisep ++/++, refleks trisep ++/++, refleks brakioradialis ++/++, refleks patella ++/++, refleks achilles ++/++, refleks patologis pada refleks hoffmann -/-, refleks tromner -/-, refleks grup babinski -/-. Status sensorik protopatik maupun propioseptif tidak terganggu. Status otonom didapatkan hidrosis normal, tidak terdapat inkontinensia urin maupun alvi. Tidak ditemukan lagi tremor istirahat maupun gangguan gait.

Pada pemeriksaan penunjang laboratorium tanggal 19 September 2016 sebelum operasi DBS, didapatkan kadar hemoglobin 12.5 g/dL, leukosit 8.500 /ul, eritrosit 5.130.000 /uL, hematokrit

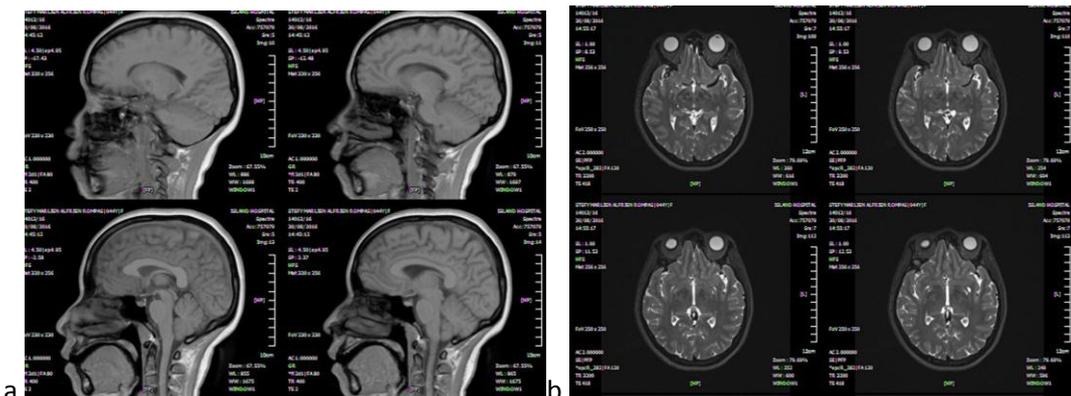
37.5%, trombosit 303.000 mm³/ul, Laju endap darah 12 mm, PT 10.3 detik (10.9 detik), APTT 34 detik (33.1 detik), INR 0.94. Pemeriksaan EKG pasien dalam batas normal. Hasil x-foto toraks AP: paru dan jantung dalam batas normal

Pada pemeriksaan MRI kepala yang dilakukan RS di Malaysia tanggal 30 Agustus 2016 sebelum operasi DBS didapatkan MRI kepala yang normal.

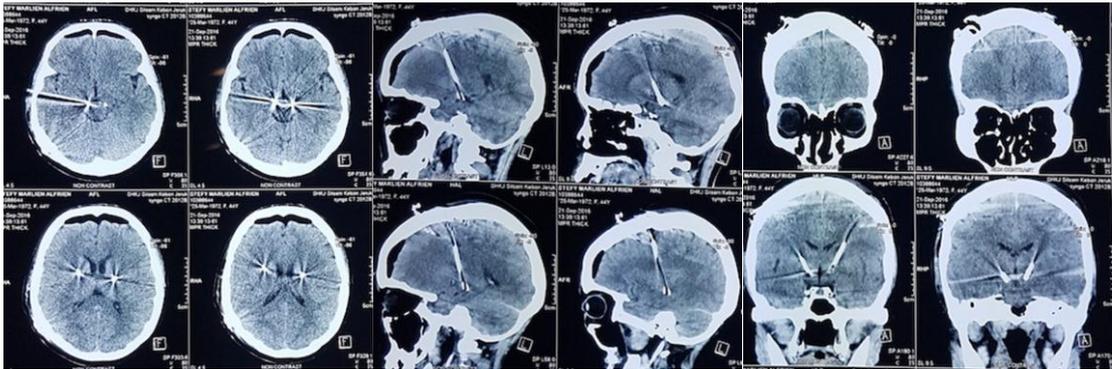


Gambar 1. X-foto toraks AP

Pada pemeriksaan CT-scan kepala potongan aksial, sagital, dan koronal tanpa kontras paska operasi DBS tanggal 21 September 2016 ialah gambaran pneumoensefal regio frontal.



Gambar 2. MRI kepala a. T1 Sagital b. T2 Koronal



Gambar 3. CT-scan kepala tanpa kontras

Diagnosis

Klinis : Tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia, gangguan postur tubuh.

