

## MANAJEMEN GEJALA MOTORIK DAN NON-MOTORIK PADA PENYAKIT PARKINSON

George Dewanto

### PENDAHULUAN

Tanda-tanda kardinal penyakit Parkinson (PP) adalah tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia, dan instabilitas postural. Lebih dari 1.5 juta orang di Amerika Serikat yang menderita PP dan 70.000 kasus baru didiagnosis tiap tahun, hingga menyebabkan beban ekonomi sekitar 23 miliar dollar. Kebanyakan biaya tersebut akibat hilangnya produktivitas dan perawatan yang membebani keluarga. Gejala motorik PP diyakini disebabkan oleh defisiensi dopamin walaupun patofisiologi gejala dan tanda Parkinson belum sepenuhnya diketahui. Terapi sulih dopamin yaitu levodopa menjadi standar pengobatan pasien PP. Walaupun levodopa jelas memperbaiki gejala motorik sehingga banyak pasien tertolong dalam penampilan aktivitas hidup sehari-hari dan dapat terus bekerja, tetapi ia juga menyebabkan fluktuasi motorik misalnya "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 non-motorik seperti disfungsi otonom, perubahan kognitif, gejala psikiatrik, dan gangguan tidur. Terapi untuk gejala non-motorik lebih ditujukan pada terapi simptomatik spesifik. Pada saat ini belum ada terapi yang terbukti dapat memperlambat progresifitas PP, sehingga dapat menjadi area yang menarik untuk diteliti.<sup>1,2</sup> Berikut adalah beberapa terapi simptomatik yang dapat digunakan.

### TERAPI FARMAKOLOGIK

#### A. Antikolinergik

Antikolinergik merupakan salah satu obat yang pertama kali digunakan untuk terapi PP, tetapi dengan ditemukannya levodopa, maka penggunaannya makin berkurang. Hal ini disebabkan karena antikolinergik cenderung memicu atau memperburuk gangguan kognitif pada pasien lanjut usia. Antikolinergik yang digunakan sebagai monoterapi atau terapi tambahan dapat memperbaiki fungsi motorik (jangka pendek)<sup>12,13</sup>, terutama mengurangi tremor (75% kasus PP mempunyai gejala tremor<sup>4,13</sup>) daripada rigiditas atau bradikinesia. Tidak jarang terapi tremor dengan menggunakan antikolinergik pada pasien dengan PP dini atau PP dengan dominansi tremor, dapat berhasil. Mekanisme kerjanya dianggap akibat modulasi sistem asetikolinergik yang bekerja di sentral. Beberapa obat antikolinergik yang tersedia (misalnya triheksifenidil, benstropin, dan etopropasin) biasa dimulai dengan dosis rendah kemudian dinaikkan perlahan-lahan (2 – 3 x 1 mg/hari kemudian dosis dinaikkan 2 – 5 kali, dosis maksimal 15 – 20 mg/hari) untuk menghindari efek samping. Efek samping sentral dari antikolinergik misalnya *confusion*, halusinasi, sedasi, dan gangguan memori sedang efek samping perifernya adalah mulut kering, retensi urin dan penglihatan kabur. Kontraindikasi pemberian antikolinergik adalah glaukoma dan hipertrofi prostat.<sup>2,3,5,6</sup> Difenhidramin sampai 4 x 12.5 – 50 mg/hari pada beberapa pasien juga bermanfaat.<sup>3</sup> Mekanisme kerja antikolinergik belum diketahui dengan pasti, dan karena efek sampingnya yang lebih merugikan, maka pemakaiannya tidak dianjurkan.<sup>13</sup>

---

Departemen Neurologi FK Unika Atma Jaya, Jakarta. **Korespondensi:** gdewanto@centrin.net.id

#### B. Amantadin

Amantadine hydrochloride tersedia dalam bentuk kapsul dan likuid. Mekanisme kerjanya yaitu menambah pelepasan dopamin meningkatkan sintesis dopamin dan memblokir ambilan kembali dopamin pada sinaps. Obat ini juga berfungsi sebagai antagonis reseptor glutamat (antiglutamat) karena itu pada PP stadium lanjut dapat mengurangi diskinesia. Beberapa ahli juga menganjurkan pemakaian amantadin

pada terapi awal PP (monoterapi) atau terapi tambahan pada levodopa.<sup>1,6,12,13</sup> Menurut Schwab dkk, 60% pasien PP yang menggunakan amantadin sebagai monoterapi mengalami perbaikan dari rigiditas, akinesia dan tremor. Dosis amantadin dimulai 100 mg sekali atau dua kali perhari kemudian perlahan-lahan dinaikkan sampai dosis yang memberikan hasil maksimum tetapi efek sampingnya minimum (dosis maksimum 400 mg/hari). Amantadin diekskresi melalui ginjal oleh karena itu dosisnya perlu dikurangi pada pasien gagal ginjal untuk menghindari toksisitas. Pasien usia lanjut yang mengalami gejala gangguan kognitif dan neuropsikiatrik lebih mudah mengalami efek samping yang berupa konfusio dan halusinasi. Efek samping yang paling sering adalah kepala terasa ringan, gelisah, sulit konsentrasi, mulut kering, hipotensi ortostatik, dan retensi urin. Efek samping lain adalah livedo retikularis. Bila dianggap perlu untuk menghentikan obat ini dikarenakan efek sampingnya, maka dianjurkan mengurangnya secara bertahap untuk menghindari kemungkinan efek *withdrawal*.<sup>1,3</sup>

### C. Penghambat Monoamine Oxydase Type B

Penghambat MAO-B dapat digunakan sebagai terapi lini pertama atau tambahan pada terapi levodopa. Hambatan pada MAO-B akan memperlambat metabolisme dopamin dengan demikian meningkatkan neurotransmitter di striatum. Penghambat yang selektif memblok MAO-B akan lebih aman dari peningkatan tekanan darah dari pada jika MAO-A juga dihambat. Karena enzim MAO-A terlibat dalam metabolisme tiramin yang terdapat dalam keju maka peningkatan tiramin akan menyebabkan tekanan darah meningkat.<sup>1</sup> Walaupun demikian, penggunaan rasagilin dalam dosis berapapun dapat menimbulkan krisis hipertensi (reaksi keju) bila dikonsumsi bersama makanan dan minuman yang banyak mengandung tiramin seperti keju, sosis, bir, anggur.<sup>4,5</sup> Rasagilin juga kontraindikasi bila diberikan bersama meperidin, tramadol, metadon, propoksifen, dekstrometorfan, mirtasapin, siprofloksasin, antidepresan trisiklik, *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), dan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI).<sup>4</sup>

#### 1. Rasagilin

Rasagilin diakui oleh FDA pada 2006 sebagai awal monoterapi dan tambahan pada terapi levodopa. Pada penelitian TEMPO (Rasagiline Mesylate [TVP-1012] dalam *Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatient*), multisenter, 26 minggu, kelompok paralel, buta ganda, *placebo controlled*, acak, pada 404 subyek yang mendapat rasagilin dengan dosis 1 atau 2 mg/hari dibandingkan dengan plasebo. Ditemukan bahwa subyek yang sejak awal diterapi dengan rasagilin lebih baik dibandingkan dengan plasebo. Setelah 6 bulan subyek yang awalnya mendapat plasebo diberi rasagilin 2 mg/hari, kemudian setelah 12 bulan ternyata subyek yang sejak awal mendapat rasagilin menunjukkan peningkatan nilai UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) yang berarti bila dibandingkan dengan awalnya plasebo kemudian diberi rasagilin. Karena itu *rasagiline* diduga dapat memperlambat progresi PP. Efek samping yang sering dilaporkan adalah sakit kepala, pusing, dan mual.<sup>1,2,4,12,13</sup> Rasagilin tidak boleh diberikan bersama dengan selegilin karena menimbulkan efek samping kardiovaskular.<sup>8</sup>

