

Manajemen dari Penyakit Parkinson yang Lanjut

Basjiruddin A

Professor of Neurology, Medical Faculty, University of Andalas/Dr.M.Djamil Hospital-Padang

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a relentlessly progressive disease without definitive curative, restorative or stabilizing treatments. As PD advances, there is progressive degeneration of dopaminergic neurons mostly in the nigrostriatal pathway, and non dopaminergic neurons including neuroadrenergic, cholinergic, serotonergic in widespread areas of the brain. These cellular changes lead to clinical manifestation with progressive motor complication include fluctuation and dyskinesias, and non motor include depression, hallucinations, psychosis, and dementia. The treatment of advanced PD is challenging as the presence of each of these symptoms must be considered when developing a pharmacological approach.

Goal of management are "reduce off time", make the response as predictable, and alteration in medications should be gradual with as few as possible. Options available for treating motor fluctuations include CR carbidopa/levodopa, MAO B inhibitor, COMT inhibitors and dopamine agonist. Amitriptyline may be considered for depression, clozapine for psychosis, and for PD with dementia, rivastigmin and donepezil are probably effective

Abstrak

Penyakit parkinson (PD) adalah penyakit progresif bandel tanpa adanya pengobatan kuratif, restoratif atau obat definitif untuk menstabilkan. Ketika penyakit ini berkembang terjadi degenerasi progresif neuron dopaminergik yang umumnya berada pada jaras nigrostriatum, dan neuron-neuron non dopaminergik termasuk neuron non adrenergik, kholinergik, serotoninerjik diarea otak yang tersebar luas. Perubahan sel-sel ini menyebabkan manifestasi klinis dengan komplikasi motorik progresif, termasuk fliktuasi, diskinesia dan nonmotor seperti depresi, halusinasi psikosis dan demensia. Pengobatan PD lanjut merupakan tantangan, karena setiap gejala harus dipertimbangkan ketika merencanakan pendekatan farmakokinetik. Prinsip manajemennya adalah mengurangi "off time" mengusahakan respon sedapat mungkin bisa diramalkan, dan setiap perubahan harus perlahan-lahan. Opsi terapi untuk fluktuasi motorik termasuk carbidopa/levodopa lepas lambat, MAO B inhibitor, COMT inhibitor dan dopamin agonist. Amitriptilin mungkin dipertimbangkan untuk depresi, clozapin untuk psikosis dan untuk PD dengan demensia, rivastigmin dan donepezil ada kemungkinan efektif.

Pendahuluan

Penyakit parkinson (PD) adalah penyakit progresif yang bandel tanpa adanya pengobatan kuratif, restoratif, ataupun obat penstabilkan gejala klinis yang definitif ⁽¹⁾. Dari gambaran gejala klinis, pasien dengan PD dikelompokkan ke dalam 3 kategori dasar yaitu kategori ringan, sedang dan berat. Pada tingkat ringan (3-5 tahun pertama setelah diagnosis) respon terhadap levodopa masih baik dan efek yang menguntungkan ini menetap walaupun dosis yang diberikan tidak bersifat individual ⁽²⁾. Pada tingkat sedang biasanya setelah 5-10 tahun di diagnosa, biasanya 50-70% pasien memperlihatkan komplikasi motorik yang diinduksi oleh obat (drug induce) berupa periode "on" dan "off". Waktu periode "on" pasien tampak berespon terhadap obat tapi waktu periode "off" gejala parkinson kembali kambuh ⁽³⁾. Pada kategori ketiga (berat) pasien PD yang lanjut sudah terjadi kerusakan motorik yang progresif meskipun telah mendapat terapi levodopa, dan tidak berespon secara baik terhadap pengobatan yang menyebabkan timbulnya komplikasi motorik seperti fluktuasi dan diskinesia dan mungkin sulit diobati malah tidak mungkin dapat dikontrol dengan terapi obat. Kualitas hidup sudah sangat menurun dan sukar bagi pasien melakukan aktivitas sehari-hari tanpa bantuan orang lain (pasien dalam stadium IV-V Hoen & Yahr) ⁽³⁾. Banyak PD yang lanjut dengan

komplikasi motorik mengalami pula komplikasi non motorik seperti disautonomia, depresi dan halusinasi⁽⁴⁾. Ketika penyakit berlanjut, terjadi degenerasi progresif neuron dopaminergik yang umumnya berada pada jaras nigrostriatum dan neuron-neuron non dopaminergik termasuk neuron noradrenergik, kolinergik, serotoninergik dan peptinergik di area otak yang luas. Sebagai akibat dari degenerasi sel-sel penghasil dopamin dan non dopamin dan penurunan kadar dopamin, terdapat kehilangan rangsangan reseptor dopamin post sinaptik, perubahan dari sektor dopamin yang berhubungan, dan perubahan dalam efek-efek sistem neuro transmitter lain⁽¹⁾.

Perubahan sel-sel ini menyebabkan manifestasi klinis yang berhubungan dengan PD lanjut, termasuk hilangnya respon dopamin, fluktuasi motorik, diskinesia akibat obat, kelainan psikiatrik akibat obat, kaku, gangguan tidur, dan disfungsi kognitif.

Pengobatan PD lanjut merupakan tantangan, karena setiap gejala harus dipertimbangkan ketika menyusun pendekatan farmakologis. Pengobatan yang tersedia hanya untuk meringankan gejala, tapi pengobatan penghentian, atau memperlambat progresifitas belum tersedia⁽⁵⁾.

Komplikasi Motorik

Komplikasi motorik pada PD mencakup fluktuasi motorik, fenomena “on-off” diskinesia dan kaku (freezing). Fluktuasi motorik dan diskinesia adalah problem yang umum dalam manajemen pasien PD dan merupakan alasan yang terbanyak dipertimbangkan untuk terapi pembedahan⁽⁶⁾.

Secara historis perkiraan menunjukkan bahwa variasi klinis yang signifikan dalam respon terjadi pada kira-kira 50% pasien setelah 5 tahun pengobatan⁽⁷⁾. Gambaran ini lebih tinggi terdapat pada pasien onset muda (40 th) dengan frekuensi setinggi 90%⁽⁸⁾. Munculnya secara tak terduga dan komplikasi motorik ini berhubungan dengan dua fenomena yang berciri khas. Pertama, setelah beberapa lama, pola respon terhadap levodopa berubah dan respon jangka pendek (SDR) pun muncul. Kedua, ambang batas diskinesia yang diinduksi levodopa jadi menurun⁽⁹⁾.

SDR ini dapat diterangkan sebagai mekanisme dasar terjadinya fluktuasi motorik. Komplikasi motorik mungkin muncul dari kombinasi menurunnya dopamin dan pemberian obat-obat dopaminergik yang berefek singkat, yang mana akan mengakibatkan suatu stimulasi yang berdenyut (pulsatil stimulation) dari reseptor dopamin striatal⁽⁹⁾.

