

ASPEK PSIKIATRI PADA PENYAKIT PARKINSON

Putu Agus Grantika¹, Wayan Westa¹, DPG Purwa Samatra²
*Bagian / SMF Psikiatri¹ dan Neurologi² Fakultas Kedokteran
 Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

ABSTRAK

Penyakit Parkinson merupakan suatu kelainan degeneratif sistem saraf pusat yang disebabkan oleh aktivitas neuron dopaminergik yang sangat berkurang, terutama di daerah pars kompakta dari nigra substantia. Penyakit Parkinson menampilkan gejala motor dan gejala nonmotor yang meliputi berbagai domain termasuk gejala-gejala di bidang psikiatri. Gejala psikiatri pada penyakit Parkinson sering terjadi bahkan pada tahap awal penyakit, dan memiliki konsekuensi penting terhadap kualitas hidup dan fungsi sehari-hari. Gejala psikiatri yang paling sering muncul pada penyakit Parkinson adalah psikosis, depresi, dan kecemasan. Patofisiologi gangguan neuropsikiatri ini sangat kompleks dan multifaktorial, melibatkan proses neurodegeneratif, mekanisme psikologis dan efek yang berkaitan dengan pengobatan farmakologis. [MEDICINA 2015;46:28-32].

Kata kunci: parkinson, psikotik, depresi, kecemasan

PSYCHIATRIC ASPECT OF PARKINSON'S DISEASE

Putu Agus Grantika¹, Wayan Westa¹, DPG Purwa Samatra²
*Departements of Psychiatry¹ dan Neurology²
 Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar Bali*

ABSTRACT

Parkinson's disease is a degenerative disorder of the central nervous system due to greatly reduced of the activity of dopaminergic neurons, especially pars compacta area in the substantia nigra. Parkinson's disease show motor and non-motor symptoms that include a variety of domains, including psychiatric symptoms. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease often occur in the early stages of disease, and has important consequences for the quality of life and daily functioning. The most frequent psychiatric symptoms appear in Parkinson's disease are psychosis, depression, and anxiety. Pathophysiology of neuropsychiatric disorders are complex and multifactorial, involving neuro degenerative processes, psychological mechanisms and associated with the effects of pharmacological treatment. [MEDICINA 2015;46:28-32].

Keywords: parkinson, psychotic, depression, anxiety

PENDAHULUAN

Selain terjadinya gangguan motorik neuro degeneratif pada penyakit Parkinson, gejala non-motor (termasuk gejala otonomik, gangguan tidur dan sensoris) hampir selalu terjadinya sering mendahului gejala motorik. Gejala non motor termasuk gejala neuro-psikiatri dapat membebani pasien dan pengasuh, dengan memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup dan peningkatan risiko perawatan di rumah.¹

Gejala motor kardinal pada penyakit Parkinson yang dapat

dikelompokkan berdasarkan singkatan TRAP: tremor saat istirahat (*resting tremor*), rigiditas, akinesia (atau bradikinesia, yaitu kelambatan untuk memulai gerakan) dan *postural instability* (ketidakstabilan sikap badan).^{2,3}

Beberapa contoh gejala non motor meliputi gangguan kognitif, disfungsi otonom, disfungsi visual, kelainan tidur, dan gangguan psikiatri. Gejala non motor berhubungan dengan kelainan yang luas pada sistem dopaminergik ekstra nigral dan sistem non dopaminergik (misalnya koliner-gik, noradrenergik, serotonin-

gik). Jenis dan beratnya gejala non motor bervariasi berdasarkan usia, tingkat keparahan penyakit, dan predominan gejala motor. Gejala non motor menyebabkan ketidakmampuan dan mengurangi kualitas hidup. Beberapa gejala non motor membaik dengan pengobatan dopaminergik, sedangkan gejala lain dapat diinduksi atau diperburuk oleh pengobatan yang memperbaiki disfungsi motorik. Dokter harus memeriksa apakah pasien penyakit Parkinson mengalami gejala non motor dan memberikan mereka perawatan yang lebih baik.⁴

ASPEK PSIKIATRI DARI PENYAKIT PARKINSON

Gejala neuropsikiatri sering terjadi pada penyakit Parkinson, bahkan pada tahap awal penyakit, dan memiliki konsekuensi penting terhadap kualitas hidup dan fungsi sehari-hari, dikaitkan dengan peningkatan beban pengasuhan dan peningkatan risiko untuk perawatan di rumah. Beberapa gejala neuropsikiatri paling sering dibahas pada penyakit Parkinson adalah psikosis, depresi, dan kecemasan.⁵

