

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Parkinson merupakan kelainan neurodegeneratif yang bersifat kronis progresif. Secara umum gejala klinis penyakit ini meliputi trias klasik yang terdiri dari *resting tremor*, rigiditas dan akinesia atau bradikinesia, yang disertai dengan adanya penurunan refleks postural (TRAP) (Waters, 1999; Dewey, 2000; Hauser, 2003; Aragon, 2007; World Health Organisation [WHO], 2008). Penyakit ini umumnya mengenai usia di atas 50 tahun dan prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Namun demikian, sekitar 5% dari pasien Parkinson termasuk dalam kelompok penderita Parkinson onset muda (*juvenile Parkinsonism*) dengan usia awitan kurang dari 40 tahun (Sobaryati, 2010).

Angka kejadian penyakit Parkinson termasuk salah satu yang terbanyak di antara kasus-kasus neurodegeneratif (Waters, 1999). Insiden penyakit ini di dunia adalah 1,5 sampai 14 pasien per 100.000 penduduk (Vijver, 2001). Prevalensi di Asia hampir sama dengan di dunia, yaitu 1,5 sampai 8,7 pasien per 100.000 penduduk (Muangpaisan, 2009). Sementara itu, di Eropa dilaporkan angka yang lebih tinggi, yaitu 9 sampai 22 pasien per 100.000 penduduk (Campenhausen, 2005). Jumlah kasus penyakit ini juga dilaporkan meningkat dari waktu ke waktu. Berdasarkan studi proyeksi yang dilakukan oleh Dorsey, *et al.* (2007), secara umum diperkirakan akan terdapat peningkatan jumlah kasus penyakit Parkinson sebanyak dua kali lipat pada sepuluh negara berpenduduk terbanyak di dunia, termasuk Indonesia, antara tahun 2005 dan 2030.

Sampai saat ini, di Indonesia belum tersedia data nasional tentang jumlah penderita penyakit Parkinson. Namun demikian, berdasarkan laporan Kelompok Studi (Pokdi) *Movement Disorder* Perhimpunan Dokter Saraf Seluruh Indonesia (Perdossi, 2013), diperkirakan pertambahan jumlah pasiennya mencapai 10 orang per 100.000 penduduk per tahun, dan estimasi sementara terdapat 200.000-400.000 penderita, dimana perbandingan antara jumlah pasien laki-laki dan perempuan adalah 3:2. Data dari Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang menyebutkan bahwa angka kunjungan rawat jalan pasien Parkinson ke poliklinik penyakit saraf pada tahun 2011 adalah sebanyak 320 orang (Rekam Medis RS Dr. M. Djamil, 2011) dan pada tahun 2012 sebanyak 232 orang (Rekam Medis RS Dr. M. Djamil, 2012). Sedangkan untuk rawat inap, pada tahun 2011 terdapat sebanyak 12 kasus penyakit Parkinson (Rekam Medis RS Dr. M. Djamil, 2011) dan di tahun 2012 terdapat 17 kasus (Rekam Medis RS Dr. M. Djamil Padang, 2012). Data-data tersebut di atas menunjukkan adanya peningkatan jumlah kasus penyakit Parkinson dari waktu ke waktu, baik berdasarkan laporan Perdossi maupun RS Dr. M. Djamil Padang.

Penyakit Parkinson merupakan salah satu penyebab utama disabilitas di bidang neurologi (Sobaryati, 2010). Disabilitas yang diakibatkan oleh penyakit ini akan memberikan pengaruh besar pada standar kehidupan pasiennya. Selain itu, penyakit ini juga dapat menimbulkan beban yang cukup berat dalam keluarga baik secara finansial maupun fungsi sosial (WHO, 2008). Suatu studi di Amerika Serikat yang mengkombinasikan berbagai survei nasionalnya memperkirakan bahwa beban ekonomi bagi setiap pasien ataupun keluarganya untuk membiayai pengobatan penyakit ini per tahun adalah USD 12.800 lebih tinggi dibandingkan

biaya kesehatan per tahun bagi kelompok penduduk dengan kisaran umur yang sama namun tanpa penyakit Parkinson. Sedangkan kerugian finansial tidak langsung yang diakibatkan oleh penyakit ini, misalnya kehilangan pekerjaan akibat progresifitas penyakit ini, diperkirakan dapat mencapai angka USD 10.000 per pasien untuk setiap tahunnya (Kowal, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh para ahli sampai saat ini masih belum berhasil menemukan etiologi pasti dari penyakit Parkinson. Penyakit ini sering dikaitkan dengan proses penuaan, faktor genetik dan lingkungan dalam mempengaruhi kerentanan sel-sel neuron dopaminergik di substansia nigra pars kompakta untuk mengalami kerusakan yang akan berakibat pada penurunan kadar dopamin. Kadar dopamin yang rendah dianggap memiliki peranan penting dalam patofisiologi penyakit ini. Apabila neuron dopaminergik tersebut telah mengalami kerusakan kurang lebih 80% dan produksi dopamin mengalami penurunan drastis hingga 60%, maka akan muncul berbagai gejala klinis penyakit Parkinson (Waters, 1999; Lumbantobing, 2004; Joesoef, 2007; Wichman and Delong, 2007; Hartmann, 2009).