#### 2. Selegilin

Selegilin juga telah diakui sebagai monoterapi atau terapi tambahan pada pasien dengan PP. Pada penelitian DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*) yang melibatkan 800 pasien PP stadium dini yang secara acak diberi selegilin 10 mg/hari, tokoferol 2000 IU/hari, kedua obat tersebut atau plasebo, kemudian diamati apakah obat-obat tersebut dapat menunda penggunaan levodopa. Lalu dilanjutkan dengan pemberian selegilin 10 mg/hari selama 5 tahun. Setelah itu, satu kelompok yang terdiri dari 368 pasien yang mengalami kemunduran diberi levodopa dan secara acak dibagi lagi atas kelompok yang pemberian selegilin diteruskan dan kelompok yang diberi plasebo selama 2 tahun. Pasien yang tetap mendapat selegilin dilaporkan lebih banyak mengalami diskinesia tetapi lebih sedikit mengalami fluktuasi motorik *on-off* atau *freezing gait* dibandingkan plasebo. Kelompok selegilin hanya menunjukkan sedikit kemunduran nilai UPDRS dan jumlah *off period* sedang jumlah *on period* meningkat, juga dosis levodopa

berkurang. Selegilin menimbulkan hipotensi ortostatik, penghentian selegilin akan meningkatkan stabilitas tekanan darah tapi fungsi motorik menurun.<sup>4,13</sup> Selegilin tidak terbukti mempunyai manfaat neuroprotektif.<sup>6</sup>

Pada tahun 2006 FDA menyetujui penggunaan selegilin berbentuk *orally disintegrating tablets* (ODT) sebagai terapi tambahan pada pasien PP yang mendapat levodopa. ODT (*Zydis Selegiline*<sup>®</sup>)<sup>1,2</sup> adalah obat per oral yang cepat larut dan diserap pada mukosa mulut. ODT bermanfaat untuk pasien yang mengalami disfagia karena ia larut di lidah tanpa perlu air minum. Penggunaan selegilin tak perlu diet bebas tiramin (tetapi pada dosis di atas 10 mg/hari berisiko menimbulkan krisis hipertensi yang dipicu oleh tiramin<sup>2</sup>), dosis yang dianjurkan sampai maksimal 1.25 – 2.5 mg/hari atau selegilin (bukan ODT) dosis 2 x 5 mg/hari.<sup>1,5</sup> Efek samping yang sering dilaporkan adalah pusing, diskinesia, halusinasi, sakit kepala, dan dispepsia.<sup>1</sup> Perlu diwaspadai pemberian selegilin dengan antidepresan SSRI karena dapat menimbulkan sindrom serotonin yang bercirikan agitasi, gelisah, rigiditas, hiperrefleksia, menggigil, instabilitas otonom, *flushing*, demam, mual, diare, berkeringat, miklonus, koma, dan akhirnya meninggal.<sup>2</sup> Oleh karena hasil metabolisme selegilin mengandung amfetamin dan metamfetamin, maka dapat menimbulkan gangguan tidur dan/atau psikosis, sehingga tidak dianjurkan diberikan pada pasien usia lanjut yang mengalami gangguan kognitif.<sup>6</sup>

#### D. Penghambat *Catechol- O-Methyl Transferase* (COMT)

COMT adalah enzim yang berperan dalam katabolisme levodopa di perifer, menjadi levodopa yang tidak aktif yaitu *3-O-methyldopa*. Hambatan terhadap COMT akan meningkatkan kadar levodopa dalam plasma dan otak sekitar 26%.<sup>1,5</sup> Oleh karena mekanisme kerjanya tersebut, maka penghambat COMT harus diberikan bersama dengan levodopa.<sup>8</sup> Saat ini tersedia 2 macam penghambat COMT: tolcapone dan entacapone.

##### 1. Tolcapone

Tolcapone adalah obat yang kuat dan secara klinis efektif, namun penggunaannya terbatas karena berpotensi menimbulkan kerusakan hati.<sup>1,12</sup> Tolcapone dapat melewati sawar darah otak, diberikan sebagai terapi tambahan levodopa.<sup>12</sup> Awitannya cepat, dalam 2 minggu telah memperlihatkan hasil. Manfaat tolcapone adalah mengurangi efek *wearing off*, yaitu menurunkan waktu *off* dan meningkatkan waktu *on*, serta mengurangi kebutuhan dosis levodopa hingga 30%. Dilaporkan setelah pemakaian tolcapone selama 6 minggu, terlihat peningkatan waktu *on* lebih dari 2 jam.

Efek sampingnya adalah diare, diskinesia, dan hepatotoksik. Oleh karena itu, penggunaannya perlu pemantauan fungsi hati sebelum diberikan, lalu tiap 2 - 4 minggu (selama 6 bulan pertama), dilanjutkan secara periodik sesuai keadaan klinis.<sup>1</sup> Tolcapone pertama kali diakui FDA pada 1998, dengan dosis anjuran 100-200 mg TID.<sup>5</sup> Oleh karena efek samping hepatotoksik tersebut, maka tolcapone hanya dianjurkan digunakan bila obat-obat lain gagal.<sup>8</sup>

##### 2. Entacapone

Entacapone tidak hepatotoksik dan tidak dapat menembus sawar darah otak.<sup>12</sup> Entacapone mempunyai paruh waktu yang lebih pendek daripada tolcapone. Pemberian entacapone 200 mg bersama dengan levodopa akan mengurangi waktu *off* 2.1 jam/hari. Entacapone pertama kali diakui FDA pada 1999, di Indonesia tersedia kombinasi antara levodopa (100mg), carbidopa (25mg) dan entacapone (200mg) dalam satu tablet. Dosis maksimal yang dianjurkan 1600mg/hari. Efek samping entacapone hampir sama dengan tolcapone yaitu urin, saliva, dan keringat berwarna oranye atau coklat, selain itu timbul diare (4 - 10%), diskinesia. Tetapi penelitian yang membandingkan entacapone dan tolcapone masih kurang.<sup>1,2,5</sup> Entacapone telah diakui sebagai tambahan pada terapi levodopa pada pasien yang mengalami *end-of-dose wearing off*.<sup>1,2,12,13</sup>

## E. Agonis Dopamin

Agonis dopamin dapat digunakan sebagai terapi awal dan terapi tambahan pada PP. Agonis dopamin akan mengurangi waktu *off* antara 20 – 40% pada pasien yang mendapat levodopa atau rata-rata 2 jam/hari. Mekanisme kerja obat ini adalah secara langsung menstimulasi reseptor dopamin post sinaptik. Saat ini agonis dopamin yang tersedia adalah golongan berstruktur ergot atau non-ergot.

### 1. Golongan Ergot

- **Bromokriptin** adalah golongan agonis dopamin tertua, yang digunakan untuk PP, saat ini jarang digunakan.
- **Pergolide** adalah agonis dopamin golongan ergot yang cepat diserap, mencapai kadar puncaknya dalam 2-3 jam setelah pemberian. Masa paruhnya lama yaitu sekitar 21 jam. Waktu kerja pergolide lebih panjang dibandingkan bromokriptin. Walaupun demikian, sekarang pemakaian pergolide sangat dibatasi setelah dilaporkan menimbulkan penyakit katup jantung dan fibrosis paru.
- **Cabergoline** adalah agonis dopamin golongan ergot yang waktu paruhnya panjang antara 65 – 110 jam. Tetapi juga menimbulkan valvulopati sehingga pemakaiannya dibatasi.
- **Lisuride** digunakan sebagai terapi tambahan levodopa. Lisuride, larut dalam air dan dapat diberikan dengan cara infus subkutan. Pada suatu penelitian selama satu tahun secara acak, pasien diberi lisuride dan levodopa dibandingkan dengan levodopa saja. Kemudian setelah satu tahun ditambahkan selegilin 10 mg/hari pada kedua kelompok tersebut. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok kombinasi lebih menunjukkan perbaikan motorik pada nilai UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), jarang menimbulkan komplikasi.