Topis : Basal ganglia

Etiologis : Degeneratif

Patologis : Inklusi sitoplasmik eosinofilik *Lewy bodies*

Prognosis

Quo ad vitam : Bonam

Quo ad functionam : Dubia at bonam

Quo ad sanationam : Dubia at malam

PEMBAHASAN

DIAGNOSIS

Penyakit Parkinson merupakan penyakit yang didiagnosis berdasarkan klinis dari pasien, walaupun merupakan penyakit neurodegeneratif yang umum, penyakit ini dapat sulit didiagnosis secara klinis, terutama jika muncul pada usia yang lebih muda, dan umumnya lima hingga sepuluh persen pasien dengan penyakit Parkinson mengalami kesalahan dalam diagnosis.¹⁻⁵

Belum ada pemeriksaan yang definitif dalam mengkonfirmasi diagnosis saat pasien masih hidup. Penyakit Parkinson merupakan suatu penyakit gabungan antara klinis gejala parkinsonisme dengan temuan patologi anatomi yang spesifik, yaitu hilangnya neuron dopaminergik di daerah substansia nigra pars compacta, dengan munculnya gambaran inklusi sitoplasmik eosinofilik *Lewy bodies*.¹⁻⁵

Secara klinis, langkah awal dalam melakukan diagnosis penyakit Parkinson ialah melalui anamnesis yang baik. Pertanyaan yang mendetail mengenai pasien maupun keluarga pasien haruslah dilakukan, dengan memastikan adanya gejala premotorik seperti gangguan tidur, hilangnya kemampuan menghidu, dan konstipasi. Riwayat konsumsi obat, baik yang pernah dikonsumsi ataupun yang sedang dikonsumsi oleh pasien. Paparan terhadap toksin dari lingkungan (misal

paparan mangan pada pekerja las besi) perlu ditanyakan.^{2-3,6}

Pada pemeriksaan klinis, perlu diperhatikan jika terdapat gerakan tremor yang khas seperti memutar pil dan brandikinesia. Jika ditemukan gejala ini secara asimetris maka gejala ini merupakan gejala yang patognomonik pada penyakit Parkinson. Gejala pada penyakit Parkinson biasanya berbeda jika dibandingkan dengan gangguan Parkinson lainnya, sebab kemunculan dan progresifitasnya terjadi asimetris, dengan gangguan gait dan keseimbangan yang terpengaruh kemudian selama perjalanan penyakit. Oleh karena itu, perlu untuk mengkonfirmasi hanya terdapat gambaran klinis khas penyakit Parkinson yang muncul, sehingga gejala lainnya seperti defisit sistem piramidal, sensoris, maupun serebellar harus disingkirkan, begitu pula dengan gejala demensia penyakit gangguan gerak lainnya, dengan pengecualian dari distonia dapat muncul pada beberapa kasus terutama pada penyakit Parkinson onset awal.³

Gejala klinis dari penyakit Parkinson dapat berupa gejala motorik dan nonmotorik. Gejala motorik penyakit Parkinson yang khas dan umumnya dikenal sebagai parkinsonisme, terdiri dari empat gambaran utama yaitu brandikinesia,

tremor istirahat, rigiditas, dan gangguan postural maupun gait. Brandikinesia ialah melambatnya pergerakan dengan berkurangnya secara progresif amplitudo atau kecepatan saat dilakukannya gerakan yang bergantian. Perlu dibedakan antara brandikinesia yang sesungguhnya dengan lambatnya gerakan tubuh yang biasa terdapat pada pasien dengan menurunnya kekuatan otot (paresis), spastisitas, atau kurangnya motivasi (misal oleh depresi), secara klinis brandikinesia dapat dievaluasi dengan melakukan gerakan berulang dengan secepat dan seluas mungkin, seperti membuka dan menutup telapak tangan, menghentakkan kaki di permukaan tanah. Pemeriksa harus memperhatikan dengan baik munculnya perlambatan atau berkurangnya amplitudo yang progresif, yang akhirnya dapat menyebabkan gerakan yang terhenti sama sekali. Brandikinesia dapat juga dievaluasi secara umum saat pasien melakukan gerakan spontan seperti duduk, berdiri dari kursi, atau berjalan. Bentuk brandikinesia yang lainnya ialah hipomimia (berkurangnya ekspresi wajah dan mengedip mata, wajah topeng), hipofonia (suara yang pelan), mikrografia (tulisan yang menjadi kecil), dan kesulitan menelan. Tremor saat istirahat dimana gerakan osilator involunter ritmik yang muncul pada ekstremitas saat relaksasi dan bertumpu