Dalam menegakkan diagnosis penyakit Parkinson, pemeriksaan klinis masih merupakan pilihan utama yang dipakai oleh para klinisi. Pemeriksaan penunjang sering dianggap tidak banyak membantu. CT Scan dan MRI standar tidak selalu dapat memberikan hasil yang bermakna untuk menegakkan diagnosis. *Positron emission tomography* (PET) merupakan teknik pencitraan yang mampu memperlihatkan penurunan ambilan fluorodopa terutama di putamen pada penderita Parkinson bahkan pada tahap dini, namun sayangnya pemeriksaan ini mahal serta tidak mampu membedakan penyakit Parkinson dengan Parkinson

atipikal, disamping ketersediaan alat ini juga masih sangat terbatas. Sementara pemeriksaan dengan *single photon emission computed tomography* (SPECT) yang merupakan terobosan baru dalam praktek untuk mendiagnosis penyakit Parkinson dan mampu memberikan hasil yang lebih baik, juga tergolong sebagai pemeriksaan mahal dan tidak efisien untuk dilakukan secara rutin terhadap pasien-pasien yang dicurigai menderita penyakit ini (Levine, 2003; Sherer, 2011).

Pemeriksaan klinis adakalanya tidak mampu menegakkan diagnosis Parkinson secara tepat, terutama pada fase-fase awal penyakit dimana gejala klinisnya masih belum terlalu jelas. Karena hal itulah maka telah banyak ahli yang memikirkan perlunya pemeriksaan terhadap *biomarker* yang bisa dipakai untuk mendeteksi penyakit ini, yang memungkinkan untuk membantu menegakkan diagnosis sedini mungkin. Salah satu *biomarker* yang mulai banyak dikaitkan dengan penyakit Parkinson adalah *alpha synuclein* (El-Agnaf, 2006; Waragai and Sekiyama, 2010; Sherer, 2011).

Alpha synuclein adalah suatu mikroprotein baru yang ditemukan oleh Spillantini *et al* pada tahun 1997. Umumnya mikroprotein ini terdapat di daerah terminal presinap pada neuron sistem saraf pusat dan merupakan komponen utama dari badan inklusi *lewy bodies* (Sidhu, et al., 2004). Meskipun fungsinya belum sepenuhnya diketahui, namun diduga bahwa *alpha synuclein* berperan dalam biosintesis domain, plastisitas sinap, dan pengangkutan dopamin ke dalam vesikel. Pada kondisi normal, mikroprotein ini menjaga deposit cadangan produk dopamin di dalam vesikel dalam bentuk inaktif (*negative modulatory effect*). Penyimpanan dopamin di vesikel ini berguna untuk mencegah reaksi oksidasi terhadap dopamin

oleh radikal bebas yang mungkin ada di luar vesikel yang akan menyebabkan dopamin menjadi bersifat toksik (Goedert, 2010; Sidhu, 2004).

Akumulasi abnormal *alpha synuclein* akibat ketidakseimbangan produksi dan degradasinya, dianggap dapat menyebabkan kondisi neurotoksik pada sel neuron dopaminergik dan keadaan ini berperan dalam patogenesis penyakit Parkinson (Goedert, 2010). Studi pada hewan percobaan tikus oleh Yasuda dan Mochizuki (2010) menunjukkan bahwa terjadi degenerasi dan apoptosis yang progresif pada sel neuron dopaminergik akibat adanya ekspresi yang berlebihan dari *alpha synuclein*. Berdasarkan penelitian Fujiwara, *et al* (2002) terhadap jaringan otak hasil otopsi pada pasien yang sebelumnya terdiagnosis dengan *alpha synucleinopathy*, diketahui bahwa sekitar 90% dari fraksi *alpha synuclein* yang bersifat tidak larut dalam cairan mengalami fosforilasi pada posisi rantai Ser129. Modifikasi inilah yang secara *in vitro* menyebabkan agregasi dan merangsang terbentuknya badan inklusi pada model kultur sel penyakit Parkinson.

Beberapa studi terbaru telah menunjukkan adanya bukti peningkatan kadar *alpha synuclein* dalam cairan serebrospinal maupun darah pasien Parkinson. Mukaetova-Ladinska, *et al* (2008) membuktikan adanya peningkatan kadar *alpha synuclein* dalam cairan serebrospinal akibat proses neurodegeneratif. Park, *et al* (2011) menemukan peningkatan yang bermakna pada kadar *alpha synuclein* oligomerik di cairan serebrospinal pasien Parkinson dibandingkan kontrol (0.33 ± 0.25 vs 0.16 ± 0.09 ; $p = 0.005$). Sementara studi oleh Lee, *et al* (2006) menemukan adanya peningkatan yang bermakna pada kadar *alpha synuclein* dalam plasma pasien Parkinson dibandingkan dengan kelompok kontrol (79.9 ± 4.0 pg/ml vs 76.1 ± 3.9 pg/ml, $p < 0.001$). Sejalan dengan temuan ini adalah hasil

dari studi yang dilakukan oleh El-Agnaf, *et al* (2006), dimana didapatkan peningkatan yang bermakna ($p = 0.002$) dari bentuk oligomer *alpha synuclein* pada plasma pasien Parkinson (95% CI 0.353-0.687) dibandingkan dengan kelompok kontrol (95% CI 0.014-0.281). Penelitian oleh Foulds, *et al* (2011) menunjukkan bahwa level *alpha synuclein* terfosforilasi pada plasma pasien Parkinson lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