### 2. Golongan Non-Ergot

- **Rotigotin** berbentuk *transdermal patch*, sehingga metabolismenya tidak dipengaruhi keadaan saluran cerna dan metabolisme hepar dan dapat memberi rangsang stimulasi dopamin yang kontinyu.<sup>6,7</sup> Pemberian rotigotine cukup sekali sehari, sedang agonis dopamin per oral perlu 3 kali per hari.
- **Apomorfin** diberikan secara subkutan dengan jarum khusus. Apomorfin bermanfaat sebagai terapi penyelamat pada pasien yang mengalami periode *off* melalui injeksi subkutan intermiten atau infus kontinyu pada pasien dengan komplikasi motorik dan sulit dikelola. Efek samping obat ini adalah mual, hipotensi ortostatik, menguap, dan pusing. Awitannya berkisar 10-15 menit dan efeknya berlangsung selama 90-120 menit.<sup>12</sup> Sebelum pemberian apomorfin, pasien diberi antiemetik selama 3 hari. Saat pasien mengalami periode *off*, pasien dibawa ke dokter dan diberikan dosis tes apomorfin sebesar 2 mg (0.2 ml) subkutan. Kemudian diukur tekanan darahnya pada 20, 40, dan 60 menit setelah pemberian apomorfin tersebut. Pemantauan ini dimaksudkan untuk mengetahui ada tidaknya hipotensi ortostatik. Bila respons terhadap dosis 2 mg baik, maka dosis tersebut dilanjutkan. Tetapi bila tak ada respons, maka 2 jam kemudian dapat diberi 4 mg. Kemudian bila responsnya baik maka dosis yang dianjurkan adalah 3 mg. Tiap beberapa hari dosis dapat dinaikkan sebanyak 1 mg sesuai dengan keperluan. Pada umumnya pasien mendapat respons yang baik dengan dosis 3 – 6 mg apomorfin.<sup>2</sup>
- **Pramipeksol** adalah generasi kedua golongan non-ergot agonis dopamin dengan waktu paruh 8-12 jam. Pramipeksol dan levodopa telah dibandingkan dalam penelitian acak buta ganda sebanyak 301 sampel pada terapi awal PP. Dalam penelitian ini, pasien dibagi secara acak atas kelompok pramipexole atau levodopa untuk diberikan dosis yang meningkat dalam 10 minggu dan dosis rumatan selama 21 bulan. Dalam masa itu, disediakan karbidopa/levodopa untuk pasien yang memerlukannya karena timbul disabilitas. Hasilnya terdapat peningkatan nilai

UPDRS lebih besar pada kelompok levodopa dari kelompok pramipexole. Tetapi kelompok yang awalnya mendapat pramipexole terdapat pengurangan periode *wearing off*, diskinesia atau fluktuasi *on-off* (28%) secara bermakna dibandingkan dengan kelompok levodopa (51%). Pramipexole juga diteliti sebagai terapi tambahan pada levodopa. Penambahan pramipexole secara rata-rata berhasil mengurangi dosis levodopa sebesar 27% dibandingkan plasebo (5%).<sup>1</sup> Dosis maksimum pramipexole adalah 4.5 mg TID, dimulai dengan 0.125 mg seminggu dititrasi sampai 0.5 mg.<sup>3</sup>

- **Ropinirole** adalah non-ergot agonis dopamin dengan waktu paruh sekitar 6 jam. Pada suatu penelitian acak, buta ganda, dan prospektif dibandingkan ropinirole dengan levodopa dalam waktu 5 tahun pada 268 pasien dengan PP stadium dini. Terdapat waktu timbulnya diskinesia pada kelompok ropinirole lebih sedikit (20%) dibandingkan kelompok levodopa (45%). Setelah 10 tahun pemberian ropinirole kemudian dievaluasi, dilaporkan bahwa pemberian ropinirole tetap menguntungkan.

Penelitian lain dengan menggunakan ropinirole sebagai terapi tambahan pada PP stadium lanjut dan juga penelitian dengan ropinirole 24 jam. Membuktikan bahwa pemberian kedua jenis ropinirole akan mengurangi dosis levodopa hingga 20% dan juga mengurangi waktu *off*. Pramipexole maupun ropinirole juga dianggap mempunyai efek neuroproteksi.<sup>1,4</sup> Dosis awal yang direkomendasikan adalah 0.25 mg tid. Dapat ditingkatkan dengan 0.25 mg tiap dosis (dosis total minggu kedua 1,5 mg/hari, minggu ketiga 2,25 mg/hari, dan minggu keempat 3 mg/hari). Kemudian dosis per hari dapat dinaikkan 1.5 mg/hari (tiap seminggu) setelah minggu ke-4 lalu dapat dinaikkan 3 mg/hari (tiap seminggu) hingga maksimum dosis total 24 mg/hari.<sup>3</sup>

Efek samping agonis dopamin golongan ergot dan non ergot adalah *confusion*, halusinasi, diskinesia (5-10 %), gangguan tidur, edema tungkai, mual, pusing, somnolen, dan hipotensi postural. Ada pula perilaku impulsif seperti judi patologik, makan kompulsif, dan hiperseksualitas. Efek tersebut tampaknya tergantung pada dosis dan reversibel bila obat dikurangi dosisnya atau dihentikan.<sup>1,4,6</sup> Hiperseksualitas disebabkan oleh inhibisi sekresi prolaktin.<sup>5</sup>

## F. Levodopa

Timbulnya gejala Parkinson disebabkan oleh hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra. Neuron ini mensintesis dopamin dari asam amino esensial yang disebut tirosin. Konversi tirosin menjadi levodopa difasilitasi oleh enzim tirosin hidroksilase. Baik levodopa yang berasal dari metabolisme tirosin maupun levodopa tablet diubah menjadi dopamin oleh enzim dopa dekarboksilase. Levodopa diabsorpsi di usus halus. Keterlambatan pengosongan lambung akan menyebabkan dosis levodopa menurun atau awitannya menjadi lambat. Demikian pula absorpsi levodopa di usus halus berlangsung secara kompetitif dengan protein (asam amino) maka bila levodopa diminum setelah makan banyak protein akan mengurangi transfer levodopa ke aliran darah maupun ke otak. Hanya 1% kadar levodopa oral yang dikonversi menjadi dopamin di otak dan akan mengaktivasi area postrema, serta menyebabkan mual, muntah dan aritmia jantung (jarang).<sup>1,12</sup> Dengan menambahkan penghambat *dopa decarboxylase* yang tidak melewati sawar darah otak seperti carbidopa atau benserazide sebesar 75-100 mg/hari, maka konsentrasi kadar levodopa akan cukup mencapai sistem saraf pusat, serta mengurangi rasa mual.<sup>1,11</sup>

Levodopa telah digunakan selama hampir sejak 40 tahun, sempat diperdebatkan pada awal 1990 karena dianggap dapat memperburuk perjalanan penyakit, namun hal ini tidak terbukti pada penelitian ELLDOPA.<sup>1,6</sup> Oleh karena itu, perlu usaha untuk menjelaskan pada pasien bahwa komplikasi motorik yang menyertai pemberian levodopa bukan berarti penyakitnya bertambah berat. Walaupun demikian, semakin tinggi dosis levodopa semakin mudah menimbulkan efek samping seperti diskinesia, hipertonia, infeksi, sakit kepala, atau mual dibandingkan plasebo.<sup>1,11</sup> Kemasan obat kombinasi levodopa dengan *dopa decarboxylase* tersedia dalam bentuk tablet standar seperti Sinemet® (carbidopa/levodopa) dan Madopar® (benserazide/levodopa) sediaan 10/100, 25/100, dan 25/250 mg atau tablet lepas lambat (Sinemet CR, Madopar HBS) sediaan 25/100, dan 50/200 mg. Dosis awal 25/100 mg 3 – 4 kali/hari.<sup>2</sup> Ada satu bentuk

tablet kombinasi carbidopa/levodopa yang mudah larut di lidah (Parcopa<sup>®</sup>) sediaan 10/100, 25/100, dan 25/250 mg yang dapat digunakan pada pasien dengan kesulitan menelan.<sup>1,2</sup>