Mekanisme Komplikasi Motorik^(7.8.10)

Penyebab definitif fluktuasi motorik tidak diketahui dengan lengkap, namun usaha keras beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa 3 faktor mungkin memainkan peran :

1. Progresi penyakit dengan menghilangnya neuron dopaminergik nigrostriatum ke level ambang. Ini memainkan beberapa peran dalam respon jangka pendek walaupun perubahan post-sinaps juga penting
2. Farmakokinetika levodopa mulai memberikan pengaruh ketika stimulasi pulsatil dari reseptor post sinaps terjadi dimana efek post sinaps dapat segera muncul. Kinetika tidak berubah ketika penyakit berlanjut, namun kadar dopamin pada sinaps menjadi refleksi dari kadar levodopa serum (dengan waktu-paruh kira-kira 1,5 jam) karena neuron yang lain tidak bisa lagi bekerja sebagai penyangga. Levodopa di serap di duodenum. Pengosongan lambung yang bermasalah bisa menyebabkan “on” yang

terlambat atau batal (juga dikenal sebagai kegagalan dosis). Obat memasuki duodenum melalui molekul carrier yang memerlukan energi, yaitu cara penting yang sama dalam penyerapan asam amino netral. Jadi makanan yang mengandung asam amino netral besar dalam jumlah cukup, dapat menyebabkan penurunan penyerapan obat dan respon yang jelek. Asam amino netral berkompetisi dengan obat dalam menggunakan mekanisme carrier untuk melewati “blood brain barrier”

3. Akhirnya, perubahan pada reseptor dopaminergik pascasinap atau sitem-sistem susulan disebabkan oleh stimulasi pulsatil. Ini ditunjukkan oleh penurunan “therapeutic window”, perubahan dalam kurve dosis respon untuk munculnya diskinesia, dan penanjakan tajam dalam kurve dosis respon dengan penyakit yang makin lanjut. Bentuk-bentuk perubahan ini menggaris bawahi progres kearah respon levodopa yang tidak stabil, dengan peningkatan kesensitifan respon klinis terhadap perubahan kecil dalam kadar levodopa serum. Secara klinis, hasilnya adalah peningkatan diskinesia respons yang bervariasi luas dan kurang bisa diramalkan pada perubahan kecil kadar levodopa serum.

Fluktuasi Motorik

Istilah ini menunjukkan bahwa pasien memiliki berbagai variasi dalam respons mereka terhadap levodopa dan memberikan “off times” yang menunjukkan keadaan penurunan mobilitas. Tentu terdapat variasi dalam beratnya gejala motorik selama periode off mulai dari yang ringan berupa kekakuan, menyeret kaki dan tremor sampai immobilitas dan tremor berat. Bentuk motorik bukan satu-satunya yang berfluktuasi. Fluktuasi non motorik juga terjadi dan ini semakin dikenal dengan baik dengan munculnya gejala sensorik, terutama nyeri, rasa geli dan akathisia, gejala otonom seperti inkontinesia urine, keringat berlebihan, sensasi panas dan dingin, dan disfagi serta kelainan psikiatrik mencakup depresi, cemas psikosis. Hal ini dirasakan lebih menyusahakan dibanding fluktuasi motorik ⁽⁸⁾.

Beberapa pola klinis fluktuasi motorik yang secara umum telah dikenal ialah : ⁽⁸⁾.

1. Efek “wearing off” : Efek anti parkinson levodopa akan menghilang menjelang akhir dosis dalam bentuk yang bisa diramalkan. Ini disebut juga kegagalan diakhir dosis (end-of-dose failure)
2. “Wearing off” bermasalah : lama respon levodopa terjadi bervariasi sehingga penentuan waktu “wearing off” menjadi kurang pasti (tidak dapat diramalkan)
3. “Delayed-on” : keterlambatan dalam memulainya efek levodopa
4. No-on : sebuah dosis levodopa tidak memberikan efek, disebut sebagai “kegagalan dosis” (dose failure)
5. “On-off” : respon pada levodopa bervariasi dalam cara yang tidak bisa diramalkan yang tidak ada hubungannya dengan waktu pemberian dosis. Terjadi tiba-tiba seperti timbol lampu yang dihidup matikan
6. Yo-yoing : fluktuasi dari immobilitas berat ke diskinesia berat secara tiba-tiba

Menurut Obeso JA. (2004) fluktuasi motorik dan diskinesia berhubungan erat dengan terapi levodopa karena hal ini tidak ditemukan sebelum diperkenalkannya obat PD ini pada tahun 1960an. Dan ini pun tidak ditemukan sampai awal 1980an pada saat

diperoleh klasifikasi klinis yang logis ⁽⁶⁾. Gambaran klinis komplikasi motorik telah dijelaskan secara rinci dalam berbagai tinjauan dan disimpulkan dalam tabel 1 berikut

Tabel 1. Komplikasi jangka panjang pada PD⁽⁶⁾ :

Komplikasi yang berhubungan dengan levodopa

Motor

Fluktuasi

Fenomena “wearing off” sederhana - Delayed-on

Fenomena “on-off” kompleks - No-on

Complex “on-off”

Diskinesia

Chorea periode “on” atau distonia mobil - Diskinesia dua fase

Distonik postur periode “Off” - Yo-yoing

Nonmotor

Sensorik/ Psikiatri

Fenomena sensoris (nyeri akatisia, restless leg)

Gangguan tidur (fragmentasi tidur, mimpi buruk, mimpi yang nyata)

Gangguan tingkah laku (hiperseksualitas, gambling)

Halusinasi , delirium

Komplikasi yang tidak berhubungan dengan penyakit

Penurunan kognitif yang menjurus kepada demensia

Gangguan sensorik (nyeri, parestesi, akatisia nocturnal)

Gangguan otonom (gastrointestinal, genitourinarius, kulit, kardiovaskular, keringat)

Perubahan mood

Gangguan berjalan dan jatuh

Gangguan bicara

Jelas bahwa prevalensi komplikasi motorik meningkat seiring dengan waktu sejak diagnosis ditegakkan dan pengobatan dengan levodopa. Sepuluh tahun setelah dimulainya pengobatan, 80-100% pasien PD mengalami fluktuasi dan diskinesia yang disebabkan levodopa ^(8.11.12). Jadi faktor-faktor resiko utama timbulnya fluktuasi dan diskinesia adalah : keparahan penyakit, lamanya pemberian levodopa, dosis levodopa harian dan onset PD pada usia muda ^(8.12). Respon terhadap levodopa (kurva dosis-respon) bergeser selama pemberian terapi, dari kurva yang relatif datar (gambar 1 A), dimana respon motorik masih bagus didapatkan dalam rentang dosis yang lebar, menjadi kurva yang miring (gambar 1B), dimana kemungkinan untuk memperoleh respon motorik yang bagus tanpa diskinesia lebih sedikit ^(6.11).