pada suatu permukaan yang menghilangkan pengaruh gaya gravitasi pada ekstremitas tersebut. Menghilang saat gerakan aktif dan umumnya dapat muncul kembali setelah beberapa detik saat membentangkan tangan. Pada penyakit Parkinson frekuensi tremor istirahat biasanya rendah hingga menengah (3-6 Hz), dimana amplitudo beragam, luasnya dapat kurang dari 1 cm hingga lebih dari 10 cm. karakteristik khas lainnya ialah gerakan memutar seperti memutar pil. Bentuk tremor lainnya yang dapat ditemukan seperti gerakan fleksi-ekstensi atau abduksi-adduksi dari jari. Tremor juga dapat ditemukan pada anggota gerak bawah, rahang, dan lidah. Tremor paling baik diobservasi saat pasien difokuskan pada hal yang lain seperti menghitung mundur dengan mata tertutup, dimana hal ini memfasilitasi relaksasi dari otot-otot tubuh. Rigiditas yang dimaksudkan ialah peningkatan tonus otot saat pemeriksaan dengan gerakan pasif dari bagian yang terlibat (anggota gerak atau leher), baik kelompok otot fleksor dan ekstensor. Resistansi ini dirasakan selama pergerakan, rigiditas *cog wheel* dapat dirasakan selama tremor pada gerakan pasif terutama di pergelangan tangan. Gangguan postural dan gait dimana pasien Parkinson biasanya memiliki postur tubuh yang membungkuk yang disebabkan

hilangnya refleks postural. Gerakan gait pelan, sempit dan memiliki karakteristik langkah pendek, yang memberikan kesan pasien berusaha mengejar pusat keseimbangan dari pasien sendiri. Berkurangnya gerakan mengayun tangan saat berjalan, lambat dalam memutar tubuh dan dilakukan dengan beberapa langkah kecil.^{1,3-6}

Karena perjalanan patologi dari penyakit Parkinson terjadi dalam jangka waktu yang panjang, beberapa gejala nonmotorik dapat muncul mendahului gambaran motorik yang khas. Gejala ini terkadang tidak disadari dan dapat membantu diagnosis pada awal perjalanan penyakit Parkinson. Gejala ini diantaranya seperti hiposmia, gangguan tidur saat fase *rapid eye movement*, gangguan perilaku, konstipasi, dan depresi.¹⁻⁶

Pada beberapa keadaan tertentu, sejumlah pemeriksaan perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis dari penyakit Parkinson. Saat ini belum ada biomarker pemeriksaan laboratorium yang dapat mendiagnosis penyakit Parkinson, pemeriksaan laboratorium lebih berfungsi untuk menyingkirkan diagnosis banding seperti pada beberapa kondisi yang dapat menyebabkan astenia (bukan brandikinesia yang sesungguhnya), seperti anemia dan hipotiroid. Pencitraan struktural dari otak jika tersedia, baik melalui

computed tomography (CT) scan atau *magnetic resonance imaging* (MRI) perlu dilakukan, dimana MRI lebih dianjurkan, sebab temuan pada pencitraan otak biasanya menunjukkan kemungkinan diagnosis yang lain. *Positron emission tomography* (PET) dengan fluorodopa merupakan salah satu modalitas yang dapat dilakukan, namun biaya dan terbatasnya sarana prasarana membuat penggunaannya sulit dilakukan. Dari semua pemeriksaan tersebut tidak ada modalitas yang dapat membedakan penyakit Parkinson dari penyebab degeneratif lainnya.²⁻⁶

Cara lain untuk menegakkan diagnosis dari penyakit Parkinson ialah melalui observasi klinis dari pemberian terapi levodopa oral atau apomorfin subkutan, yang akan secara signifikan memperbaiki gejala klinis pasien.³⁻⁴

Terdapat berbagai macam kriteria diagnosis untuk mempermudah klinisi dalam melakukan diagnosis terhadap penyakit Parkinson ini. Saat ini umumnya di Indonesia digunakan kriteria diagnosis yaitu menurut Hughes dan menurut Koller.¹

Kriteria Hughes membagi penyakit Parkinson menjadi tiga kriteria. Kriteria *possible* dimana jika terdapat salah satu gejala utama antara tremor saat istirahat, rigiditas, bradikinesia, atau kegagalan mempertahankan refleks postural. Kriteria *probable* bila terdapat

kombinasi dua gejala utama (termasuk salah satunya kegagalan mempertahankan refleks postural) dan gejala alternatif lain yaitu tremor istirahat asimetris, rigiditas asimetris atau bradikinesia asimetris sudah cukup sebagai gejala kriteria ini. Kriteria *definite* bila terdapat kombinasi tiga dari empat gejala atau dua gejala dengan satu gejala lain yang tidak simetris.¹