### KOMPLIKASI MOTORIK TERAPI ANTI PARKINSON.

Pada periode awal penggunaan levodopa menunjukkan suatu respons yang stabil. Setelah 2 – 5 tahun, sekitar 70% pasien akan mengalami komplikasi motorik berupa fluktuasi respons dan diskinesia, diduga akibat kombinasi pemakaian levodopa dan degenerasi progresif dari sistem nigrostriatal pada PP idiopatik.<sup>2,6,8,11</sup> Oleh karena pasien lanjut usia lebih sensitif terhadap efek samping neuropsikiatrik dan lebih jarang timbul komplikasi motorik, maka levodopa dianjurkan sebagai terapi dini pada kelompok lanjut usia.<sup>8</sup>

#### a. *Wearing Off (end-off dose failure)*

*Wearing Off* adalah rekurensi gejala motorik dan non motorik sebelum masa kerja Levodopa berakhir (paling sedikit 4 jam), hal ini berkaitan dengan berkurangnya kapasitas penyimpanan dopamin.<sup>8,10</sup> *Wearing off* juga dapat muncul sebagai gejala non-motorik (seperti depresi, ansietas, akatisia, sensasi yang kurang menyenangkan, atau berkeringat banyak).<sup>8</sup> *Wearing off* dapat timbul perlahan-lahan atau mendadak dan mungkin dapat diduga atau tak terduga (*on-off effect/phenomenon*).<sup>8,10,11</sup> Pasien yang mendadak mengalami periode *off* (disebut *freezing*), dapat tiba-tiba berhenti dan melekat ditempat tersebut.<sup>10,11</sup> Rata-rata durasi satu dosis berkisar 2-3 jam, namun bila interval antar dosis (frekuensi pemberian) dinaikkan, akan timbul akinesia.

Varian fenomena *wearing off* yang lain adalah *delayed* atau *no response*, diduga akibat rendahnya kadar levodopa dalam plasma.<sup>1,6</sup> Pada *delayed response*, efek obat terlambat muncul sekitar 45 – 90 menit, sedangkan pada *no response*, satu dosis obat tak memperlihatkan efek apapun.<sup>6</sup> Faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya komplikasi motorik adalah mengalami PP atau mendapat terapi awal levodopa sejak usia muda, dosis total levodopa/hari, lamanya menderita PP, progresifitas (beratnya) penyakit, dan transportasi gastrointestinal yang konstan.<sup>1,8,9</sup> Untuk mengatasi *wearing off* dianjurkan untuk menyesuaikan dosis levodopa dengan pemberian (frekuensi) yang lebih sering, misalnya 4 – 6 kali/hari, mengganti standar levodopa ke formula lepas lambat, penambahan penghambat COMT atau MAO, agonis dopamin, serta prioritas pemberian amantadin atau antikolinergik untuk pasien usia muda.<sup>8,9</sup> Namun pemakaian dini formula lepas lambat masih kontroversi dalam mencegah timbulnya komplikasi motorik.<sup>8</sup>

#### b. *Diskinesia*

Diskinesia adalah gerakan involunter yang menggeliat-geliat dan meliuk-liuk (memilin-milin), atau bisa juga berupa distonia atau mioklonus. Hal ini timbul karena pemakaian dopamin jangka panjang dan perangsangan reseptor dopamin yang tidak fisiologis, oleh karena pemberian terapi dopamin yang pulsatil. Dengan bertambahnya denervasi, reseptor dopamin akan mengalami supersensitivitas.<sup>11</sup> Berbeda dengan *wearing off* yang timbul karena kadar levodopa dalam plasma rendah, maka diskinesia timbul akibat tingginya kadar levodopa dalam plasma, yang paling sering dijumpai adalah *peak dose dyskinesia*.<sup>8</sup>

Diskinesia belum pernah dilaporkan pada pasien yang belum pernah memakai levodopa.<sup>1,8-10</sup> Oleh karena itu, strategi pengobatan komplikasi motorik ini adalah dimulai dengan penggunaan agonis dopamin, bila tetap tidak efektif dapat ditambahkan amantadin. Pada *peak dose dyskinesia*, dosis levodopa (dengan atau tanpa agonis dopamin) dapat dikurangi dan frekuensi pemberiannya ditingkatkan.<sup>1,10</sup> Namun hal ini hanya berhasil sementara waktu saja. Dengan bertambah beratnya penyakit, pasien akan merasakan berkurangnya *therapeutic window* tanpa menimbulkan diskinesia. Jadi pada umumnya pasien lebih memilih mengalami diskinesia daripada tidak dapat bergerak.<sup>1,11</sup> Sebagian kecil pasien dapat juga mengalami *diphasic dyskinesia* yaitu diskinesia timbul pada awal akan *on* dan atau awal akan *off*.<sup>8</sup>

Pemberian apomorfina secara kontinyu melalui infus atau injeksi subkutan intermiten bermanfaat untuk mengatasi diskinesia berat yang sulit diperbaiki dengan obat atau yang mengalami periode *off* mendadak. Pada pasien PP stadium lanjut, carbidopa/levodopa dalam bentuk jel (Duodopa<sup>®</sup>), yang diberikan secara kontinyu melalui infus dengan kateter perkutan langsung ke duodenum tampaknya lebih efektif daripada meningkatkan terapi oral.<sup>1,8</sup> Clozapine, suatu neuroleptik atipikal juga efektif untuk terapi *levodopa-induced dyskinesia* pada pasien dengan PP stadium lanjut. Efek samping clozapine adalah neutropenia dan agranulositosis, oleh karena itu perlu dimonitor melalui pemeriksaan darah.

Akhirnya, pasien yang mengalami diskinesia berat akibat obat antiparkinson dipertimbangkan untuk operasi. Ablasi pada area otak yang terlibat PP dapat mengurangi gejala Parkinson dan mengurangi dosis levodopa serta mengurangi komplikasi motorik. Saat ini *deep brain stimulation* (DBS) merupakan metode operasi yang disukai karena efeknya menyerupai terapi ablasi tetapi tidak menimbulkan lesi pada otak. DBS pada talamus, subtalamus dan palidum dapat mengurangi komplikasi motorik PP.<sup>1</sup>

## TERAPI SIMTOMATIK KOMPLIKASI MOTORIK<sup>8</sup>

### a. Fluktuasi Motorik:

#### *Wearing Off* :

1. Sesuaikan dosis levodopa, dengan meningkatkan frekuensi pemberian 4 – 6 kali/hari
2. Alihkan dari levodopa standar ke formulasi lepas lambat (level C)
3. Tambahkan penghambat COMT atau MAO (level A)
4. Tambahkan agonis dopamin (level B/C)
5. Tambahkan amantadine atau antikolinergik, pada pasien usia muda

Kebanyakan pasien mendapat kombinasi obat-obat tersebut di atas, yang dapat memprovokasi atau meningkatkan timbulnya diskinesia, namun pada umumnya dapat dikelola dengan mengurangi dosis levodopa. Membatasi asupan protein hanya sekali sehari dapat memperbaiki respon motorik terhadap levodopa. Yang lebih praktis adalah minum levodopa saat lambung kosong yaitu 1 jam sebelum atau 1 jam setelah makan.

Bila terapi oral gagal, maka strategi yang dianjurkan: menjalani DBS pada *subthalamic nucleus* (STN), apomorfina injeksi subkutan (level A) atau pompa infus (level C), dan alternatif cara pemberian atau formula levodopa, seperti levodopa yang mudah larut di lidah (Parcopa<sup>®</sup>) yang bermanfaat untuk *delayed ON* (level C) atau levodopa/carbidopa *enteric gel* yang pemberiannya melalui *percutaneous gastrostomy* (PEG) (level B).<sup>8</sup>

### b. Diskinesia

#### • *Peak-dose dyskinesia*

- Tambahkan amantadin 200 – 400 mg (level A)
- Kurangi dosis levodopa dengan risiko waktu *OFF* bertambah. Hal ini dapat dikompensasi dengan memperbanyak frekuensi pemberian levodopa atau meningkatkan dosis agonis dopamin (level C)
- Hentikan atau kurangi dosis penghambat MAO atau COMT, dengan risiko *wearing off* bertambah buruk.
- Tambahkan antipsikotik atipikal, clozapine dosis 12.5 – 75 mg/hari hingga 200 mg/hari atau quetiapine.
- DBS-STN dapat mengurangi dosis terapi dopaminergik (level B)
- Infus kontinyu subkutan apomorfina, dapat mengurangi dosis levodopa (level C)

- *Biphasic dyskinesia*

Dapat sangat sulit diobati, biasanya strategi terapi pada *peak-dose dyskinesia* dapat pula digunakan pada *biphasic-dyskinesia*. Pilihan lain adalah meningkatkan dosis dan frekuensi levodopa dengan risiko menimbulkan *peak-dose dyskinesia*, atau dosis tinggi tapi frekuensinya dikurangi guna memberi respon yang lebih, sehingga sehingga pasien dapat lebih merencanakan kegiatan sehari-harinya.

