

TINJAUAN PUSTAKA

Komorbidity Psikiatri pada Pasien dengan Penyakit Parkinson

Nurhasanah¹

¹ Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email korespondensi: dr.nurhasanah@umsu.ac.id

Abstrak: Pendahuluan: Penyakit Parkinson (PD) adalah penyakit neurodegeneratif, meningkat lebih cepat dibanding gangguan neurologis lain. PD memiliki trias klasik gejala motorik dan gejala non-motorik, dimana gangguan psikiatri merupakan salah satu diantara gejala non-motorik. Isi: Kumpulan gangguan neuropsikiatri non-motorik mungkin sudah muncul sebelum diagnosis terdiagnosis dan sering kali muncul seiring dengan perkembangan penyakit. Gangguan psikiatri merupakan salah satu gejala non-motorik dapat menjadi gejala prodromal, tetapi juga dapat muncul atau berkembang di stadium akhir penyakit. Diskusi: Beberapa gangguan psikiatri yang dapat menyertai PD yaitu gangguan depresi, kecemasan, apatis, obsesif kompulsif, gangguan tidur, demensia serta gangguan psikosis. Gangguan ini berkontribusi signifikan terhadap kecacatan dan kualitas hidup yang buruk. Kesimpulan: Pentingnya pemahaman terhadap faktor risiko dan patofisiologi dari gangguan psikiatri ini ditekankan untuk meningkatkan pengelolaan yang holistik bagi pasien PD

Kata Kunci: Gangguan Psikiatri, Komorbidity, Penyakit Parkinson

PENDAHULUAN

Gangguan neurologis adalah salah satu sumber utama disabilitas di seluruh dunia, dan prevalensi penyakit Parkinson meningkat lebih cepat dibanding gangguan neurologis lainnya. Penyakit Parkinson (PD) adalah jenis parkinsonisme yang paling umum, ditandai dengan trias klasik gejala motorik, yaitu tremor, rigiditas, dan bradikinesia, dengan instabilitas postural yang sering muncul seiring perkembangan penyakit.¹ Namun, yang

menarik perhatian adalah gejala non-motorik yang seringkali muncul jauh sebelum gejala motorik utama terlihat.²

Gejala non-motorik PD dapat bervariasi mulai dari gangguan penciuman, disfungsi otonom, nyeri, kelelahan, gangguan tidur, hingga masalah kognitif dan psikiatrik seperti depresi atau kecemasan. Beberapa dari gejala ini dapat dimulai bertahun-tahun sebelum diagnosis PD resmi ditegakkan. Keberadaan gejala non-motorik ini juga memberikan tantangan

tambahan dalam manajemen penyakit, karena mereka tidak selalu respon terhadap terapi yang tersedia untuk gejala motorik. Gejala motorik PD cenderung memburuk seiring waktu. Selain itu, pasien sering mengalami komplikasi yang terkait dengan penggunaan obat seperti Levodopa dalam jangka panjang. Sementara itu, gejala non-motorik dapat berdampak signifikan terhadap kecacatan dan kualitas hidup, memperumit pengelolaan penyakit secara keseluruhan. Penanganan PD menjadi semakin menantang karena perlu mempertimbangkan baik gejala motorik maupun non-motorik serta evolusi alamiah penyakit tersebut. Pengembangan terapi yang lebih efektif untuk mengatasi berbagai aspek PD, termasuk gejala non-motorik, tetap menjadi fokus riset yang penting dalam upaya meningkatkan kualitas hidup bagi penderita PD.²

ISI

Penyakit Parkinson adalah gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan ciri-ciri utama berikut:

1. **Tremor saat istirahat:** tremor yang terjadi saat anggota tubuh dalam keadaan istirahat atau tidak sedang melakukan gerakan.
2. **Bradikinesia:** lambatnya gerakan atau kesulitan dalam memulai gerakan.
3. **Kekakuan (rigiditas):** kekakuan otot yang dapat terasa sebagai ketegangan atau

ketidakmampuan untuk menggerakkan anggota tubuh dengan leluasa.

4. **Ketidakstabilan postural:** kesulitan dalam mempertahankan keseimbangan dan postur tubuh yang tepat.