Gambar 1.

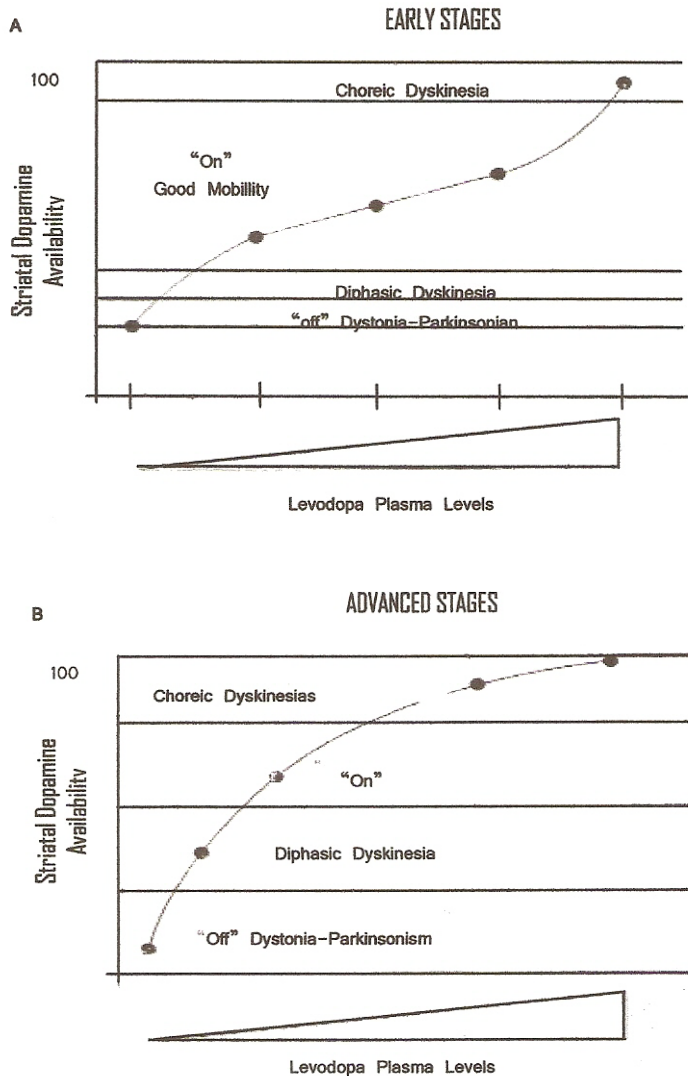


Figure 1. (A). In the early stage of PD, dopaminergic deficit is moderate and the response to levodopa is adequate over a large range of doses. (B) in advanced stage dopamine depletion is greater and the dose-response curve is shifted to the left. As a result, more doses fail to elicit an adequate motor response or only provoke dyskinesias. (Obeso JA et al. Neurology 2004;62 (suppl 1); S17-S30)

Secara prinsip, tipe dari motor respons terhadap obat-obat farmakologik dapat dikategorikan sebagai berikut^(6,8):

1. Respon jangka pendek (SDR): perbaikan motorik yang berbanding lurus dengan peningkatan kadar levodopa plasma setelah sebuah dosis tunggal. Berlangsung beberapa menit sampai jam dan menyebabkan respon motorik puncak dan efek "wearing off", yang mungkin disebabkan oleh perubahan pra dan pascasinaps.

SDR ini diduga sebagai basis fenomena klinis dari "wearing off" dan siklus "off-on-off"

2. Respon jangka panjang (LDR): perbaikan motorik yang dibangun dalam beberapa hari sampai minggu dan menurun dengan cara yang sama. Terdapat pada semua stadium. Ini sebabnya kenapa penghentian obat sehari atau dua hari tidak menyebabkan perubahan dramatik dalam status, tapi kalau lebih lama akan terjadi perubahan. Ini mungkin berhubungan dengan kadar basal dopamin di neuron prasinaps yang masih ada, dan memiliki aspek pascasinaps pula.

3. Respon negatif atau inhibitor: perburukan fungsi motorik selama beberapa menit sampai satu jam setelah dosis levodopa dikonsumsi dan sebelum perbaikan terjadi. Ini disebut juga sebagai "super off"
4. Pola diurnal-terlihat pada banyak pasien sebagai tampak lebih baik di waktu pagi, memburuk di waktu mala, dan terjadi pada kira-kira pada 50% pasien.

Fluktuasi Motorik yang berhubungan dengan dosis Levodopa

Waters C.H. (1997) berpendapat bahwa abnormalitas motorik dipengaruhi oleh farmakokinetik sentral dan perifer dan farmakodinamik sentral seperti terlihat pada tabel 2⁽¹²⁾ :

Tabel 2. Mekanisme yang mungkin dari fluktuasi motorik yang berhubungan dengan levodopa
Farmakokinetik perifer:
- Pengosongan lambung yang terlambat
- Kompetisi protein
- Waktu paruh plasma yang pendek
Farmakokinetik sentral:
- Variasi dalam level dopa di striatal mengurangi penyimpanan
- Rusaknya neuron dopaminergik oleh racun yang dihasilkan dari metabolisme dopamine.
- Lebih cepatnya hilang dopamin dari celah sinaps
Farmakodinamik sentral:
- Perubahan reseptor dopamine
- Perubahan profil sensitifitas reseptor dopamin

Diadaptasi dari :Neurology,1997; (1 suppl 1) :S49-S57

Aktivitas gastrointestinal adalah hal yang sangat penting untuk penghantaran levodopa ke otak. Absorpsi levodopa terjadi terutama diduodenum dan jejunum, dimana gerakan pengosongan lambung adalah suatu faktor pengontrol.

