

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson (PD) adalah penyakit neurodegeneratif kronik yang disebabkan hilangnya neuron dopaminergik di Substansia Nigra pars kompakta (SNpc) ganglia basal. Etiologi PD masih belum dapat dipahami, tetapi interaksi molekuler antara faktor genetik dan lingkungan berperan dalam patogenesis PD. Kematian neuron dopaminergik terjadi akibat gangguan metabolisme neuron, radikal bebas, agregasi protein dan *programmed cell death* yang berkaitan dengan proses degeneratif. Gejala kardinal PD diantaranya tremor istirahat, rigiditas, akinesia atau bradikinesia, dan gangguan postural (Zigmond, 2002; Fahn, 2007).

Prevalensi PD meningkat seiring dengan bertambahnya usia, menyebabkan kematian dan kecacatan. Secara global prevalensi PD diperkirakan 300 kasus per 100.000 penduduk/tahun dan meningkat lebih dari 3% pada usia diatas 80 tahun. Puncaknya terjadi antara usia 85 - 89 tahun kemudian menurun setelah usia tersebut. Insiden penyakit Parkinson berkisar 5-35 kasus baru per 100.000 penduduk/tahun. Resiko kejadian PD dua kali lipat lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki. Pada tahun 2016 jumlah penderita Parkinson di dunia meningkat tiga kali lipat dibandingkan tahun 1990, menyebabkan 211.296 kematian dan 3,2 juta kecacatan (Poewe, 2017; Dorsey, 2018).

Di Indonesia belum ada data resmi mengenai epidemiologi PD. Berdasarkan *Global Burdens of Disease*, di Indonesia pada tahun 2016 sebanyak 146.236 orang menderita PD, dengan angka kematian 51% dan angka kecacatan 43,4% (Dorsey, 2018). Berdasarkan data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang, jumlah

penderita Parkinson yang berobat di poliklinik Saraf pada tahun 2016-2017 sebanyak 29 orang (Rekam Medis, 2018). Namun, data ini belum termasuk penderita PD yang berobat ke rumah sakit lain di wilayah Sumatera Barat.

Penyakit Parkinson berkembang dengan cepat dan progresif. Identifikasi gejala PD lebih awal sangat penting untuk memperlambat perkembangan penyakit. Pada awal stadium gejala muncul lebih ringan berupa tremor kemudian seiring waktu berkembang menjadi gangguan postural. Namun tak jarang gejala gangguan postural muncul lebih cepat dan lebih berat sehingga mengurangi kemandirian pasien (Kim, 2013). Beberapa pemeriksaan *biomarker* telah diteliti sebagai pemeriksaan progresivitas gejala motorik PD, salah satunya adalah Beta Amyloid 42 (Alves, 2013; Rochester, 2017).

Beta Amyloid ($A\beta$) telah lama diketahui sebagai *biomarker* penyakit Alzheimer sedangkan Alfa Sinuklein (α -Syn) sebagai *biomarker* penyakit Parkinson. Walaupun belum banyak dipublikasikan, beberapa penelitian menemukan bahwa $A\beta$ ternyata turut berperan dalam patogenesis PD. Pada otak penderita PD ditemukan badan inklusi *Lewy Body* yang terdiri atas komponen utama α -Syn. Pada pembentukan badan inklusi ini, terjadi proses fosforilasi yaitu penambahan gugus fosfat pada α -Syn (Kim, 2014). Dalam proses ini, $A\beta$ diduga berperan dalam mempercepat fosforilasi α -Syn menyebabkan lebih banyak produksi *Lewy Body*. Hipotesis ini sesuai dengan penelitian Masliah et al., (2001) yang menemukan peningkatan akumulasi α -Syn dan *Lewy Body* pada kondisi over ekspresi $A\beta$ pada tikus transgenik. Gejala motorik terjadi lebih berat pada tikus yang memiliki over ekspresi $A\beta$ (Masliah, 2001). $A\beta$ dan α -Syn memiliki interaksi satu sama lain dalam menyebabkan degenerasi neuron dan sinaptik interneuronal,

berkurangnya neurotransmitter spesifik, dan akumulasi protein abnormal pada patogenesis PD (Jellinger, 2014).

Jancovic et., al (1990) mengelompokkan PD berdasarkan gejala motorik yang lebih dominan muncul yaitu sub tipe tremor dan sub tipe gangguan postural/*postural instability and gait difficulty* (PIGD). Perbedaan sub tipe ini dikaitkan dengan lokasi kerusakan neuron dopaminergik serta akumulasi *Lewy Body*. Dari studi klinikopatologi pada penderita dengan sub tipe PI GD terjadi lebih banyak kehilangan neuron dopaminergik di SNpc dan lebih banyak deposisi *Lewy Body* kortikal dibandingkan sub tipe tremor. Hal ini menyebabkan sub tipe PI GD memiliki gejala yang lebih berat dibandingkan tremor (Jelinger, 2014; Thenganatt, 2014).