Selain gejala motorik ini, PD juga dapat menunjukkan berbagai gejala non-motorik yang meliputi gangguan penciuman, disfungsi otonom (seperti gangguan kontrol otot halus, pencernaan, dan tekanan darah), gangguan tidur, masalah kognitif (seperti gangguan memori dan kesulitan berpikir), serta gejala psikiatrik seperti depresi dan kecemasan.¹⁻⁴

Perkembangan PD dikaitkan dengan degenerasi atau kerusakan pada sel-sel saraf tertentu di otak, khususnya pada daerah yang mengatur gerakan. Meskipun belum ada obat yang dapat menyembuhkan PD, pengobatan saat ini bertujuan untuk mengurangi gejala, memperlambat progresivitas penyakit, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.⁵

DISKUSI

1. Gangguan Depresi, Kecemasan, dan Apatis

Depresi dan kecemasan sebagian besar tidak terdiagnosis dan tidak diobati pada pasien dengan PD. Beberapa penelitian menunjukkan perubahan awal pada sistem serotonergik yang dapat menjelaskan beban dini gejala depresi serta kecemasan. Ketika PD berkembang, perubahan kadar serotonin mungkin disebabkan oleh berkurangnya sintesis dan

peningkatan katabolisme atau kombinasi dari kedua proses tersebut. Selain itu, Levodopa dapat menurunkan sintesis serotonin dengan mengurangi aktivitas *triptofan hidroksilase* dan bersaing pada konversi melalui *dekarboksilase* asam amino aromatik. Disfungsi serotoninergik telah terbukti terlibat dalam gangguan *mood* pada PD, dan *korteks prefrontal*, *inti raphe*, dan *hipokampus* adalah lokasi utama yang terkena dampak. Dopamin dapat merusak fungsi neuron serotoninergik melalui modifikasi oksidatif protein oleh oksigen reaktif. Levodopa dapat diambil oleh neuron serotoninergik yang mengubahnya menjadi dopamin, berkontribusi terhadap stres oksidatif dan toksisitas yang diinduksi dopamin. Selain itu, konversi Levodopa menjadi dopamin dalam neuron serotoninergik mengakibatkan penipisan serotonin dengan bersaing untuk disimpan dalam vesikel serotoninergik. Selanjutnya, *Triptofan hidroksilase*, enzim pembatas laju produksi serotonin, dinaktivasi oleh kuinon dopamin. Kekurangan serotonin yang disebabkan oleh pemberian levodopa dapat menyebabkan disregulasi area otak yang penting untuk perilaku kognitif dan afektif seperti depresi dan apatis.⁵

Faktor risiko terjadinya depresi pada PD yaitu wanita, stadium lanjut dari PD, pasien dengan gangguan kognitif serta kerentanan genetik tertentu yaitu yang mengalami mutasi pada gen *LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2)*. Sedangkan faktor risiko terjadinya kecemasan

yaitu adanya gejala-gejala depresif, insomnia, disotonom, dan gangguan kognitif.⁶

Sikap apatis dilaporkan pada 40% pasien PD yaitu berupa menurunnya emosi, gairah, dan motivasi. Orang-orang ini memiliki gangguan kognitif, perkembangan penyakit, dan kecacatan yang lebih besar.⁷ Setelah diperkenalkannya obat dopaminergik, sikap apatis tampaknya berkurang untuk sementara. Meskipun demikian, setelah 5-10 tahun, frekuensi sikap apatis meningkat menjadi 60% dan 40%, masing-masing pada pasien PD dengan dan tanpa demensia. Bukti patofisiologis menunjukkan bahwa apatis pada PD terutama disebabkan oleh denervasi dopaminergik, mesolimbik dan mesokortikal.⁵

2. Gangguan Obsesif-Kompulsif

Penemuan mengenai peningkatan prevalensi gangguan obsesif-kompulsif (OCD) pada pasien geriatri, termasuk pasien dengan PD, menyoroti pentingnya pengelolaan komprehensif gejala non-motorik dalam PD.⁵ Peningkatan prevalensi OCD pada PD dapat disebabkan oleh kekhawatiran pasien terkait penurunan ingatannya. Kekhawatiran ini dapat menghasilkan pikiran-pikiran intrusif yang mengarah pada obsesi, seperti kebutuhan untuk terus memonitor ingatan mereka sendiri. Obsesi ini kemudian dapat menghasilkan respon maladaptif berupa kompulsi.⁶

Sirkuit pada PD diduga memiliki kemiripan dalam patofisiologi OCD. Hal ini diyakini bahwa tingginya insiden gejala obsesif-

kompulsif (OC) pada PD yang dilaporkan dalam beberapa penelitian disebabkan oleh keterlibatan sirkuit bersama. Secara klinis, OCD yang tidak terdiagnosis pada PD dapat memperburuk penderitaan yang sudah diderita oleh pasien PD.⁸

Pada pasien Parkinson, subtype klinis OCD yang paling banyak ditemukan ialah *hoarding* dan netralisasi. *Hoarding* bisa terjadi secara bersamaan atau sebagai gejala prodromal dari gangguan neurodegeneratif di kemudian hari yang menyebabkan gangguan kognitif. *Hoarding* dapat mewakili ekspresi penurunan kognitif terkait usia dengan defisit fungsi eksekutif premorbid, terutama memori visual dan eksekutif,⁹