## GEJALA NON-MOTORIK DAN TERAPINYA

Seiring dengan keberhasilan terapi dopaminergik dan bedah saraf fungsional untuk mengatasi gejala motorik, gejala non-motorik saat ini makin sering dijumpai pada PP stadium lanjut dan menjadi penyebab bermakna dari morbiditas dan disabilitas, serta sering terlewatkan. Gejala non-motorik juga muncul pada stadium dini atau bahkan sebelum timbul gejala motorik khas Parkinson.<sup>9,12,14</sup> Patofisiologi gejala non-motorik tidak diketahui. Bukti patologik saat ini menimbulkan dugaan bahwa PP menyerang otak dalam 6 tahap. Stadium preklinik 1 dan 2 ditandai dengan kelainan pada bulbus olfaktorius dan batang otak, stadium 3 dan 4 mengenai pars kompakta substansia nigra. sedangkan stadium 5 dan 6 mengenai neokorteks dan sistem limbik sehingga dapat menimbulkan demensia dan halusinasi.<sup>2</sup>

### a. Gangguan Kognitif

Sekitar 20 – 40% pasien PP mengalami demensia, biasanya muncul pada stadium lanjut PP. Gejala demensia dapat dibagi atas subkortikal dan kortikal. Gejala demensia subkortikal meliputi gangguan proses informasi (visuospatial, atensi dan eksekusi). Sedang gejala demensia kortikal, seperti pada penyakit Alzheimer dan *diffuse Lewy body* adalah terganggunya proses penyimpanan (memori dan bahasa).<sup>1</sup> Pada umumnya kemampuan intelek pasien PP tetap baik.<sup>12</sup>

Pemberian penghambat asetilkolinesterase dapat memperbaiki fungsi kognitif, tetapi mungkin memunculkan gejala parkinson. Penelitian dengan memakai donepezil dan rivastigmine selama 12 minggu meningkatkan fungsi kognitif, tetapi donepezil lebih baik toleransinya.<sup>1,12</sup> Pada tahun 2006 rivastigmine merupakan penghambat asetilkolinesterase pertama yang disetujui oleh FDA untuk digunakan pada demensia yang terkait pada PP. Dosis anjuran adalah 3 – 12 mg/hari selama 24 minggu, dengan efek samping mual, muntah, dan tremor. Penghambat asetilkolinesterase lain seperti donepezil, galantamine, dan memantine oleh FDA hanya disetujui untuk digunakan pada penyakit Alzheimer.<sup>2,5</sup> Memantine (antagonis reseptor n-methyl-d-aspartate) dilaporkan memperbaiki gangguan kognitif pada PP dan penyakit Alzheimer stadium moderat, tapi juga dapat memicu psikosis pada beberapa pasien PP.<sup>1</sup>

### b. Gangguan Psikiatrik

Psikosis pada PP berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan mortalitas. Psikosis pada PP dimulai setelah 10 tahun diagnosis PP ditegakkan. Jika psikosis dimulai pada awal PP, maka mungkin adalah penyakit *diffuse lewy body*, penyakit Alzheimer. Psikosis pada PP dapat bermanifestasi sebagai halusinasi visual, taktil, auditorik atau delusi.<sup>1,2</sup> Sebanyak 30% pasien PP dapat mengalami psikosis, tersering berupa halusinasi visual, biasanya berbentuk orang atau binatang. Selain itu juga didapati delusi berupa paranoid, yaitu curiga pada suami/istri. Sayang sekali bahwa obat-obat yang digunakan untuk disfungsi motorik pada PP (seperti amantadin, agonis dopamin, antikolinergik, levodopa, dan penghambat COMT atau MAO) dapat mengeksaserbasi psikosis.<sup>1,2</sup> Delirium sering pula dijumpai akibat banyaknya macam obat. Clozapine (12.5 – 25 mg 2 kali/hari) lebih menguntungkan daripada quetiapine (25 – 75 mg satu atau dua kali/hari) untuk terapi halusinasi pada PP dengan psikosis.<sup>1,2,5</sup> Secara umum, semua obat yang antagonis terhadap reseptor dopamin akan menghambat obat antiparkinson sehingga memperburuk gejala parkinson, jadi sebaiknya dihindari penggunaannya.<sup>5</sup>

### c. Depresi, Ansietas dan Serangan Panik

Depresi adalah salah satu gejala non-motorik yang paling sering dijumpai (30 – 90%), berupa depresi minor (22%), depresi mayor (17%) dan *dysthym* (13%).<sup>8</sup> Depresi dapat dialami sebelum gejala motorik muncul, sehingga dapat dianggap sebagai petanda preklinik dari PP. Penyebab pastinya tidak diketahui, diduga degenerasi parsial neuron serotonergik (nukleus rafe) dan noradrenergik (lokus seruleus) berperan menimbulkan depresi pada PP, ditambah adanya disfungsi dopaminergik pada PP.<sup>1,2,8,12</sup>

Gejala depresi PP sebagai berikut, hilangnya *mood*, motivasi, dan inisiatif. Gejala lain seperti anhedonia, ansietas, serangan panik, nafsu makan hilang, dan menarik diri dari lingkungan sosialnya. Namun gejala depresi seperti ingin bunuh diri atau rasa bersalah, jarang dikemukakan, sebagian besar tergolong dalam diagnosis depresi minor atau *dysthym*.<sup>12</sup> Amitriptilin atau nortriptilin bermanfaat untuk terapi depresi tapi mungkin akan menambah sialorhoea karena efek samping antikolinergik. SSRI juga bermanfaat untuk terapi depresi pada PP, terutama sertraline karena dibandingkan dengan trisiklik, dapat meningkatkan aktivitas sehari-hari, mobilitas, dan mungkin memperbaiki simtom motorik.<sup>1,5</sup>

Depresi juga dapat muncul pada pasien yang mendapat terapi dopaminergik tapi dosis suboptimal, sehingga mengalami periode *off* yang lama disertai ansietas dan nyeri karena distonia. Oleh karena dopaminergik mempunyai efek yang jelas pada *mood* dan ansietas, maka pemberian dopaminergik (levodopa atau agonis dopamin) merupakan terapi pertama pada depresi pada PP.<sup>12</sup>

Sekitar 40% pasien PP dapat mengalami ansietas, serangan panik, dan gangguan fobia, yang bisa diterapi dengan ansiolitik atau antidepresan.<sup>1</sup>

### d. Gangguan Kontrol Impulsif

Gangguan perilaku yang timbul karena terapi dopaminergik telah dikenal sejak lebih dari 30 tahun lalu. Perilaku hiperlibido, judi patologik, *compulsive shopping*, makan, dan minum minuman keras merupakan gangguan kontrol impulsif. Sindrom gangguan kontrol impulsif muncul seiring bertambah beratnya PP dan bertambahnya obat antiparkinson. Biasanya simtom gangguan kontrol impulsif ini membaik bila obat dopaminergik dikurangi atau dihentikan terutama agonis dopamin. Selain itu dapat diberikan SSRI, quetiapine, asam valproat, topiramate, naltrexone, donepezil, dan clozapine.<sup>1</sup>