Sementara itu, terdapat perbedaan pendapat oleh para peneliti lain mengenai kadar *alpha synuclein* pada pasien Parkinson. Hasil yang berbeda ditemukan oleh Tokuda, *et al* (2006) dan Mollenhauer, *et al* (2011). Mereka berkesimpulan bahwa pasien Parkinson memiliki kadar *alpha synuclein* dalam cairan serebrospinalnya yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Li, *et al* (2007) melaporkan penurunan yang bermakna pada kadar *alpha synuclein* plasma pasien Parkinson dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan Shi, *et al* (2010) dan Park, *et al* (2011) menemukan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar *alpha synuclein* plasma antara pasien Parkinson dan kontrol. Selain itu, terdapat pula laporan studi bahwa kadar *alpha synuclein* total memiliki hubungan dengan jenis kelamin pasien, dimana terdapat korelasi lebih bermakna dengan pasien Parkinson berjenis kelamin laki-laki (Caranci, 2013). Pada studi ini didapatkan bahwa rata-rata kadar *alpha synuclein* total plasma pasien Parkinson laki-laki adalah 11.01 ± 4.33 ng/ml sedangkan untuk pasien perempuan didapatkan rata-rata kadar *alpha synuclein* total plasma adalah 9.90 ± 3.10 ng/ml.

Meskipun berbagai studi tentang keterkaitan *alpha synuclein* dengan penyakit Parkinson terus berkembang, namun masih banyak hal-hal yang belum

dipahami dan perlu dipelajari lebih lanjut. Studi ini dianggap perlu guna memperdalam pemahaman tentang peran *alpha synuclein* dalam patogenesis penyakit Parkinson guna mendapatkan acuan yang jelas untuk aplikasinya dalam hal penegakan diagnosis serta pilihan terapi yang bisa dikembangkan di masa yang akan datang. Hal ini berkaitan dengan agregasi *alpha synuclein* yang dapat membentuk *lewy bodies*, yang merupakan salah satu hipotesis patogenesis penyakit Parkinson.

Mengingat adanya prediksi peningkatan jumlah penderita Parkinson di masa yang akan datang yang disertai dengan peningkatan berbagai beban sosial dan finansial bagi pasien, keluarga bahkan masyarakat, serta masih terbatasnya studi tentang kadar *alpha synuclein* yang bisa berperan sebagai *biomarker* untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit Parkinson sedini mungkin (termasuk belum adanya publikasi penelitian tentang kadar *alpha synuclein* pasien Parkinson di Indonesia), maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang kadar *alpha synuclein* plasma pasien Parkinson yang berobat ke poliklinik rawat jalan dan instalasi rawat inap RS.DR. M. Djamil Padang serta rumah sakit jejaring lainnya serta hubungan kadar *alpha synuclein* plasma dengan penyakit Parkinson.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini akan menilai bagaimana hubungan peningkatan kadar *alpha synuclein* plasma dengan penyakit Parkinson pada pasien Parkinson yang berobat ke poliklinik rawat jalan dan instalasi rawat inap Neurologi RS. DR. M. Djamil Padang dan rumah sakit jejaring lainnya.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai hubungan antara peningkatan kadar *alpha synuclein* plasma dengan penyakit Parkinson.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan perbedaan kadar *alpha synuclein* plasma antara kelompok pasien dengan penyakit Parkinson dan kelompok kontrol.
2. Membuktikan perbedaan antara kadar *alpha synuclein* plasma dengan jenis kelamin pada pasien dengan penyakit Parkinson.
3. Membuktikan adanya hubungan antara peningkatan kadar *alpha synuclein* plasma pasien dengan penyakit Parkinson dan kelompok kontrol.
4. Membuktikan adanya hubungan antara peningkatan kadar *alpha synuclein* plasma dengan jenis kelamin pada pasien dengan penyakit Parkinson.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Meningkatkan pemahaman tenaga medis tentang hubungan antara kadar *alpha synuclein* plasma dengan penyakit Parkinson.

2. Kepentingan pelayanan kesehatan

Dapat dijadikan dasar untuk pengembangan terapi penyakit Parkinson ke depan khususnya terapi gen dan terapi antiagregasi *alpha synuclein*.

3. Untuk kepentingan masyarakat

Meningkatkan pemahaman masyarakat tentang penyakit Parkinson dan faktor resikonya serta upaya pencegahan dengan mengurangi paparan terhadap zat berbahaya seperti insektisida dalam penggunaan sehari-hari.