Psikosis pada penyakit Parkinson

Istilah psikosis telah memiliki sejumlah definisi, namun tidak ada yang diterima secara seragam. Istilah psikosis pada penyakit Parkinson biasanya mengacu pada suatu keadaan mental yang ditandai dengan halusinasi dan/atau waham.⁶ Psikosis diperkirakan terjadi pada 20-40% pasien penyakit Parkinson, biasanya terjadi pada tahap lanjut dari penyakit. Psikosis menjadi faktor risiko tunggal terbesar untuk menempatkan pasien penyakit Parkinson di panti jompo dan berkontribusi menyebabkan stres pada pengasuh. Manifestasi paling

umum dari psikosis pada penyakit Parkinson adalah halusinasi visual. Halusinasi nonvisual (pendengaran, taktil, penciuman) dan waham juga bisa terjadi, meskipun tidak sering. Usia lanjut, gangguan penglihatan, depresi, gangguan tidur, dan durasi penyakit yang lama berhubungan dengan perkembangan terjadinya psikosis pada penyakit Parkinson.⁴

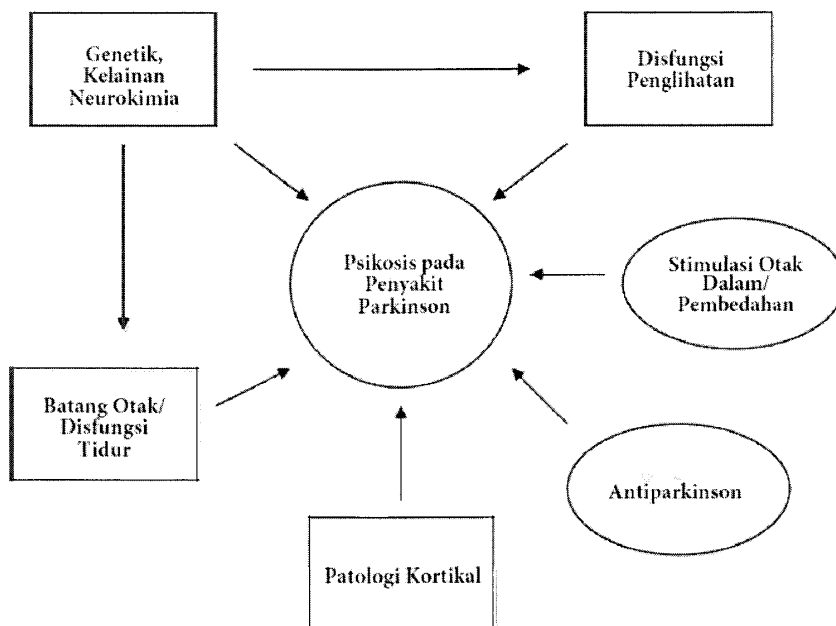
Gambar 1 merupakan rangkuman ilustrasi dari Zahodne dkk⁷ yang menunjukkan bahwa etiologi psikosis pada penyakit Parkinson adalah kompleks, antara lain dikaitkan dengan obat dopaminergik dan berkorelasi positif dengan defisit proses visual, gangguan tidur, dan kelainan neurokimia dan struktural.

Langkah pertama dalam mengelola psikosis pada penyakit Parkinson adalah menyingkirkan penyebab lain dari perubahan status mental, seperti infeksi, ketidakseimbangan elektrolit, atau pemakaian obat baru. Menyesuaikan obat anti-parkinson dengan dosis yang dapat ditoleransi namun efektif dapat membantu mengurangi insiden dan keparahan psikotik. Jika perlu, penghentian selektif obat anti-parkinson bisa dicoba

dengan urutan sebagai berikut: anti-kolinergik, amantadine, mono amineoksida seinhibitor B, agonisdopamin, inhibitor katekol-O-metil transe-rase, dan levodopa/carbidopa.⁸

Jika gejala motor menghalangi dosis minimalisasi atau penghentian beberapa obat, maka penambahan obat anti-psikotik atipikal harus dipertimbangkan. Sebelum munculnya anti-psikotik atipikal, pengelolaan psikosis dan halusinasi pada penyakit Parkinson tidak memuaskan, tercermin dari angka kematian yang mencapai 100% dalam waktu dua tahun di antara pasien psikotik dengan penyakit Parkinson yang ditempatkan di panti jompo dibandingkan dengan 32% penghuni komunitas. Pengenalan anti-psikotik atipikal telah meningkatkan kelangsungan hidup pasien penyakit Parkinson dengan psikosis. Dalam satu penelitian, angka kematian lebih dari lima tahun adalah 44% pada pasien penyakit Parkinson yang menggunakan *clozapine* jangka panjang untuk pengobatan psikosis. Gejala psikosis dapat kambuh dengan cepat dalam waktu delapan minggu, bahkan ketika pasien penyakit Parkinson secara perlahan disapih dari anti-psikotik atipikal.⁸