### e. Gangguan Tidur

Diperkirakan sekitar 60 – 98% pasien PP mengalami gangguan tidur, seperti terbangun tidur malam (2 – 3 kali lebih sering daripada orang sehat seusianya), *excessive daytime sleepiness* (EDS), *REM sleep behavior disorder* (RBD), insomnia, atau mimpi buruk.<sup>1-2</sup> Pada umumnya pasien PP menderita insomnia, penyebabnya multifaktorial. Yang terbanyak karena nokturnal akinesia disertai nyeri karena distonia.<sup>12</sup> Gangguan tidur ini berhubungan dengan bertambah lanjutnya PP, meningkatnya terapi dopaminergik, lamanya menderita PP, dan jenis kelamin pria. Penyebab gangguan tidur ini masih diperdebatkan, diperkirakan akibat degenerasi pada pusat regulasi tidur di batang otak (nukleus pedunkulopontin, nukleus seruleus) dan disfungsi jaras talamokortikal. Hilangnya neuron yang mengandung hipokretin (di hipotalamus) juga berpengaruh seperti narkolepsi.<sup>12</sup>

Serangan tidur (EDS) merupakan suatu fenomena klinis, dimana pasien bisa tiba-tiba tertidur tanpa bisa dielakkan. Obat yang dapat menimbulkan EDS adalah apomorfine, bromokriptin, cabergoline, pergolide, lisuride, pramipexole, atau ropinirole.<sup>1,5</sup> Pemberian modafinil (200 – 400 mg/hari) bermanfaat juga untuk terapi EDS.<sup>2,5,9</sup> Insomnia dapat diterapi dengan zolpidem atau agonis reseptor melatonin, ramelteon.<sup>5</sup> Sedangkan *REM sleep Behavior Disorder* (RBD) yaitu suatu keadaan dimana pada fase tidur REM, timbul gerakan-gerakan yang seolah-olah bertujuan seperti misalnya,

berbicara, berteriak, menendang, atau memukul, yang dapat melukai pasangan tidur atau pasien sendiri. Obat pilihan untuk RBD adalah clonazepam (0.25 – 1 mg pada malam hari).<sup>5</sup>

#### f. Disfungsi Gastrointestinal

- Konstipasi  
Pada 80% pasien PP, waktu transit gastrointestinal memanjang (motilitas menurun) dan 60% pasien mengalami konstipasi. Disamping itu juga terdapat hiperkontraksi dari sfingter ani eksternus.<sup>1,2,8</sup> Perjalanan penyakit tersebut juga dapat mengenai sistem saraf enterik, dimana pada pleksus mesenterikus kolon dan nukleus intermediolateralis segmen sakral ketiga medula spinalis ditemukan adanya *Lewy body*, yang merupakan petanda degenerasi neuron dopaminergik yang menyebabkan denervasi simpatetik. Tetapi pemberian dopamin tidak memperbaiki konstipasi, karena itu mekanisme non-dopaminergik diduga juga berperan.<sup>2,12</sup> Terapi yang efektif untuk konstipasi adalah meningkatkan asupan cairan, *psyllium*, *polyethylene glycol*, *bisacodyl*, dan magnesium sulfat. Terapi lain seperti neostigmin, yogurt, injeksi toksin botulinum pada sfingter ani eksternus, dan stimulasi nervus sakralis.<sup>1,2</sup>
- Disfagia  
Waktu transit orofaringeal juga memanjang dan *Lewy body* juga ditemukan di pleksus mesenterikus pada pasien PP yang mengalami disfagia. Kesulitan menelan lebih sering dialami ketika pasien minum cairan daripada makanan lunak atau padat. Pemberian dopamin yang optimal dapat memperbaiki disfagia.<sup>2</sup>

#### g. Disfungsi Urologik

Gejala traktus urinarius bawah seperti overaktivitas (hiper-refleksia) detrusor akan menimbulkan *urgency*, meningkatnya frekuensi miksi, dan inkontinesia urin pada 38 – 71% pasien PP. Hal ini disebabkan karena hilangnya efek inhibisi dari dopamin pada proses miksi. Jadi berkurangnya dopamin juga menjadi penyebab inkontinesia urin. Kontraksi vesika urinaria dimediasi oleh kolinergik (saraf parasimpatik pelvis), sedang relaksasi merupakan hasil dari simpatetik noradrenergik yang reseptornya terdapat pada nervus hipogastrikus.<sup>1,2</sup>

Pemberian levodopa dapat membantu inkontinesia urin. Disamping itu, antimuskarinik (antikolinergik) seperti oxybutinin (5 mg, 3 – 4x/hari), oxybutinin *transdermal patch*, tolterodine (2 mg 3x/hari), solifenacin (5 – 10 mg/hari), atau darifenacin (11.5 – 15 mg/hari). Tetapi obat-obat ini dapat memperburuk fungsi kognitif. Injeksi toksin botulinum pada dinding vesika urinaria dilaporkan bermanfaat.<sup>1,2</sup>

#### h. Disfungsi Seksual

Disfungsi seksual dijumpai pada 12 – 60% pasien PP dipengaruhi oleh adanya penyakit ikutan, penggunaan obat, gangguan motorik, depresi, ansietas, dan PP stadium lanjut. Hasil suatu survei pada 32 wanita pasien PP ditemukan 87.5% mengalami sulit terangsang, 75% kesulitan orgasme, dan 37.5% kesulitan dalam mendapat kepuasan seksual. Pada survei yang sama pada 43 pria dengan PP didapati disfungsi ereksi (68.4%), ketidakpuasan seksual (65.1%), ejakulasi prematur (40.6%), dan kesulitan mencapai orgasme (39.5%). Sildenafil citrate dan agonis dopamin dapat digunakan untuk terapi disfungsi ereksi.<sup>1,2,9</sup>

#### i. Hipotensi Ortostatik

Dilaporkan 10 – 20% pasien mengalami hipotensi ortostatik yang bertambah dengan makin lanjutnya usia dan makin beratnya PP. Gejalanya meliputi rasa ringan di kepala, awal berdiri dari posisi duduk terasa pusing, dan lelah. Hipotensi ortostatik dapat diterapi dengan penambahan garam, fludrokortison (0.1 – 0.3 mg/hari), midodrine (2.5 – 5 mg 1 – 3 kali/hari), meningkatkan asupan air, dan penggunaan *compression stocking*.<sup>1,5</sup> Sejak tahun 2007, FDA mengizinkan pemakaian L-threo-3,4-

dihydroxyphenylserine atau L-DOPS (Droxidopa<sup>®</sup>), suatu asam amino sintetik prekursor dari norepinefrin untuk pengobatan hipotensi ortostatik.<sup>1,2</sup>

#### j. Gangguan Saliva

Dilaporkan sekitar 78% pasien PP mengalami sialorhoea atau meneteskan air liur, akibat produksi saliva yang berlebihan atau kesulitan membersihkan saliva dari mulut akibat gangguan menelan. Hal ini membuat malu pasien PP. Sialorhoea dapat diatasi dengan injeksi botulinum toksin (intraparotis) dan pemberian obat antikolinergik, seperti oxybutinin 5 – 10 mg tiap 6 – 8 jam atau prophantilen 15 – 30 mg tiap 4 – 6 jam. Pada beberapa pasien, pemberian dopaminergik dapat mengurangi sialorhoea oleh karena fungsi menelannya menjadi lebih baik.<sup>1,2,15</sup>

#### k. Nyeri

Nyeri dan pegal pada anggota gerak yang mulai terkena PP merupakan keluhan pertama. Nyeri pada bahu dan lengan sering merupakan bursitis atau *frozen shoulder*, sedang nyeri pada pinggul atau tungkai mungkin merupakan artritis. Bukti bahwa nyeri tersebut disebabkan oleh PP adalah nyeri akan hilang dengan pemberian antiparkinson, disertai pemulihan mobilitas.