Kriteria diagnosis menurut Koller yaitu terdapat dua dari tiga gejala khas yang berlangsung selama satu tahun atau lebih dan memiliki respon terhadap terapi levodopa diberikan sampai perbaikan sedang dan lama perbaikan selama satu tahun atau lebih.¹⁻²

Penyakit Parkinson sendiri memiliki perjalanan penyakit yang ditetapkan Hoehn dan Yahr (*Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease*) dimana pada stadium satu terdapat gejala dan tanda pada satu sisi, gejala ringan, mengganggu namun tidak menimbulkan kecacatan, umumnya terdapat tremor pada satu anggota gerak, gejala yang timbul dapat mudah dikenali orang sekitar pasien. Pada stadium dua terdapat gejala bilateral, terdapat kecacatan minimal, dan sikap maupun cara jalan mulai terganggu. Pada stadium tiga gerak tubuh nyata melambat, keseimbangan mulai terganggu saat berjalan maupun berdiri,

terdapat disfungsi umum sedang. Pada stadium empat terdapat gejala yang lebih berat, masih dapat berjalan hanya untuk jarak tertentu, rigiditas dan bradikinesia, tidak mampu berdiri sendiri, tremor dapat berkurang dibanding sebelumnya. Pada stadium lima atau stadium kachetik (*cachetic stage*), terdapat kecacatan total dimana pasien tidak mampu berdiri dan berjalan, hingga memerlukan perawatan tetap.¹⁻²

Ada berbagai diagnosis banding pada penyakit Parkinson, ketajaman dalam diagnosis dapat ditingkatkan dengan memperbanyak pengalaman klinis. Diagnosis banding dari penyakit Parkinson diantaranya: Parkinson sekunder akibat vaskular, dimana gejala Parkinson muncul awalnya pada anggota gerak bawah, dan gait yang muncul lebih berat, resting tremor jarang ditemukan. Gejala lain berupa lesi vaskular pada otak dapat ditemukan, seperti spastisitas, hemiparesis, dan pseudobulbar palsy, dimana respon terhadap terapi levodopa minimal. Pencitraan struktur otak sangatlah penting dalam menyingkirkan diagnosis banding penyakit ini. Parkinson sekunder akibat obat-obatan, dimana gejala cenderung muncul secara asimetris dan tremor postural yang kasar terkadang ditemukan. Gangguan lainnya yang dipengaruhi obat-obatan dapat muncul, seperti diskinesia

orolingual, distonia, yang terutama muncul oleh pemberian obat-obatan antipsikotik. Pada diagnosis dari Parkinson sekunder akibat obat-obatan penting dalam anamnesis bahwa gejala muncul setelah pemberian obat-obatan tersebut. Gejala lainnya ialah perbaikan klinis yang bermakna atau remisi setelah beberapa bulan penghentian obat-obatan tersebut. Gangguan tremor seperti tremor esensial terkadang salah dikenali sebagai gejala dari penyakit Parkinson, namun tremor esensial memiliki karakteristik yang berbeda dimana merupakan tremor intensional dengan frekwensi hingga 12 Hz, jarang ditemukan saat istirahat, dan tidak diikuti gejala khas lain dari Parkinson. Ditemukan juga predominasi genetik autosomal dominan, dengan usia rata-rata 15 tahun, setengah dari pasien memiliki respon yang baik dengan pemberian intake alkohol. *Multiple system atrophy* (MSA) merupakan penyebab paling umum dari parkinsonisme degenerative, dengan onset usia umumnya pada akhir dekade ke-enam atau awal dekade ke-tujuh. Umumnya, pasien menunjukkan kombinasi antara disotonom, gangguan serebellar, dan parkinsonisme yang lebih dominan dari gejala lainnya. Tremor postural yang sifatnya menyentak umumnya dapat ditemukan, begitu pula gejala pyramidal, seperti refleks yang