Faktor yang mempengaruhi pengosongan lambung adalah :

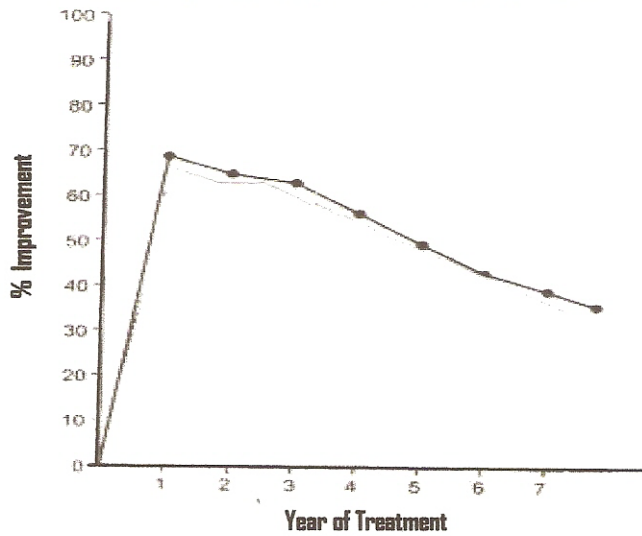
- Peningkatan keasaman lambung
- Obat anti parkinsonisme (terutama anti kholinergik)
- Makanan

Levodopa diangkut dari usus ke darah dan melewati sawar darah otak dengan sistem pembawa asam amino molekul besar yang netral. Untuk itu makanan yang berasal dari asam amino memiliki kecenderungan untuk mempengaruhi transpor levodopa. Sebagai contoh :

- Protein yang mengandung sejumlah bermakna asam amino netral dapat mempengaruhi penyerapan levodopa.
- Aktivitas fisik dapat mengurangi laju darah mesenterikus, sehingga menurunkan absorpsi levodopa dan memperburuk fluktuasi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi farmakokinetik sentral termasuk pengangkutan berkala dari levodopa ke reseptor striatal dan perbaikan penyimpanan kapasitas dopamine, disebabkan oleh kehilangan yang progresif dari neuron-neuron nigral^(8,12,13). Dalam kurun waktu 3-5 tahun, dengan banyaknya kematian sel nigral, efikasi levodopa mulai menurun (gambar 2). Respon awal yang mulus, terhadap levodopa cenderung secara perlahan, namun tak terduga berubah menjadi non faali, yang muncul sebagai pola yang samar-samar dan kemudian lebih menonjol sebagai fluktuasi motorik “wearing off” dan “on/off” jadi dipersulit lagi dengan gerakan-gerakan involunter yang abnormal atau diskinesia (gambar 3).

Gambar 2. Efficacy of Levodopa with Continuing Treatment



Parkinson signs improved dramatically in the first year, were sustained for about 3 years, then began to decline Adapted from: Merritt's textbook of Neurology 9th ed. Baltimore, Md: Williams&Wilkins; 1995: 713-730

Lebih sering atau lebih tinggi dosis levodopa menghasilkan super sensitivitas di reseptor striatal dan mengubah keseimbangan antara subtype reseptor dopamine.

Diperkirakan bahwa berkurangnya penyimpanan levodopa adalah suatu hal yang mendorong, tapi tidak secara langsung bertanggung jawab pada respon fluktuasi dari levodopa.

Meskipun dosis efektif yang minimal dari obat nampaknya tidak merubah perpanjangan waktu atau dengan meningkatnya keparahan penyakit, ambang diskinesia jadi merendah.

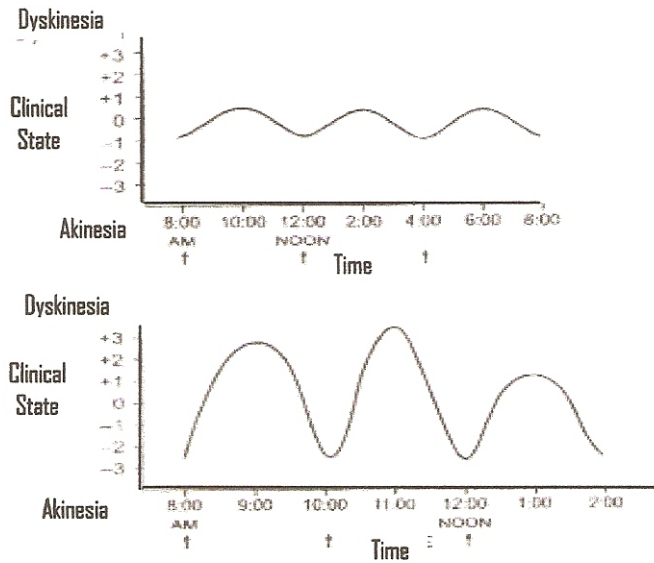
Fluktuasi “Wearing off”. (8.12.13)
 Fenomena “wearing off”, suatu

peningkatan pemendekan dari periode manfaat obat mengikuti setiap dosis levodopa, dan merupakan tipe tersering dari fluktuasi motorik yang terlihat pada PD. Terkait dengan degenerasi sistim nigrostriatal (yang sering terjadi) yang dapat diramalkan, terjadi 2-4 jam sesudah satu dosis levodopa (gambar 4)

Waktu efektif untuk efek anti parkinson dari levodopa berbanding terbalik dengan beratnya gejala parkinson, suatu indeks yang dapat diduga dari derajat hilangnya sistem dopamine nigrostriatal.

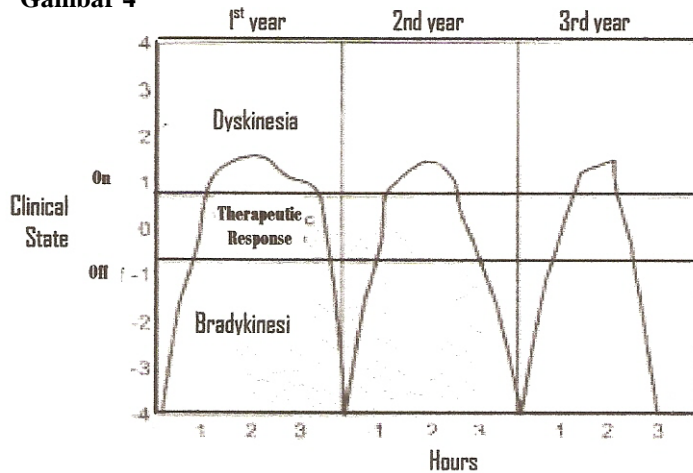
Gambar 4. The “Wearing-off” response

Gambar 3. Development of Levodopa Related Motor Fluctuations



After 3 to 5 years of treatment with levodopa, it is associated with mild "on-off" motor fluctuations (top). As the disease progresses and levodopa treatment continues, the fluctuations increase dramatically, with prominent swings between severe akinesia and pronounced dyskinesia (bottom). Arrows indicate dosing times. Adapted from: *Exp Neurol* 1997;144:10-16