Karena dopamin terlibat sebagai neurotransmit terutama dalam terjadinya psikosis pada penyakit Parkinson, anti-psikotik atipikal, dengan aksi blokade dopamin yang ringan, memainkan peran sentral dalam pengobatan psikosis pada penyakit Parkinson. Reseptor dopamin D_2 menjadi target utama dari obat anti-psikotik konvensional agar memberi efek klinisnya. Antipsikotik atipikal mempunyai perbedaan afinitas reseptor D_2 . Afinitas reseptor D_2 pada anti-psikotik atipikal adalah 40% sampai 70% (*risperidone* dan *olanzapine* memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor D_2 dari pada *clozapine* dan *quetiapine*),



Gambar 1. Patofisiologi psikosis pada penyakit Parkinson.⁷

dan afinitas untuk reseptor 5-HT_{2A} dapat mencapai 70%. Afinitas reseptor 5-HT_{2A} ini bertalian terhadap reseptor D₂ yang penting untuk keberhasilan terapi anti-psikotik atipikal. Antagonis reseptor muskarinik, histaminergik, noradrenergik, dan serotonergik lainnya juga berbeda antara anti-psikotik atipikal.⁸

Clozapine menjadi obat anti psikotik atipikal baku emas, berdasarkan hasil dari tiga penelitian *double-blind*, kontrol-plasebo yang relatif kecil (N = 6 sampai 60) pada pasien penyakit Parkinson dengan psikosis yang diinduksi oleh obat dopaminergik.

Quetiapine memperbaiki gejala psikotik yang berhubungan dengan penyakit Parkinson dalam beberapa penelitian *open-label*, namun belum menunjukkan keberhasilan yang sama dalam uji klinis *double blind*.⁸

Ondansetron, antagonis reseptor 5-HT₃ yang digunakan sebagai obat anti-mual, menghasilkan perbaikan moderat terhadap halusinasi dan waham pada penelitian *open-label* untuk pengobatan psikosis pada penyakit Parkinson lanjutan. Untuk pasien penyakit Parkinson dengan psikosis dan komorbiditas depresi, terapi antidepresidan terapi elektro konvulsif mungkin menjadi pilihan yang efektif.⁸

Depresi pada penyakit Parkinson

Depresi adalah gangguan neuropsikiatri yang paling sering terlihat pada penyakit Parkinson.⁴ Menurut DSM-IV kriteria, gangguan depresi berat didefinisikan sebagai orang yang mengalami mood depresi atau kehilangan minat atau kesenangan dalam kegiatan sehari-hari secara konsisten setidaknya selama dua minggu selain kelelahan, insomnia, kehilangan berat badan, dan lain sebagainya.⁹ Prevalens depresi berkisar 2,7-90%, tergantung pada bagaimana depresi tersebut

didefinisikan. Dalam *review* sistematis baru-baru ini, prevalens gangguan depresif berat pada penyakit Parkinson adalah 17%, depresif ringan adalah 22%, dan distimia adalah 13%.⁴ Depresi terjadi pada setiap tahap penyakit, bahkan pada awal atau kadang-kadang bertahun-tahun sebelum timbulnya penyakit. Depresi dapat terjadi mencapai 27,6% pasien penyakit Parkinson selama tahap-tahap awal penyakit. Tidak ada hubungan antara depresi dan cacat motorik atau penurunan kognitif.¹⁰

Mendiagnosis depresi pada penyakit Parkinson sering menjadi suatu tantangan. Depresi mungkin sulit dikenali pada penyakit Parkinson karena gejala klinis depresi mungkin sama dan dikelirukan sebagai gejala dari penyakit Parkinson, seperti ekspresi wajah yang tumpul dan datar, perlambatan psikomotor, perubahan nafsu makan, kelelahan, gangguan tidur, dan penurunan libido.^{4,11} Diperkirakan bahwa 30-45% pasien penyakit Parkinson yang mengalami depresi juga mengalami penurunan kualitas hidup baik subyektif dan obyektif di mana penurunan kualitas hidup tersebut tidak tergantung dari defisit motorik.^{4,9}

Etiologi depresi pada penyakit Parkinson belum diketahui dengan jelas tetapi memiliki dasar biologis dan melibatkan hilangnya neuron dan penurunan katekolamin otak.¹¹ Depresi pada penyakit Parkinson disebabkan oleh kerusakan pada sistem dopaminergik, serotonergik, dan noradrenergik. Di sini terjadi hilangnya persarafan dopamin dan noradrenalin di sistem limbik.⁹ Temuan post mortem pasien penyakit Parkinson dengan riwayat depresi menunjukkan penurunan jumlah serotonin (5-HT) di nukleus raphedorsalis dan berkurangnya dopamin di daerah tegmentum ventral dibandingkan dengan pasien penyakit Parkinson yang tidak mengalami depresi.