meningkat dan refleks patologis yang positif. Gejala parkinsonisme akan berespon terhadap terapi levodopa pada sepertiga pasien, namun efeknya minimum dan singkat. Gambaran lainnya ialah disartria dan disfonia yang berat, distonia orofasial, antekolis (fleksi berlebihan leher ke anterior), dan nafas yang panjang saat inspirasi. MRI dapat membantu dalam diagnosis, dengan menyingkirkan temuan atrofi pada serebellum dan pons, gambaran cincin hiperintens yang mengelilingi putamen pada T2 (*hot cross bun sign*). *Progressive supranuclear palsy* (PSP) atau sindrom Richardson dapat sulit dibedakan dari penyakit Parkinson dimana pasien umumnya menunjukkan gejala akinetis dan rigiditas yang simetris terutama pada bagian tubuh aksial, termasuk gangguan dari gait dan keseimbangan. Tremor jarang ditemukan pada pasien ini. Tanda khas pada PSP ini gangguan melihat secara vertikal (*vertical gaze supranuclear palsy*), gejala pseudobulbar, tortikolis, dan aktifitas berlebih dari otot frontalis dengan mata yang terus terbuka. Pemberian levodopa tidak memberikan respon.²⁻⁷

TERAPI

Manajemen dari penyakit Parkinson umumnya masih secara terapi farmakologi. Levodopa dan agonis

dopamin dapat memberikan terapi simptomatik yang adekuat selama 5-10 tahun pertama terapi dan menjadi standar pengobatan pasien penyakit Parkinson. Walaupun levodopa jelas memperbaiki gejala motorik sehingga banyak pasien tertolong dalam penampilan aktivitas hidup sehari-hari dan dapat terus bekerja, tetapi juga menyebabkan fluktuasi motorik seperti “*wearing off*” dan diskinesia. Oleh karena komplikasi tersebut maka banyak ahli menganjurkan penggunaan agonis dopamin sejak dini pada pasien dengan disabilitas motorik. Agonis dopamin kurang poten bila dibandingkan dengan levodopa tetapi tidak menimbulkan diskinesia. Di samping gejala motorik tadi pasien dapat pula mengalami gejala nonmotorik seperti disfungsi otonom, perubahan kognitif, gejala psikiatrik, dan gangguan tidur. Terapi untuk gejala nonmotorik lebih ditujukan pada terapi simptomatik spesifik. Pada saat ini belum ada terapi yang terbukti dapat memperlambat progresifitas penyakit Parkinson.²

Dalam beberapa tahun terakhir, pembedahan telah menjadi terapi pada pasien dengan komplikasi motorik yang tidak dapat dikendalikan dengan baik. Dan pembedahan bermanfaat pada penyakit Parkinson stadium lanjut dan pada kasus yang selektif.⁸⁻¹²

Penelitian pada hewan percobaan dari penyakit Parkinson ini menunjukkan bahwa aktifitas neuronal dari nukleus subthalamikus (NST) dan globus pallidus pars interna (GPi) secara abnormal meningkat pada saat muncul gejala parkinsonisme dan lesi atau blokade dari nukleus ini dihubungkan dengan perbaikan yang bermakna dari gejala. Tujuan dari pembedahan ialah untuk mengurangi pengaruh patologis dari sel neuron abnormal di NST dan GPi tersebut. Terapi DBS memiliki efek yang menyerupai lesi akibat tindakan pembedahan (talamotomi, palidotomi, dan lainnya) dengan risiko defisit neurologi permanen yang lebih kecil.⁸⁻¹⁰

Terapi DBS pertama kali digunakan pada tahun 1970 untuk penggunaan nyeri kronis. Saat ini DBS telah menjadi salah satu cara pengobatan yang paling efektif pada gangguan gerak yang berat. DBS merupakan salah satu bentuk dari pembedahan stereotaktik, telah menjadi prosedur operasi pilihan pada penyakit Parkinson karena tidak menyebabkan kerusakan dari jaringan otak, reversibel, dapat disesuaikan dengan progresifitas penyakit, dan prosedur secara bilateral dapat dilakukan tanpa meningkatkan risiko pembedahan secara signifikan.⁹

Stimulasi dengan frekuensi yang tinggi pada terapi DBS secara umum akan membuat hiperpolarisasi pada

membran sel, menyebabkan berkurangnya eksitabilitas. Selain itu, stimulasi akan menghambat aliran sinyal dari struktur otak yang tidak berfungsi dengan normal.⁸⁻¹⁰

Keuntungan yang utama dari terapi DBS ialah stimulasinya yang dapat disesuaikan. Karena elektroda dari DBS yang tetap berada di target jaringan, para tenaga medis tetap memiliki akses terhadap lokasi tersebut, yang memperbolehkan para tenaga medis untuk menyesuaikan stimulasi terhadap respon dari kondisi pasien. Jika terapi DBS menyebabkan efek samping yang tidak diharapkan alat stimulator dapat dimatikan ataupun disesuaikan. Jika terapi DBS secara klinis sudah tidak terbukti bermanfaat, terapi DBS tersebut tidak menyebabkan lesi otak yang berat.⁹