Gambar 4



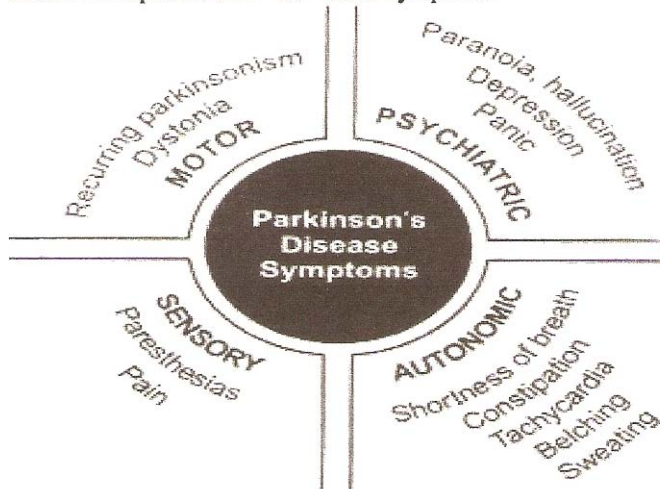
The typical wearing-off response, an increasingly shortened benefit period following each dose of levodopa is most common motor fluctuation. The length of between-dose efficacy correlates inversely with the overall severity of parkinsonian signs, a presumptive index of the degree of nigrostriatal dopamine system loss. Adapted from: *Neurology*. 1997; 49(1 suppl 1): S49-S57

Pasien yang mengalami periode "wearing - off" mungkin disertai gejala sensorik, psikiatrik dan otonom seiring fluktuasi motorik (gambar 5) parestasi, nyeri, takhikardia, berkeringat, konstipasi, sendawa dan nafas pendek, biasanya sering terjadi selama periode "off".

Fluktuasi On-Off

Fluktuasi "on-off" dicirikan dengan perubahan pergeseran yang tiba-tiba dan tak terduga antara pengobatan yang tidak memadai dan berlebihan, biasanya tidak ada hubungan dengan dosis/cara pemberian pengobatan serta agak sulit mengobatinya. Perubahan gejala motorik ini mungkin suatu hasil yang tidak langsung perubahan terminal dopamine presinaps akibat fluktuasi kadar transmitter. Beberapa pasien juga mengalami keadaan seperti PD "kategori sedang" karena kemunculan tremor kembali yang bisa mengawali hilangnya kemampuan dalam mobilitas, bradikinesia dan rigiditas⁽¹⁴⁾.

Gambar 5. Spectrum of "off" State Symptoms



Adapted from: Neurology. 1997; 49(1 suppl 1): S49-S57

Manajemen

Prinsip :

- ❖ Kurangi waktu "off", buat respons sedapat mungkin bisa diramalkan dan lakukan hal ini dengan sesedikit mungkin obat untuk menghindari efek samping seperti psikosis dan diskinesia.
- ❖ Perubahan pemberian obat harus perlahan-lahan dengan sesedikit mungkin perubahan pada satu ketika untuk mencapai tujuan primer itu ⁽⁸⁾

Sekarang terdapat berbagai pilihan untuk mengobati fluktuasi motorik yang telah terjadi. Preparat tersebut mencakup penggunaan lepas terkontrol = Control Release (CR) carbidopa/levodopa, MAO B inhibitor, COMT inhibitor, dopamine agonists dan apomorphin.

Ada 6 preparat golongan dopamin agonist yang dapat memperbaiki "off-time" termasuk: pergolide dengan dosis rata-rata 2,9mg/hr (level B), pramipexole dosis rata-rata 3,4mg/hr (level B), ropinorole 6,8mg/hr (level C), apomorphine 5,4mg/hr (level C), bromocriptine 22,6mg/hr (level C), cabergoline 5,4mg/hr (level C) ^(5,8,12).

Strategi dalam penatalaksanaan fenomena "wearing-off" berfokus pada pengaturan dosis pengobatan untuk efek yang optimal.

- Pasien SDR sering berespon baik dengan terapi tambahan dopamin agonist yang akan meningkatkan efikasi anti parkinsonisme dan memperbaiki fluktuasi dalam respon, melalui stimulasi langsung reseptor dopamin post sinaps. Problem motorik sering dapat diperbaiki dengan pengaturan perbandingan dosis levodopa terhadap agonis dopamin, tergantung mana yang bertoleransi baik.
- Dengan penurunan dosis individual levodopa dan pemendekan interval dosis sehingga dosis total harian tidak berubah, pada awalnya bisa berhasil baik
- Ketika beralih dari preparat regular ke preparat lepas terkontrol, dosis levodopa harus ditingkatkan
- Pasien yang merasakan cukup enak pada hampir sepanjang hari dengan carbidopa/levodopa CR tetapi memiliki kesulitan dengan akinesia dipagi hari akan bermanfaat dengan memakai obat "immediate release" (lepas cepat) bersamaan dengan obat CR, yang diberikan pertama dipagi hari. Regimen ini merupakan "langkah awal" memperbaiki hari-hari pasien ini, dan mempersiapkan mereka secara fisik untuk kegiatan normal.
- Inhibitor Catechol-O-methyltransferase (COMT) juga berguna untuk fenomena "wearing-off"
- MAO-B inhibitor seperti selegiline dan rasagiline juga dapat dipertimbangkan.

- Penambahan N-Methyl D, Aspartat (Amantadin) mungkin sedikit memperbaiki SDR.

Manajemen Fluktuasi On-Off ^(5.8.11)

Karena fluktuasi “on-off” itu tiba-tiba dan tak terduga, sering sukar untuk diobati.

- Penambahan atau peningkatan dosis dari agonis dopamin atau memperbesar dosis levodopa dapat dicoba
- Perubahan ke levodopa cair dapat dipertimbangkan pada pasien dengan fluktuasi berat karena lebih konsisten dan lebih terkontrol. Opsi ini hanya diberikan pada pasien dengan motivasi tinggi dan bersedia menerima pemberian dosis yang terlalu sering dan persiapan setiap hari. Bila levodopa cair tidak tersedia maka dapat diusahakan dengan cara :
 - giling tablet 25/100mg bubuk carbidopa/levodopa lepas standar dan 2g asam ascorbat
 - larutkan bubuk tersebut dengan 1 liter air minum
 - berikan dalam dosis kecil dengan interval waktu 60-90 menit, dititirasi respon yang muncul, dosis total perhari seharusnya sama dengan yang diresepkan dalam formula resep biasa.

Diskinesia ^(1.7.12)

Diskinesia adalah gejala yang terkait dengan penyakit dan obat. Gerak distonia secara khusus dalam keadaan tanpa chorea sering dijumpai pada PD dan dapat disebabkan oleh proses penyakitnya sendiri atau paling sering karena kurangnya pengobatan. Diskinesia biasanya terjadi pada konsentrasi puncak dari levodopa, meskipun kadang-kadang timbul selama respon interval “off” dan “on”

Diskinesia yang diinduksi levodopa mungkin dapat diklasifikasikan dalam tiga kategori utama :

- Diskinesia “on”, dicirikan oleh chorea, mioklonus dan gerakan distonia.
- Diskinesia difasik, stereotipik, gerakan berulang dari anggota gerak bawah.
- Diskinesia “off”, dicirikan oleh postur yang distonik terutama pada kaki.