Adanya laporan bahwa terjadi penurunan metabolit serotonin 5-hidroksiindoleasetat di cairan serebrospinal menunjukkan peran defisiensi 5-HT dalam depresi.¹¹

Depresi pada penyakit Parkinson mungkin juga merupakan reaksi dan hasil dari stres psikososial karena memiliki penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan melemahkan. Pasien dengan penyakit Parkinson dihadapkan dengan banyak tantangan, termasuk penyesuaian terhadap hilangnya kemampuan fisik dan hal ini dapat membawa konsekuensi seperti kehilangan pekerjaan, perselisihan dalam perkawinan, dan isolasi sosial. Pasien yang didiagnosis pada usia dini mungkin sangat rentan untuk mengalami depresi karena mereka sering memiliki gangguan karier dan keuangan yang lebih signifikan.¹¹

Psikoterapi dapat membantu dan bahkan mungkin menjadi pengobatan lini pertama pada pasien yang tidak dapat mentoleransi obat anti-depresan. Rekomendasi praktis meliputi teknik relaksasi, kebersihan rejimen tidur, terlibat dalam kegiatan yang berarti untuk mencapai sebuah tujuan, dan pendidikan untuk pengasuh.¹²

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) tampaknya aman dan ditoleransi dengan baik. *Venlafaxine* dan *Mirtazapine* juga pilihan awal yang wajar. Anti-depresan trisiklik harus digunakan dengan hati-hati karena dapat menyebabkan efek samping anti-kolinergik, terutama kebingungan.¹²

Semua obat serotonergik harus digunakan dengan hati-hati bila diberikan dalam kombinasi dengan *monoamine oxidase inhibitors* (MAOI), yang sering digunakan untuk mengobati gejala motor pada penyakit Parkinson, karena menyebabkan risiko terjadinya sindrom serotonin, yang ditandai dengan demam, status mental berubah,

mioklonus, tremor, hiperrefleksia, dan diaforesis dan dapat berakibat fatal.¹²

Terapi elektrokonvulsif dapat dilakukan untuk pengobatan depresi refraktori berat pada pasien dengan penyakit Parkinson tanpa masalah medis yang kompleks.¹²

Kecemasan

Kecemasan adalah gejala non-motor yang sering terjadi pada penyakit Parkinson.^{11,13} Gangguan kecemasan menyulitkan diagnosis klinis dan pengobatan penyakit Parkinson, namun penelitian yang mempelajari kecemasan pada penyakit Parkinson terbatas.¹³ Prevalens gangguan kecemasan yang dilaporkan pada penyakit Parkinson bervariasi dengan perkiraan antara 25-49%, jauh lebih tinggi dari pada subyek yang bukan penyakit Parkinson.⁹ Gangguan panik, gangguan cemas menyeluruh dan fobia sosial adalah gangguan kecemasan yang paling sering dilaporkan.^{9,13}

Kecemasan dan depresi mungkin sulit untuk dibedakan⁹ dan kecemasan dan depresi sering terjadi bersamaan pada penyakit Parkinson dan mungkin mendahului timbulnya gejala motor.¹³ Namun tidak seperti depresi, gejala inti dari kecemasan adalah adanya ketakutan terhadap sesuatu yang akan terjadi, takut, atau khawatir.⁹

Faktor risiko untuk gangguan kecemasan adalah jenis kelamin perempuan, adanya fluktuasi motorik, dan riwayat gangguan kecemasan. Kecemasan juga terjadi lebih sering pada pasien muda, kurang dari 62 tahun.^{9,10} Kecemasan dapat menyebabkan disabilitas, isolasi sosial, dan agresivitas. Selain itu, kecemasan dapat memperburuk gejala parkinsonian lainnya, seperti kognitif dan juga gejala motor.¹⁰

Kecemasan secara positif berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit Parkinson, tetapi tidak berkaitan dengan lamanya penyakit Parkinson.