Keuntungan tambahan lainnya ialah kemampuannya untuk mengintervensi target jaringan yang tidak dapat maupun tidak bisa di atasi dengan pembedahan neuroablasi dan memberikan kesempatan untuk mempelajari fisiologi dari ganglia basal.⁹

Kekurangan utama dari terapi DBS ialah biaya. Saat ini harga dari alat diperkirakan sekitar 10,000 USD untuk tiap unitnya. Kekurangan lainnya termasuk meningkatnya risiko infeksi yang disebabkan akibat perangkat keras

yang diimplan dan biaya perawatan. Saat ini penggantian baterai diperlukan setelah beberapa tahun bergantung dari tingkat pemakaian, dimana biaya komponen baterai yang paling mahal sekitar 8000 USD.⁹

Sistem terapi DBS terdiri dari sepasang elektroda yang diimplan pada jaringan otak yang menjadi target (talamus, globus palidus interna, atau nukleus subtalamikus). Elektroda tersebut dihubungkan pada *implantable pulse generator* (IPG), yang merupakan sumber energi pada sistem DBS ini, IPG umumnya diimplan pada daerah subklavikula diruang sekitar dada. elektroda tersebut dan IPG dihubungkan dengan kabel penghubung yang diletakkan pada leher di bawah kulit.⁸

Terapi DBS menghasilkan stimulasi elektrik monopolar atau bipolar pada area otak yang menjadi target. Amplitudo, frekuensi, dan lebar gelombang stimulasi dapat disesuaikan untuk mengendalikan gejala. Pasien dapat menghidupkan atau mematikan stimulator menggunakan *Access Review Therapy Controller* atau menggunakan magnet yang telah dimodifikasi. Parameter stimulasi ialah dengan amplitudo 1-3 V, frekuensi 135-185 Hz, dan lebar gelombang 60-120 msec.⁸

Diperkirakan terapi DBS bekerja dengan mengatur ulang pola pelepasan stimulasi yang abnormal di

otak sehingga mengurangi gejala Parkinson. Respon dari DBS terbaik hanya sebatas pada kondisi terbaik fase “on” dari pasien, dengan pengecualian dari tremor, yang dapat menunjukkan perbaikan yang lebih baik dari pemberian terapi farmakologi; namun, setelah terapi DBS, durasi fase “on” harian akan meningkat secara signifikan. Terapi DBS memerlukan pemantauan berkala untuk melakukan penyesuaian terhadap perubahan gejala akibat progresifitas dari penyakit.⁸⁻⁹

Stimulasi dari talamus pada parkinsonisme dan tremor esensial menunjukkan tingkat perbaikan yang bermakna untuk tremor pada 85% penyakit Parkinson dan pada 89% tremor esensial selama 12 bulan pada penelitian multisenter di Eropa. Pada kebanyakan pasien, hasil yang paling baik dilihat pada 1 tahun setelah stimulasi diberikan selama lebih dari 6 tahun. Serupa dengan talamotomi, terapi DBS pada talamus tidak memberikan perbaikan fungsi yang bermakna pada pasien penyakit Parkinson, sebab tremor istirahat pada penyakit Parkinson bukanlah penyebab utama disabilitas pada pasien, sehingga saat ini terapi DBS pada talamus jarang dilakukan pada penyakit Parkinson.^{9,13}

Terapi DBS pada talamus dibanding talamotomi memiliki kecenderungan perdarahan dan efek

samping kognitif yang lebih rendah. Efek samping yang berkaitan dengan stimulasi seperti paresthesia, disartria, dan gangguan gait, umum terjadi dan dapat dihilangkan melalui penyesuaian stimulasi. Komplikasi yang terkait dengan alat seperti usia baterai, erosi kulit, atau infeksi dapat dicegah dan diatasi pada kebanyakan kasus, dan menjadi terapi pilihan pada pasien yang memerlukan prosedur unilateral maupun bilateral pada tremor berulang yang tidak dapat ditangani dengan pengobatan.⁹⁻¹³

Stimulasi pada talamus terdiri dari implantasi elektroda DBS di nukleus talamus intermediate ventral. Stimulasi ini menghasilkan kendali yang baik terhadap tremor pada penyakit Parkinson namun tidak mempengaruhi gejala lainnya seperti rigiditas, brandikinesia, dyskinesia, atau fluktuasi motorik.⁸