Diskinesia difasik (diskinesia-perbaikan-diskinesia) adalah sebuah variasi dimana pasien mengalami diskinesia pada awal dan disaat akhir suatu pemberian dosis levodopa, berhubungan dengan level levodopa sesuai peningkatan dan penurunan dosisnya.

Distonia “off”, terutama distonia anggota gerak bawah, sering menjadi masalah paling utama ketika pasien bangun tidur di pagi hari. Mereka mengalami gerakan distonik berputar pada satu kaki sepanjang hari, sehingga cenderung sering tersandung.

- Pendekatan pertama dalam penatalaksanaan diskinesia adalah penyederhanaan dosis rendah individual dari levodopa (dengan peningkatan 25mg)
- Penambahan agonis dopamin mungkin bisa menurunkan dosis levodopa tanpa mengganggu kontrol gejala simptomatis (level C)
Diskinesia difasik mungkin membutuhkan regimen levodopa cair.
- Amantadin (100 mg 2 kali sehari) cukup menguntungkan dalam mengurangi gejala diskinesia dan fluktuasi motorik pada beberapa laporan.
- Pemberian clozapin dengan dosis rata-rata 39,4mg/hr mengurangi gejala diskinesia (level C)⁽⁵⁾.

Akhir-akhir ini pengobatan PD dengan fluktuasi motorik dan diskinesia yang diinduksi telah dilaporkan oleh Pahwa R, et al (2006) berdasarkan “evidence –base” menganjurkan suatu rekomendasi sbb ⁽¹⁵⁾:

- Entacapone dan rasagiline sangat dianjurkan untuk mengurangi “off time” (level A)
- Pergolide, pramipexole, rapinorole dan tolcapone dapat dipertimbangkan untuk mengurangi “off time” (level B)
- Pemberian tolcapone bisa (hepatotoksik) dan pergolide (bisa menyebabkan fibrosis valvular), harus dengan hati-hati serta tetap dimonitor
- Apomorphin, cabergolide dan selegiline boleh dipertimbangkan mengurangi “off time” (level C)
- Carbidopa/levodopa “sustained release” dan bromocriptine tidak dianjurkan mengurangi “off-time” (level C)

Dan beberapa preparat yang berefek relatif untuk mengurangi “off time” ialah :

- Amantadin boleh dipertimbangkan untuk mengurangi diskinesia pada PD dengan fluktuasi motori
- Ada bukti-bukti yang cukup untuk menyokong dan meyangkal pemberian clozapin untuk mengurangi diskinesia (level U). Karena beberapa toksisitas clozapin seperti kejang, myokarditis, hipotensi ortostatik di perlukan memonitor efek toksik serta hitung sel darah secara cermat ⁽¹⁵⁾.

Gagal Obat ⁽¹²⁾

Reaksi gagal obat berhubungan dengan levodopa adalah sebuah fenomena yang terjadi disore hari dan berhubungan dengan pengosongan lambung yang lambat dan absorpsi yang tidak adekuat.

Pilihan terapi termasuk donperidon (bila tersedia) dan cisaprid 3 x 100mg/hari, yang meningkatkan motilitas lambung.

Kegagalan respon dari levodopa biasanya terjadi pada waktu sore dan diduga berhubungan dengan pengosongan lambung atau absorpsi yang menurun. Jika hal ini terjadi, levodopa cair dapat mempercepat absorpsi mencapai respon yang diinginkan, dengan cara melarutkan carbidopa/levodopa seperti diatas. Juga pengurangan protein dalam diet. Usaha terakhir adalah penggunaan apomorphine ⁽¹⁾.

Kaku dan Jatuh ^(12.17)

Kaku dan jatuh (freezing and falls) merupakan komplikasi motorik PD lanjut yang paling menyebalkan penderita. Hambatan motorik dapat terjadi pada awal melangkah (gait initiation), berputar atau jalan melalui tempat yang sempit seperti melewati pintu dan tidak respon terhadap pengobatan.

Pendengaran, penglihatan dan proprioseptif sangat berguna dalam menstimulus lenggang jalan. Beberapa pasien mungkin akan bersuara atau berfikir sebelum melangkah, menghentakkan kaki. Kadang-kadang salah satu bentuk stimulus proprioseptif pasien melangkah kebelakang sebelum melangkah ke depan atau menggunakan anjing yang terlatih untuk menyampaikan informasi sensoris. Sedangkan stimulus visual dilakukan dengan cara menggunakan garis pada lantai, jejak kaki atau cahaya senter.

Jatuh dapat dikurangi dengan terapi fisik, penggunaan tongkat, kursi roda atau penggunaan motor scuter

Gangguan Psikiatrik

Gangguan neuropsikiatrik utama berhubungan dengan PD lanjut termasuk didalamnya :

1. Psikosis
2. Halusinasi
3. Depresi
4. Demensia
5. Gangguan Tidur

Manifestasi neuropsikiatrik dari PD bisa dirasakan lebih mengganggu dari disfungsi sendiri. Disfungsi dari jalur serotoninergik sentral diduga sebagai penyebab gejala psikosis yang diinduksi obat hingga hal ini akan mengarahkan kita untuk pertimbangan apa perlu atau tidak memberikan obat-obat psikoaktif, atau mungkin perlu menurunkan dosis dari satu atau lebih obat parkinson⁽¹²⁾. Sebelum memutuskan tatalaksana pengobatan perlu pendekatan terhadap individual pasien untuk mengetahui apakah gejala tersebut diinduksi obat (seperti halusinasi), berhubungan dengan status penyakitnya (depresi, ansietas pada keadaan “off”) ataukah sebuah kombinasi dari keadaan penyakit dan eksaserbasi obat (kehilangan ingatan, bingung)⁽⁸⁾. Perkiraan penyebab ini perlu dipahami untuk merencanakan terapi apa perlu atau tidaknya obat psiko aktif atau menurunkan dosis anti PD⁽¹²⁾.

Gambaran klinis permulaan mungkin berupa mimpi buruk yang mengerikan, halusinasi, disorientasi dan delusi⁽¹⁷⁾.

Psikosis

Psikosis ditandai dengan halusinasi dan delusi, merupakan komplikasi lanjut yang serius pada PD dan sebagai resiko yang utama untuk prognosa yang jelek. Halusinasi visual merupakan gejala psikotik yang sering dan dialami oleh $\pm 30\%$ pasien yang diobati, sedangkan halusinasi auditoris jarang sekali pada PD (1-2%) tetapi halusinasi auditoris sekunder yaitu bersamaan dengan visual ditemukan pada 26%-40% pasien^(5,8,12). Pemberian levodopa yang berlebihan dapat menimbulkan halusinasi pada hampir semua pasien dengan PD.