Klasifikasi PD berdasarkan sub tipe motorik sangat penting dilakukan. Hal ini dikarenakan sub tipe motorik berhubungan dengan progresivitas penyakit, respon terapi, prognosis, dan kualitas hidup penderita. Berdasarkan ulasan sistematis Thenganatt dan Jancovic (2014) sub tipe tremor terjadi pada usia lebih muda (< 40 tahun) sedangkan PI GD cenderung terjadi pada onset usia lebih tua (> 60 tahun). Sub tipe PI GD memiliki gangguan motorik lebih berat bila dibandingkan sub tipe tremor. Selain itu, sub tipe PI GD berisiko menjadi demensia dan memiliki angka harapan hidup lebih rendah (Thenganatt, 2014).

Beberapa studi menemukan hubungan kadar $A\beta$ -42 dengan penyakit Parkinson. Kang et. al (2013) menemukan perbedaan yang bermakna kadar $A\beta$ -42 PD dan kontrol dimana kadar $A\beta$ -42 CSS PD lebih rendah dibandingkan kontrol. Sebaliknya, penelitian prospektif oleh Mollenhauer et al., (2017) menemukan hal

yang berbeda. Terdapat peningkatan yang bermakna kadar A β -42 CSS penderita PD dan kontrol setelah 12 bulan *follow up*.

Kadar A β -42 juga dihubungkan dengan sub tipe motorik dan progresivitas penyakit. Penderita PD yang memiliki kadar A β -42 lebih rendah cenderung memiliki sub tipe PIGD. Alves et al., (2013) menemukan kadar A β -42 CSS lebih rendah pada penderita PD dengan sub tipe PIGD ($p=0,011$). Di sisi lain kadar A β -42 CSS berkorelasi negatif terhadap severitas penyakit ($\beta=-0,278$, $p=0,005$). Penelitian prospektif oleh Rochester et.al (2017) menemukan bahwa penderita PD yang mengalami penurunan kemampuan berjalan akibat resistensi terapi dopaminergik memiliki kadar A β -42 CSS *baseline* lebih rendah dibandingkan kontrol. Namun penurunan kemampuan berjalan tidak berbeda pada kedua sub tipe motorik (Rochester, 2017).

Satu penelitian oleh Ding et al., (2016) meneliti berbagai kadar protein neurodegeneratif plasma penderita penyakit Parkinson. Dalam penelitian ini ditemukan kadar plasma A β -42 lebih rendah pada penderita Parkinson dibandingkan kontrol ($p=0,002$) dan sub tipe PIGD dibandingkan tremor ($p=0,05$). Penurunan kadar A β -42 plasma pada sub tipe PIGD berkorelasi dengan severitas gejala motorik (Ding, 2016).

Pemahaman mengenai peran A β dalam patogenesis PD sangat penting. Selain menilai progresivitas penyakit, A β saat ini sedang dikembangkan untuk terapi anti Parkinson. Hal ini terkait interaksi sinergis agregat protein α -Syn dan A β dalam patogenesis penyakit ini. Anti-A β bekerja sebagai anti-inflamasi, menurunkan produksi A β , serta sebagai agonis dopamin yang bekerja di ganglia basal (Yarnall,

2015; Panza, 2016). Diharapkan obat-obat ini berpeluang menjadi terapi Parkinson dikemudian hari.

Penelitian mengenai *biomarker* A β -42 pada PD sudah mulai banyak dilakukan. Namun, di Indonesia publikasi yang meneliti hubungan *biomarker* A β -42 pada penyakit parkinson masih terbatas. Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui kadar A β -42 plasma pada penyakit Parkinson dan hubungannya dengan subtype motorik. Penelitian ini diharapkan membuka perspektif dunia *science* untuk menemukan *marker* baru PD. Sehingga kedepan para klinisi dapat memberikan pilihan terapi anti Parkinson yang lebih tepat sesuai dengan subtype motorik penderita.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka ingin diketahui:

1. Berapa kadar Beta Amyloid 42 plasma pada penyakit Parkinson?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar Beta Amyloid 42 plasma penyakit Parkinson dan kontrol?
3. Apakah terdapat hubungan kadar Beta Amyloid 42 plasma penyakit Parkinson dengan subtype motorik?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar Beta Amyloid 42 plasma penyakit Parkinson dengan subtype motorik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar Beta Amyloid 42 plasma pada penyakit Parkinson
2. Mengetahui perbedaan kadar Beta Amyloid 42 plasma penyakit Parkinson dan kontrol.

3. Mengetahui hubungan kadar Beta Amyloid 42 plasma penyakit Parkinson dengan sub tipe motorik.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Untuk pengembangan ilmu pengetahuan

Menambah wawasan tenaga medis mengenai peran biomarker Beta Amyloid 42 pada patogenesis penyakit Parkinson.

1.4.2 Bagi Klinisi

Agar klinisi mengetahui pengaruh kadar Beta Amyloid 42 terhadap sub tipe motorik penyakit Parkinson sehingga berguna untuk menilai progresivitas dan prognosis penyakit ini.

1.4.3 Untuk kepentingan masyarakat

Menambah wawasan masyarakat luas terutama pasien dan keluarga mengenai penyakit Parkinson serta faktor-faktor yang mempengaruhi progresivitas penyakit Parkinson.