Nyeri pada pasien PP yang muda sering timbul ketika terjadi *dystonic foot cramp*, terutama ketika sedang berjalan. Disamping itu, pada pasien yang mengalami fluktuasi dan diskinesia, nyeri merupakan hal penting. Nyeri pada saat periode *off*, biasanya timbul kram pada pagi hari terutama mengenai jari-jari kaki. Nyeri tersebut akan hilang sendiri saat periode *on*. Jadi nyeri pada periode *off* merupakan indikasi pemakaian levodopa yang cepat larut dalam air atau injeksi apomorfine.<sup>11,15</sup> Nyeri akibat distonia pada PP dapat diterapi dengan pemberian baclofen 5 – 20 mg 3 kali/hari atau clonazepam 0.5 – 2 mg 3 kali/hari.<sup>15</sup>

Gejala sensorik lain adalah akatisia. Berasal dari bahasa Yunani, *akhatisia*, berarti tak bisa duduk. Akatisia adalah suatu rasa tidak tenang dalam diri pasien, yang mendorong agar pasien terus bergerak, misalnya merasa pada kedua tungkai seperti kesemutan sehingga ingin menggerak-gerakkannya (seperti *restless leg syndrome*). Akatisia dapat berupa rasa nyeri fokal atau seperti terbakar, biasanya di sekitar mulut atau genitalia. Akatisia dapat timbul pada PP stadium lanjut atau efek samping pemakaian obat neuroleptik (antipsikotik). Kedua gejala, akatisia dan *restless leg syndrome* dapat diterapi dengan dopaminergik.<sup>11</sup>

## TERAPI SIMTOMATIK KOMPLIKASI NON-MOTORIK<sup>8</sup>

### 1. Demensia

- Hentikan pencetus yang potensial
- Antikolinergik (level B), amantadin (level C), antidepresan trisiklik (level C)
- Tolterodine dan oxybutinin (level C), benzodiazepine (level C)
- Tambahkan penghambat kolinesterase
- Rivastigmine (level A), donepezil (level C), galantamine (level C)

Perlu dicatat bahwa perbaikan fungsi kognitif hanya sedang saja, sedang tremor akan bertambah berat pada beberapa pasien.

### 2. Psikosis

- Kontrol faktor-faktor pemicu: terapi infeksi, gangguan metabolik, gangguan tidur, dan keseimbangan air/ elektrolit
- Kurangi polifarmasi (kurangi/stop antikolinergik, antidepresan, ansiolitik/ sedatif)
- Kurangi obat antiparkinson (stop antikolinergik, amantadine, kurangi/ stop agonis dopamin, kurangi/ hentikan penghambat MAO atau COMT, dan akhirnya kurangi levodopa)

- Tambahkan antipsikotik atipikal (Clozapine-level A, Olanzapine-level A, Quetiapine)  
Jangan gunakan antipsikotik tipikal (fenotiasin, butirofenon) karena akan memperburuk gejala parkinson
- Tambahkan penghambat kolinesterase (rivastigmine-level B, donepezil-level C)

### **3. Depresi**

- Optimalkan obat antiparkinson
- Antidepresan trisiklik
- SSRI

### **4. Hipotensi Ortostatik**

- Hindari faktor pemicu (makan kenyang, alkohol, lingkungan panas, dan obat yang menimbulkan hipotensi ortostatik seperti diuretika, antihipertensi, levodopa, atau agonis dopamin).
- Tingkatkan asupan garam.
- Pakai *stocking elastic*.
- Efek postprandial. Pada beberapa pasien hipotensi timbul setelah postprandial, anjurkan pasien untuk makan lebih sering tapi porsi kecil.
- Tambahkan midodrine (level A), fludrocortisone.

### **5. Inkontinensia Urin**

- Hindari minum kopi dan batasi minum sebelum tidur
- Antikolinergik perifer oxybutinin, amitriptilin, antispasmodik (propiverine, tolterodine), alfa-1-agonis (prazosin)
- *Intranasal desmopressin spray*

### **6. Motilitas Gastrointestinal**

- Diet tinggi serat, laksatif
- Kurangi atau hentikan obat antikolinergik
- Tambahkan domperidon

### **7. Disfungsi Ereksi**

- Tambahkan sildenafil
- Tambahkan agonis dopamin (apomorfina, pergolide)

## **STRATEGI TERAPI**

### **1. Stadium Dini**

Tidak ada kepastian kapan memulai terapi farmakologi. Sekali tanda-tanda parkinson mulai menimbulkan dampak pada kehidupan pasien, maka dianjurkan dimulai terapi. Pilihan antara berbagai macam obat efektif yang tersedia didasarkan atas kombinasi faktor obyektif dan subyektif secara individual. Faktor yang berkaitan dengan obat (manfaat untuk mengontrol/mencegah komplikasi simtom motorik, keamanan, biaya, dan sebagainya), pasien (gejala, usia, keperluan, harapan, pengalaman, ko-morbiditas, sosio-ekonomi, dan sebagainya), lingkungan (ketersediaan obat, asuransi, dan lain-lain). Saat ini tidak ada keseragaman dalam memulai pengobatan simtomatik PP di seluruh Eropa.<sup>8</sup>

Pilihan obat untuk memulai terapi PP sebagai berikut:<sup>8,16</sup>

- Penghambat MAO (Level A)
- Amantadin atau antikolinergik (Level B)
- Levodopa (Level A)
- Agonis dopamin: pramipexole dan ropinirole (Level A)

- Terapi fisik dan wicara mungkin bermanfaat, tetapi fisioterapi tidak dianjurkan sebagai terapi tunggal pada stadium dini PP

## 2. Stadium Lanjut

Pasien yang menderita PP stadium lanjut akan menderita masalah motorik dan non-motorik bersamaan. Diagnosis dan manajemen terapi komplikasi motorik tergantung dari deteksi jenis gangguan gerakan yang timbul dan kapan/waktu timbulnya dalam hubungannya dengan waktu minum levodopa (siklus *ON-OFF*). Buku harian dapat membantu memantau manfaat pengobatan. Perlu dicatat juga bahwa kebanyakan pasien lebih memilih *ON* dengan diskinesia daripada *OFF* tanpa diskinesia.<sup>8</sup>

## TERAPI LAIN

### 1. Bedah

Pembedahan bermanfaat bagi PP stadium lanjut dan pada kasus yang selektif.

#### 1. DBS (*Deep Brain Stimulation*)

Saat ini DBS merupakan terapi bedah yang paling efektif untuk PP, dengan target *subthalamic nucleus* (STN) dan *globus pallidus-internus* (GP-i) merupakan target DBS yang bermanfaat untuk memperbaiki gejala yang responsif terhadap levodopa dan mengurangi diskinesia. Terutama DBS-STN lebih efektif daripada DBS-Gpi (UPDRS-motor score meningkat 56% dengan STN dibandingkan dengan Gpi 33%).<sup>8,16</sup> Sedang *Pedunculopontine nucleus* DBS sedang dalam penelitian untuk meningkatkan gejala yang non-responsif terhadap levodopa (bicara, gaya jalan, dan keseimbangan).<sup>16</sup> Dengan DBS-STN kebutuhan levodopa dapat berkurang sampai 50-60% dan waktu *OFF* dapat berkurang sebesar 61% serta diskinesia berkurang hingga 59-75%.<sup>8</sup> DBS-STN bermanfaat untuk terapi tremor, terutama tremor esensial.<sup>8</sup> Efek samping DBS berhubungan dengan prosedurnya yaitu konfusio akut, perdarahan intraserebral, *stroke*, dan kejang atau disfungsi alat. Efek samping ini dapat timbul pada sekitar 50% pasien tapi hanya 20% yang menetap.<sup>8</sup>

#### 2. Lesi Otak-Ablasi (*talamotomi, palidotomi*)

DBS lebih banyak dilakukan daripada bedah ablasi, karena DBS lebih sedikit menimbulkan efek samping yang menetap, perbaikan lebih nyata, dan kemungkinan untuk dilakukan bilateral. Walaupun demikian talamotomi unilateral (konvensional atau sinar gama) dan palidotomi dapat dipertimbangkan pada pasien yang tak dapat dilakukan DBS.<sup>16</sup>