Pengobatan standar baku emas untuk psikosis yang menyertai PD belum ada yang pasti. Masih diperlukan suatu konsensus kriteria untuk psikosis yang menyertai PD. Pengobatannya termasuk menurunkan dosis obat-obat untuk meminimalkan resiko psikosis sementara usaha untuk dapat mendekati normal fungsi fisik. Obat-obat anti PD yang dianjurkan untuk mengurangi psikosis antara lain antikholinergik, selegiline, amantadin, COMT inhibitor dan agonis dopamin. Bila psikosis masih berlanjut atau muncul kontrol motorik yang tidak adekuat, maka obat anti psikotik harus diberikan^(5,12). Berdasarkan satu studi kelas I dan satu kelas II pemberian clozapin menunjukkan hasil yang baik dibanding placebo atau quetiapin dengan peningkatan Brief Psikiatrik Rating Scale (BPRS) dan Clinical Global Impression Scale (CGIS), sedangkan skor “Unified PD Rating Scale” (UPDRS) tampak meningkat. Quetiapine memperbaiki psikosis akan tetapi sedikit memperburuk fungsi motorik. Olanzapin ternyata tidak memperbaiki psikosis dan juga memperburuk simptom motorik⁽⁵⁾.

Obat-obat anti psikotik yang khas dapat memperbaiki psikosis pada PD tapi dengan akibat pemburukan penampilan motorik, yang tak banyak berbeda dari penghentian pemberian obat PD, maka dari itu dianjurkan untuk tidak dipakai pada pasien psikotik dengan parkinson.

Resperidon memperbaiki psikosis tetapi harus dipertimbangkan pemakaiannya karena memperburuk gejala-gejala parkinson^(5,17).

Molindone suatu neuroleptik yang ringan, dengan dosis rendah 5-10mg pada waktu mau tidur dapat memperbaiki psikosis.

Depresi

Depresi mengenai sekitar 40% pasien PD dan mempengaruhi fungsi motorik dan kualitas hidup secara bermakna, serta menambah tingkat stres pada pengasuh⁽⁵⁾. Apakah depresi ada hubungannya dengan menurunnya proyeksi dopaminergik frontal atau defisiensi serotonin sebagai suatu respon psikologik terhadap PD belum dapat dijelaskan. Namun depresi tampaknya jelas berhubungan dengan priode “off” respon levodopa dan ikut membaik bila ada perbaikan kontrol simptom motorik^(8,12).

Penyebab depresi merupakan hal yang rumit dengan beberapa isu seperti neurokemikal, serotoninergik, dan sistem dopaminergik telah disangka terlibat⁽⁸⁾. Hal ini akan jadi penting untuk menrencanakan titik awal pengobatan, sesuai dengan abnormalitas utama yang ditemukan^(5,8).

Pengobatan depresi pada PD berupa obat-obat yang meningkatkan serotonin sentral⁽¹⁾.

Antidepressan trisiklik atau TCA dan selektif serotonin reuptake inhibitor atau SSRI telah dibuktikan bisa dipakai.

Nortriptilin, imipramin, amitriptilin dan trazadone mempunyai khasiat tambahan dengan adanya efek sedatif yang mungkin efektif untuk pasien dengan gangguan tidur. Anti depresan SSRI lain yang dapat dipakai adalah fluoxetin 20-40mg/hari, sertraline 25-200mg/hari, nefazadone 100-300mg/hari, citalopram 10-20mg/hari^(1,8).

Pada pasien dengan depresi berat atau psikotik depresi, pengobatan elektrokonvulsif (ETC) merupakan tindakan “live saving” dan tampaknya lebih potensial untuk menghilangkan gejala-gejala tersebut⁽¹⁸⁾.

Demensia

Demensia yang menyertai PD, diperkirakan dialami oleh 20% pasien, yang prevalensinya lebih tinggi pada pasien usia tua, dan jarang pada pasien dengan onset pada umur lebih muda. Pada PD yang disertai demensia gambaran patofisiologi utama adalah hilangnya neurotransmisi kolinergik kortikal dan subkortikal⁽⁸⁾.

Pada demensia dikemukakan defisit kognitif yang multipleks seperti gangguan memori, bahasa, praksis, pengenalan objek dan pengambilan keputusan yang akan berakibat gangguan dalam kerja sehari-hari serta fungsi sosial. Selanjutnya demensia merupakan faktor risiko major untuk munculnya psikosis^(8,12).

Setelah lebih dari 10 tahun menunjukkan bahwa insiden demensia pada pasien dengan PD selain berhubungan dengan usia lanjut, juga terkait dengan beratnya defisit neurologik, disabilitas, gender pria. Demensia juga merupakan faktor resiko perawatan di rumah dan meningkatkan risiko kematian^(5,19).

Pengobatan demensia pada PD masih belum berhasil dengan baik. Levodopa meskipun mampu memperbaiki proses kognitif tertentu, namun efek terhadap demensia masih terbatas⁽¹⁾.

Berdasarkan beberapa penelitian rivastigmin dan donepezil mungkin efektif pada demensia, walaupun perbaikan tidak begitu banyak, serta bisa pula memperberat resiko perburukan gejala motorik terutama tremor⁽⁵⁾. Disamping itu ada studi terbaru menunjukkan khoninesterase inhibitor (rivastigmin, donepenzil dan galantamin) selain

memperbaiki demensia juga memiliki efek tambahan mengurangi halusinas yang diinduksi oleh obat ^(1,5).

Pengobatan Bedah

Jika perjalanan penyakit berlanjut dan terjadi fluktuasi motorik yang berat, mengakibatkan kelumpuhan, serta diskinesia yang membandel, meskipun telah mendapat terapi optimal, maka saatnya untuk dipikirkan tindakan pembedahan. Pasien yang ideal menjalani pembedahan adalah pasien usia muda dengan durasi penyakit yang singkat ⁽⁵⁾. Indikasi kuat untuk pembedahan adalah 1. sudah ditegakkan diagnosis PD idiopatik, 2. jelas ada respon terhadap levodopa, 3. symptoms yang jelas sebagai PD yang “intractable”, 4. telah terjadi diskinesia yang di induksi oleh obat dan “wearing off” ⁽²⁰⁾. Kriteria untuk bedah perangsangan otak dalam (Deep Brain Stimulation = DBS) bervariasi antara beberapa program. Terdapat bukti bahwa respon terhadap levodopa (yaitu respon yang masih ada terhadap levodopa yang didefinisikan sebagai perbaikan antara keadaan on dan off pada UPDRS) dapat meramalkan keuntungan pasca bedah (level B), juga pasien yang pada waktu pembedahan berusia muda dan durasi penyakit yang singkat (<16 tahun) memberikan kemungkinan perbaikan yang lebih besar setelah DBS pada nukleus subtalamikus (level C) ⁽⁵⁾.