Selain itu, pasien penyakit Parkinson dengan instabilitas postural dan disfungsi gaya berjalan lebih mungkin untuk mengalami kecemasan dibandingkan pasien penyakit Parkinson yang dominan dengan tremor. Dosis levodopa tidak memiliki hubungan dengan kecemasan, namun diskinesia atau fluktuasi *on/off* meningkatkan risiko kecemasan. Kecemasan pada penyakit Parkinson memberikan kontribusi terhadap kualitas hidup yang buruk.⁹

Kecemasan dan penyakit Parkinson bisa secara bersamaan memakai beberapa mekanisme biologis yang mendasari. Kelainan dalam transmisi dopaminergik berhubungan dengan kecemasan. *Dopamine receptor binding* di striatum ditemukan akan berkurang pada model primata non-manusia dan manusia dengan gangguan kecemasan. Manusia dengan gangguan kecemasan juga tampaknya telah memiliki penurunan kadar serapan dopamin distriatum dan penurunan tingkat asam homovanilik dalam cairan serebrospinal. Sistem neurotransmitter lainnya, termasuk dari norepinefrin, asam serotonin, asetilkolin, dan asam α -aminobutirat, juga mungkin memainkan peran dalam kecemasan seperti yang ditunjukkan oleh hasil percobaan hewan dan penelitian farmakologis pada manusia. Sistem neurotransmitter ini berinteraksi dengan sistem dopaminergik dan mungkin akan berpengaruh pada pasien penyakit Parkinson.⁹

Secara klasik kecemasan diobati dengan benzodiazepin, namun kini kecemasan diobati dengan terapi jangka panjang, terutama dengan obat serotoninergik yang juga digunakan untuk pengobatan depresi. Dibandingkan dengan benzodiazepin, obat serotoninergik memungkinkan untuk terapi jangka panjang tanpa menyebabkan terjadinya suatu

ketergantungan. Kecemasan yang terkait dengan fluktuasi motorik mengalami perbaikan dengan adaptasi terapi levodopa yang mengurangi fluktuasi motorik. Terapi tambahan seperti psikoterapi juga dapat dilakukan.¹⁰

RINGKASAN

Gejala psikiatri pada penyakit Parkinson sering terjadi bahkan pada tahap awal penyakit, dan memiliki konsekuensi penting terhadap kualitas hidup dan fungsi sehari-hari. Gejala psikiatri yang paling sering muncul pada penyakit Parkinson adalah psikosis, depresi, dan kecemasan. Patofisiologi gangguan neuropsikiatri ini sangat kompleks dan multifaktorial, melibatkan proses neurodegeneratif, mekanisme psikologis dan efek yang berkaitan dengan pengobatan farmakologis.

Pengobatan penyakit Parkinson dengan gejala psikiatri disesuaikan dengan gejala yang muncul. Pada psikosis, jika gejala motor menghalangi dosis minimalisasi atau penghentian beberapa obat, maka penambahan obat anti-psikotik atipikal harus dipertimbangkan dengan *clozapin* sebagai pilihan. Untuk depresi pada penyakit Parkinson, SSRI menjadi pilihan dan dapat dibantu dengan diberikan psikoterapi. Secara klasik, benzodiazepin masih menjadi pilihan dalam terapi kecemasan pada penyakit Parkinson dengan penambahan obat serotoninergik untuk terapi jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leroi I, Ahearn DJ, Andrews M, McDonald KR, Byrne EJ, Burns A. Behavioural disorders, disability and quality of life in Parkinson's disease. *Age and Ageing*. 2011;40:614-21.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:s368-76.

3. Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson Disease: Research Update and Clinical Management. *Southern Medical Journal*. 2012;105(12):650-6.
4. Uc EY, Tippin J, Chou KL, Erickson BA, Doerschug KC, Fletcher DMJ. Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *US Neurology*. 2011;7(2):113-9.
5. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2175-86.
6. Fenelon G. Psychosis in Parkinson's Disease: Phenomenology, Frequency, Risk Factors, and Current Understanding of Pathophysiologic Mechanisms. *CNS Spectr*. 2008;13(3):18-25.
7. Zahodne LB, Fernandes HH. A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2008;25(8):665-82.
8. Fernandes HH. Nonmotor Complications of Parkinson Disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(2):S14-S8.
9. Kano O, Ikeda K, Cridebring D, Takazawa T, Yoshii Y, Iwasaki Y. Neurobiology of Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *SAGE-Hindawi Access to Research Parkinson's Disease*. 2011;13:1-5.
10. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. 2012;2012:1-15.
11. Borek LL, Amick MM, Friedman JH. Non-Motor Aspects of Parkinson's Disease. *CNS Spectr*. 2006;11(7):541-54.
12. Pandya M, Kubu CS, Giroux ML. Parkinson disease: Not just a movement disorder. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008;75(12):856-64.
13. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, dkk. Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. *Movement Disorders*. 2010;25(7):838-45.