Studi terapi DBS pada talamus menunjukkan kendali tremor awal dan jangka panjang yang baik hingga 7 tahun setelah pemasangan implan; namun dalam studi jangka panjang ditemukan perburukan yang bermakna dari gejala parkinsonisme lainnya seperti brandikinesia dan rigiditas maupun gangguan gait yang pada akhirnya menyebabkan disabilitas yang berat.¹³

Kandidat pasien untuk terapi DBS pada talamus ialah pasien dengan

tremor berat dengan resistensi terhadap pengobatan farmakologi dan memiliki rigiditas maupun brandikinesia yang minimal. Pasien tersebut tidak boleh memiliki gangguan kognitif ataupun faktor lainnya yang dapat meningkatkan risiko pembedahan.⁸⁻⁹

Stimulasi pada globus palidus pertama kali diperkenalkan oleh Siegfried dan Lippitz pada tahun 1994 yang merupakan stimulasi globus palidus pars interna (GPi), yang melaporkan perbaikan dari rigiditas, akinesia, dan dyskinesia akibat pemberian levodopa pada 4 pasien. Terapi DBS pada GPi kurang diminati dibandingkan prosedur serupa pada nukleus subtalamikus (NST), walaupun jumlah perbandingan keberhasilan keduanya masih menjadi kontroversi. Studi komparatif oleh Anderson tahun 2005 menunjukkan tidak adanya perbedaan hasil terapi DBS yang signifikan pada keduanya. Stimulasi dari GPi secara bermakna mengendalikan semua gejala utama dari penyakit Parkinson (tremor, rigiditas, dan brandikinesia), begitu pula dengan dyskinesia. Kandidat pasien untuk terapi ini termasuk diantaranya pasien yang memiliki respon terhadap terapi levodopa namun memiliki fluktuasi motorik yang berat atau pasien yang mengalami dyskinesia akibat pemberian levodopa tanpa adanya gangguan

kognitif maupun mood yang bermakna. Gejala diskinesia menunjukkan perbaikan yang bermakna, dan terapi DBS pada GPi juga menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan fluktuasi motorik. Pengaturan stimulasi globus palidus yang diberikan lebih sulit dikendalikan dibandingkan pada stimulasi talamus. Voltase stimulasi yang berlebihan dapat memperberat kekakuan tubuh, menghilangkan efek terapi dari levodopa. Selain itu, stimulasi pada daerah yang berbeda pada globus palidus dapat memberikan dampak yang berbeda. Stimulasi pada dorsal GPi menunjukkan peningkatan akinesia dan rigiditas namun dapat menyebabkan gerakan involunter yang abnormal (seperti diskinesia). Sebaliknya, stimulasi pada ventral GPi dapat abnormalitas gait dan akinesia namun memperbaiki rigiditas.⁸⁻⁹

Stimulasi pada subtalamus dilakukan dengan menempatkan elektroda DBS pada NST. Saat ini, tindakan ini merupakan prosedur pembedahan yang paling umum dilakukan pada penyakit Parkinson. Terapi DBS pada NST mengendalikan seluruh gejala utama pada penyakit Parkinson, begitu pula dengan fluktuasi motorik dan diskinesia. Terapi DBS pada NST umumnya dapat mengurangi pengobatan pada gejala Parkinson. Umumnya, pengobatan yang digunakan

pada diskinesia dan antiparkinson berkurang hingga 50-80%. Kandidat pasien terapi DBS pada NST diantaranya pasien yang memiliki respon terhadap terapi levodopa namun memiliki fluktuasi motorik yang berat atau pasien yang mengalami diskinesia akibat pemberian levodopa tanpa adanya gangguan kognitif maupun mood yang bermakna. Stimulasi NST unilateral atau bilateral diindikasikan pada pasien dengan penyakit Parkinson idopatik tingkat lanjut yang masih memiliki respon terhadap levodopa namun mengalami fluktuasi yang berat terhadap respon pengobatan, tremor, rigiditas, atau akinesia pada fase "off" (saat pengobatan tidak bekerja) dan diskinesia akibat efek levodopa pada fase "on". Berbagai studi telah mendokumentasikan efek dari terapi DBS pada NST dan menunjukkan perbaikan yang bermakna dari gejala motorik seperti tremor, rigiditas, dan bradikinesia, begitu pula peningkatan kualitas hidup. Studi secara jangka panjang juga menunjukkan peningkatan bermakna dari fungsi motorik dan aktifitas hingga lebih dari 5 tahun setelah pembedahan. Sebuah penelitian metaanalisis menunjukkan rata-rata pengurangan dosis levodopa hingga 55.9% setelah terapi ini; diskinesia berkurang hingga 69.1%; fase "off" harian berkurang hingga 68.2%; dan

kualitas hidup meningkat hingga 34.5%. Durasi dari fase “on” juga secara bermakna meningkat, dari 27% menjadi 74% setelah 3 bulan. Peningkatan umumnya stabil dan bertahan hingga lebih dari 5 tahun.⁸⁻⁹