Pengalaman klinis menunjukkan bahwa kerusakan kognitif pada usia yang lebih dari itu merupakan petunjuk peningkatan kerusakan kognitif pasca bedah ^(5,19,21). Perbaikan gejala motorik terutama timbul pada keadaan “off”, sehingga dapat memperbaiki durasi dan beratnya periode “off”. Hal ini menandakan terdapatnya efek tambahan antara stimulasi dan pemberian obat-obatan ^(8,12).

Lokasi dari stimulasi otak dalam masih kontroversial. Berdasarkan bukti dari beberapa literatur oleh Pahwa dkk (2006) stimulasi otak dalam DBS pada nukleus subtalamikus mungkin efektif dalam perbaikan fungsi motorik dan mengurangi fluktuasi motorik, diskinesia dan dalam penggunaan obat anti parkinson pada PD. Bukti-bukti belum cukup untuk menyokong atau membantah kegunaan DBS pada globus palidus interna atau nucleus intermedius ventral di thalamus dalam menangani gejala ini ⁽¹⁾.

Komplikasi bedah DBS mencakup perioperatif seperti infeksi, perdarahan, disorientasi, kejang, emboli paru-paru.

Efek samping stimulasi umumnya mencakup parestesia, disartia, apraksia membuka kelopak mata, hemibalismus, dizziness, diskinesia dan kontraksi wajah ^(5,8).

Kesimpulan

- Pada PD lanjut dengan kurangnya respon terhadap pengobatan, akan menggiring timbulnya komplikasi motor dan non motor.
- Fluktuasi motorik dan diskinesia berhubungan erat dengan terapi sejalan dengan waktu sejak terdiagnosis dan pemberian levodopa
- Faktor risikonya antara lain onset PD pada usia muda, penyakit yang berat, dosis levodopa tinggi dan durasi PD yang sudah lama
- Munculnya komplikasi motorik berhubungan dengan 2 fenomena: setelah respon terhadap levodopa berubah dan SDR muncul, ambang batas diskinesia yang diinduksi levodopa jadi menurun
- Komplikasi ini akan menurunkan “quality of life” dan menyebabkan disabilitas serta susah penatalaksanaannya

- Prinsip manajemen termasuk :
 - kurangi “off time” usahakan sedapat mungkin respons bisa diramalkan
 - lakukan dengan pemberian obat serendah mungkin
 - Menukar pengobatan perlahan-lahan dengan sesedikit mungkin perubahan
- Pada PD lanjut dapat dianjurkan terapi sbb :
 - COMT inhibitor (entacapone, tolcapone) menurunkan gradiasi dari levodopa, mengurangi “off time” dan meringankan “wearing off”
 - Dopamin agonist, mengurangi “off time” secara bermakna dan memperbaiki komplikasi motorik
 - MAO-inhibitor (rasagiline) mengurangi “off time” dan perbaikan pada diskinesia
 - SR carbidopa/levodopa mungkin mengurangi “off time”
 - Amitriptilin, clozapin, donepezil atau rivastigmine dapat dipertimbangkan pemberiannya secara berturut-turut pada depresi, psikosis dan demensia

References

1. Comella C.L. Treatment of Advance Parkinson`s Disease. American Academy of Neurology, Annual Meeting, AAN Enterprice Inc, 2006.
2. Koller WC. Levodopa in the Treatment of Parkinson Disease. *Neurology* 2000; 55 (suppl 4) S42-S45.
3. Obesso JA., Olanow CW. and Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson`s disease. *Trend Neurosc.* 2000.23 (suppl). S2-S7.
4. Goetz CG. Treatment of Advanced Parkinson`s Disease: An evidence-Based Analysis in Parkinson`s Disease : *Advances in Neurology*, Vol 91, Gordin A, Kaakkoala S, Teravainen H, eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; 22:213-217.
5. Miyasaki J. Critical Decisions in Parkinson`s Disease Management American Academy of Neurology, Annual Meeting, AAN Enterprice Inc, 2006.
6. Obeso JA., Rodriquez-Oroz., M. Marin C. et al. The Origin of Motor Fluctuations in Parkinson Disease *Neurology* 2004; 62(suppl 1); S17-S30.
7. Nutt JG. Motor Fluctuations and Dyskinesia. In: Factor SA & Weiner WJ, eds. *Parkinson`s Disease: Diagnosis and Clinical Management.* Demos. New York, NY. 2002: 445-454.
8. Stewart A., Factor D.O. Treatment of Patients with Advanced Disease. American Academy of Neurology, Annual Meeting, AAN Enterprice Inc, 2006.
9. Linazasoro G. Pathophysiology of Motor Complications in Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* Vol 64, Jan 2007:137-138.
10. Kumar A., Huang Z., de la Fuente Fernandez R. Mechanisms of Motor Complications in Treatment of Parkinson`s Disease. In: *Parkinson`s Disease : Advances in Neurology*, Vol. 91 Gordin A, Kaakkoala S, Teravainen H, eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; 20 : 193-195.
11. Obeso JA., Rodriquez-Oroz MC., Chana P., Olanow CW. The Evaluation and Origin of Motor Complication in Parkinson`s Disease. *Neurology* 2000; 55 (suppl 4): S13-S23.
12. Waters CH. *Diagnosis and Management of Parkinson Disease* 2nd ed. Professional Communication, Inc. Caddo, OK (USA), 1999;9:133-145
13. Water CH. Managing the Late complications of Parkinson`s disease. *Neurology.* 1997;49 (1 suppl 1):S49-S57.
14. Hauser RA., Lyons KE., Pahwa R. et al. *Parkinson Disease questions and answers.* 4th ed. Merit publishing International. Hampshire RG (England), 2003: 64.
15. Pahwa. R., Factor SA., Lyons KE. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuation and dyskinesia (an evidence-based review) : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66; 983-995.

16. Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson`s Disease: Mechanisms of Action and Pathophysiology of Late Failure In: Jankovic JJ, Tolosa E, eds. Parkinson`s Disease and Movement Disorders. Vol 8. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2002: 110-112.
17. Stewart A., Factor DO. Parkinson`s Disease Therapy Advance Disease. American Academy of Neurology, Annual Meeting, AAN Enterpice Inc, 2006
18. Okun MS., Matts RI. Depression associated with Parkinson`s Disease. Neurology 2002;58: S63-70.
19. Hughes TA., Ross HF., Musa S. et al. A 10 years study of the incidence and factors predicting dementia in parkinson`s disease. Neurology 2000,54:1596-1603
20. De Long MR., Juncor JL. In : Harrison`s Neurology in clinical Medicine. Hauser SL ed. McGraw Hill Inc. New York NY, 2006; 19:303-304.
21. Jankovic JJ. Therapeutic Strategies in Parkinson`s Disease In: Jankovic JJ, Tolosa E, eds. Parkinson`s Disease and Movement Disorders. Vol 9. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2002: 139-140.