Perbaikan diskinesia pada tubuh kontralateral dari palidotomi biasanya 50-80%. Efek samping palidotomi biasanya sedikit tapi potensi komplikasi berat (perdarahan atau perioperatif) tetap dapat timbul pada tindakan operasi stereotaktik.<sup>8</sup>

Talamotomi jarang dilakukan. Talamotomi memperbaiki tremor dan rigiditas pada 70% pasien, tapi efeknya tidak konsisten pada akinesia. Talamotomi unilateral mempunyai *permanent morbidity rate* 4-47% , sedang 30% bilateral talamotomi menimbulkan disartria berat.<sup>8</sup>

### 2. Sel Punca

Hingga saat ini belum ada alasan klinis yang rasional untuk menggunakan sel punca pada pengobatan PP. Sel punca adalah sel pluripoten yang secara potensial dapat menjadi neuron dopaminergik. Pada saat ini ada 2 sumber sel punca: 1. *Human Embryonic Stem Cells* (hESC), yang berasal dari sekelompok sel dalam blastosis. Sekarang ini hanya bisa memproduksi 15-20% neuron dopaminergik. Tetapi secara teoritis ada risiko timbul teratoma dan tumor. 2. *Induced Pluripotent Stem cell* (iPS), dapat berasal dari fibroblas kulit, oleh karena itu tidak ada masalah etik. Berbeda dengan jaringan embrionik yang sarat dengan masalah etik.<sup>16</sup>

### 3. Genetik

*Glutamic acid decarboxylase* (GAD) merupakan katalisator sintesa *gamma aminobutyric acid* (GABA) yaitu suatu neurotransmitter inhibitor. Pada pasien PP produksi GABA berkurang sehingga terjadi stimulasi nukleus subtalamik, sehingga menimbulkan gerak yang tak terkendali. Terapi genetik berupa bantuan adenovirus, GAD disuntikkan di nukleus subtalamik sehingga produksi GABA akan meningkat dan nukleus subtalamik dapat dikendalikan.<sup>4,16</sup>

### 4. Neurorestoratif

*Penyuntikkan glial cell line derived neurotrophic factor* (GDNF) ke dalam ventrikel serebral atau langsung ke dalam striatum atau substansia nigra binatang percobaan PP telah merangsang pertumbuhan sel neuron, selain juga bersifat neuroprotektif dan memperbaiki fungsi motorik.

Tapi pada pasien PP, GDNF yang diberikan tiap bulan melalui injeksi intraventrikular nampaknya tidak bermanfaat. Hal ini mungkin disebabkan GDNF tidak dapat menembus ventrikel. Maka diputuskan GDNF langsung disuntikkan melalui infus yang kontinyu ke dalam putamen bagian dorsal.<sup>4, 16</sup>

### 5. Transplantasi Sel

Transplantasi jaringan fetus manusia untuk PP, agak bermanfaat dibanding transplantasi sel dopamin babi pada pasien PP. Selain itu, dapat juga dilakukan transplantasi sel epitel retina, berupa *spheramine* yang berasal dari donor jaringan mata. Sel ini dapat direproduksi dalam kultur yang mengandung L-dopa dan dopamin, lalu ditanamkan di dalam striatum pasien PP, untuk dapat menggantikan hilangnya neuron penghasil dopamin dan mengusahakan kontinuitas produksi dopamin.<sup>4</sup>

### 6. Neuroproteksi

Keterbatasan terapi dopaminergik mendorong penelitian untuk mencari obat yang dapat memperlambat proses neurodegenerasi pada PP. Obat tersebut baru dianggap sukses bila dapat mencegah proses degenerasi pada sistem motorik dan non-motorik. Obat-obat yang menarik perhatian berperan sebagai neuroprotektor antara lain: penghambat MAO (selegiline dan rasagiline), agonis dopamin (pramipexole dan ropinirole), ko-enzim Q-10, faktor trofik (GDNF, neuroimmunophilin), agen antiapoptosis (propargylamines), penghambat glutamat (riluzole), antioksidan (vitamin C dan E), dan antibiotik (minocycline).<sup>11,16</sup> Namun pada 2006, *AAN Practice Parameter* menyimpulkan bahwa tak ada obat yang bermanfaat sebagai neuroprotektor.<sup>8,16</sup>

## RINGKASAN

Selain tanda kardinal PP (tremor istirahat, rigiditas, akinesia/bradikinesia, dan instabilitas postural) yang telah lama dikenal, saat ini gejala non-motorik (depresi, gangguan tidur, gangguan kognitif dll) yang dianggap baru muncul pada stadium lanjut PP ternyata dapat dijumpai pada stadium dini, bahkan ketika gejala motorik belum tampak. Sampai saat ini belum ada terapi yang jelas memperlambat hilangnya neuron dopamin pada PP. Tujuan terapi hanya bersifat simptomatik dengan efek samping yang minimal, tidak hanya terhadap gejala motorik, namun juga terhadap gejala non-motorik yang dapat menimbulkan morbiditas dan disabilitas. Pilihan terapi farmakologik tergantung pada usia pasien, status kognitif, pekerjaan, status penyakit, dan efek samping yang dapat mempengaruhi kehidupan pasien.

Walaupun bukan merupakan kesepakatan umum tetapi banyak ahli yang menganjurkan pemberian agonis dopamin pada pasien usia muda (kurang dari 65-70 tahun) lebih dahulu sebelum pemberian levodopa, oleh karena levodopa pada usia muda lebih mudah menimbulkan komplikasi motorik seperti fluktuasi dan diskinesia. Pada usia lanjut dapat langsung diberikan levodopa, walaupun harus diingat bahwa sekitar 40% pasien yang mendapat levodopa dalam 4-6 tahun juga akan mulai mengalami

komplikasi motorik. Selain terapi farmakologik, terapi pembedahan (khususnya DBS) memberikan harapan dalam upaya menanggulangi gejala motorik.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Movement Disorders, Neurologic Clinics*, 2009;27(3):605-31.
2. Zesiewicz TA, Hauser RA. Medical treatment of motor and non motor features of Parkinson's disease. *Movement Disorders, Continuum* 2007;13(1):12-38.
3. Silver DE. Early, nondisabling parkinson's disease: weighing the options for initial therapy. *Neurologic Clinics* 2008;26(35):1-13.
4. Tetrud J. Treatment challenges in early stage Parkinson's disease. *Neurologic Clinics* 2004;22(3):19-33.
5. Fang JY. Update on the medical management of Parkinson disease. *Movement Disorders, Continuum* 2010;16(1):96-109.
6. Laar Tv. Parkinson's disease-related pharmacotherapy. In: Walters Ech et al. *Parkinsonism and related disorders*. Amsterdam: VU University Press; 2007.p.219-39.
7. Rascol O. Transdermal delivery dopaminergic agents. *Neurology* 2005;65(Suppl 1):1-2.
8. Horstink M et all. Early (uncomplicated) Parkinson's disease and late (complicated) Parkinson's disease. In: *European Handbook of Neurological Management*. Blackwell;2006.p.224-65.
9. AAN. Treatment of parkinson disease with motor fluctuation. In: *AAN Pocket Guidelines*. 2011.p.95-7.
10. Foltynie T et all. Parkinson's disease. *Churchill Livingstone*;2003.
11. Fahn S, Jankovic J: Medical treatment of Parkinson disease. In: *Principles and Practice of Movement Disorders*. Churchill Livingstone;2007.p.129-65.
12. Schapira A et all. Treatment of Parkinson's disease. In: *Parkinsonian Disorders in Clinical Practice*. Wiley Blackwell;2009.p.40-62.
13. Fernandez HH. Current symptomatic and promising disease-modifying treatment for Parkinson's disease. *AAN Meeting*, April, 2011.
14. Fernandez HH. Addressing the non-motor symptoms of PD: current medical treatment. *AAN Meeting*, 2011.
15. Golbe LI, Sage JI. Medical treatment of Parkinson's disease. In: Kurla R, editor. *Treatment of Movement Disorders*, Lippincott Co;1995:1-56.
16. Moro E. Parkinson's disease and parkinsonism. *AAN Annual Meeting*, 2011.