DISKUSI

Pasien seorang wanita dengan usia onset gejala penyakit Parkinson pada usia 36 tahun, hal ini sesuai dengan kepustakaan walaupun jarang dibawah umur 30 tahun dan biasanya mulai timbul pada usia 40-70 tahun, lebih banyak pada pria dari pada wanita dengan rasio 3:2 namun tidak menutup kemungkinan sebagai onset dari penyakit Parkinson ini. Tidak terdapat riwayat keluarga dari penyakit Parkinson dari pasien ini, dan tidak ditemukan gejala nonmotorik yang mendahului gejala motorik pada pasien ini. Dan pada pemeriksaan MRI kepala untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab lesi struktural didapatkan MRI kepala yang normal.

Dari kriteria Hughes pasien pada awal perjalanan penyakit pasien dapat dikategorikan sebagai kriteria *possible* dimana terdapat gejala awal berupa bradikinesia, dan dengan seiring perjalanan penyakit pasien terdapat seluruh gejala yang sesuai dengan kriteria *definite*. Pada pemberian terapi levodopa juga memberikan respon terapi

yang baik yang menunjang pada diagnosis penyakit Parkinson.

Menurut kriteria Hoehn dan Yahr, pasien termasuk dalam stadium tiga dimana gerak tubuh nyata melambat, keseimbangan mulai terganggu saat berjalan maupun berdiri, dan terdapat disfungsi umum sedang.

Pada pasien dilakukan terapi operatif berupa DBS pada NST. Selain merupakan prosedur pembedahan yang paling umum dilakukan pada penyakit Parkinson. Pemilihan terapi ini sesuai dengan kepustakaan dimana kandidat pasien terapi DBS pada NST diantaranya pasien yang memiliki respon terhadap terapi levodopa namun memiliki fluktuasi motorik yang berat atau pasien yang mengalami diskinesia akibat pemberian levodopa tanpa adanya gangguan kognitif maupun mood yang bermakna.

Setelah terapi ini pasien menunjukkan perbaikan yang bermakna dari gejala motorik seperti tremor, rigiditas, dan bradikinesia, begitu pula peningkatan kualitas hidup. Dengan terapi ini pula, pengobatan yang digunakan pada diskinesia dan antiparkinson berkurang hingga 50-80%. Dengan sebelumnya mengkonsumsi leparson setiap dua jam menjadi terapi berupa kombinasi levodopa 100 mg, carbidopa 25 mg, dan entacapone 200

mg sebanyak empat tablet setiap harinya.

KESIMPULAN

Penyakit Parkinson merupakan gangguan yang umum ditemukan dan berpotensi untuk menimbulkan kecacatan. Tindakan yang sesuai hendaknya dilakukan untuk mendapatkan diagnosis yang akurat, melakukan edukasi dan komunikasi yang baik mengenai prognosis penyakit pada pasien dan keluarga, dan menentukan intervensi terapi yang terbaik. Terdapat banyak kemajuan terutama dalam bidang terapi pada penyakit Parkinson seperti diantaranya DBS, namun diagnosis dari penyakit Parkinson sendiri masih bergantung pada kemampuan klinis dan anamnesa penyakit, yang makin menunjukkan betapa pentingnya pengetahuan klinis yang baik mengenai penyakit ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kelompok Studi Movement Disorder (Perdossi). Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson. 2013: 9-24
2. Dewanto G. Manajemen gejala motorik dan non-motorik pada Penyakit Parkinson. *Neurona* Vol 29 No. 3 April 2012: 15-30
3. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012 (6): 10-15
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006 Mar: 235-45.
5. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006 Jan: 75-86.
6. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 Apr 1: 368-76.
7. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2002 Nov: 23-30.
8. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009 Jan: 63-73.
9. Factor SA, Weiner W. *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*. Demos Medical Publishing; 2007 Dec: 663-88

10. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 Sep: 956-63.
11. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of neurology*. 2011 Feb: 165-70.
12. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 Mar: 651-60.
13. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2003 Sep: 489-95.