OCD yang tidak terdiagnosis pada PD dapat memperburuk penderitaan yang sudah dialami oleh pasien. Gejala OCD yang tidak diatasi dengan baik dapat mengganggu kualitas hidup secara signifikan dan memperburuk respons terhadap pengobatan PD lainnya. Pentingnya mengidentifikasi dan mengelola gejala OCD pada pasien PD tidak boleh diabaikan. Pendekatan yang holistik dalam manajemen PD harus mencakup evaluasi terhadap gejala non-motorik seperti OCD untuk memastikan pasien menerima perawatan yang optimal dan meningkatkan kualitas hidup mereka secara keseluruhan.⁸⁻⁹

3. Gangguan Tidur

Gangguan tidur pada PD merupakan masalah yang kompleks dan signifikan yang

mempengaruhi banyak pasien. Beberapa aspek patofisiologi dan gejala terkait dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Neuropatologi PD dan struktur anatomi otak: Neuropatologi PD mempengaruhi struktur anatomi dan neurotransmitter pusat yang terlibat dalam modulasi siklus tidur fisiologis. Area otak yang terlibat termasuk *korteks prefrontal*, *talamus*, dan inti *raphe* yang mengandung sel-sel serotonergik, yang semuanya berperan penting dalam regulasi tidur.
- b. Patofisiologi gangguan tidur pada PD: Gangguan tidur pada PD disebabkan oleh gangguan kompleks dan terintegrasi dalam beberapa area otak dan neurotransmitter. Gangguan ini dapat mencakup tidur yang terfragmentasi (sering terbangun), tidur yang lebih dangkal, kesulitan dalam berbalik posisi, nokturia (sering buang air kecil pada malam hari), tremor nokturnal, dan depresi yang mempengaruhi kualitas tidur.
- c. Obat dopaminergik dan gangguan tidur: Penggunaan obat dopaminergik, seperti Levodopa, yang merupakan terapi utama untuk PD, dapat mempengaruhi siklus tidur. Obat ini dapat menyebabkan gangguan tidur REM (*Rapid Eye Movement*), dengan pasien mungkin memerankan mimpinya secara fisik (misalnya,

meronta atau menendang). Selain itu, kantuk berlebihan di siang hari adalah masalah umum yang dapat terkait dengan penggunaan obat dopaminergik.

- d. Gangguan tidur spesifik pada PD: Berbagai jenis gangguan tidur dapat terjadi pada PD, termasuk gangguan tidur REM, *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) yang ditandai dengan henti pernapasan, serta serangan tidur mendadak yang terjadi tanpa adanya rasa kantuk yang normal.
- e. Penanganan dan Manajemen: Manajemen gangguan tidur pada PD melibatkan pendekatan holistik. Ini meliputi penyesuaian terapi obat untuk mengurangi dampak negatif pada tidur, strategi non-farmakologis seperti perubahan gaya hidup, dan dalam beberapa kasus, terapi tidur spesifik yang diarahkan pada masalah tidur yang spesifik.¹⁰⁻¹¹

Pemahaman yang mendalam mengenai hubungan antara PD dan gangguan tidur penting untuk memastikan bahwa pasien menerima perawatan yang komprehensif dan terkoordinasi, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup mereka secara keseluruhan.¹²

4. Demensia dan Gangguan Kognitif

Demensia dan gangguan kognitif memang sering terjadi pada pasien dengan PD, baik

pada tahap awal maupun tahap lanjut dari penyakit tersebut. Gejala paling awal gangguan kognitif pada PD sering dimulai dengan masalah dalam fungsi eksekutif, seperti perencanaan dan pengorganisasian perilaku yang diarahkan pada tujuan tertentu. Selain itu, terdapat juga disfungsi visuospasial, gangguan bicara, dan gangguan memori.¹¹

Profil kognitif demensia pada PD dengan demensia (PD-D) adalah sindrom diseksekutif (ditandai dengan gangguan dalam perencanaan, pemikiran abstrak, fleksibilitas mental, dan sikap apatis) dengan gangguan perhatian dan fungsi visuo-spasial yang dini dan menonjol, gangguan memori episodik sedang dan fungsi bahasa inti yang relatif terpelihara.¹³

Secara patologis, PD-D ditandai dengan kombinasi degenerasi tipe *Lewy Body* (LB), dan hilangnya sel pada inti subkortikal. Degenerasi inti subkortikal menyebabkan berbagai kelainan neurokimia termasuk defisit kolinergik, dopaminergik, serotonergik, dan noradrenergik. Kehilangan sel kolinergik pada *nukleus basalis Meynert* (nbM) merupakan salah satu yang paling menonjol, dan ini lebih besar dibandingkan dengan yang terlihat pada demensia jenis lain seperti Alzheimer. Memahami profil kognitif dan patofisiologi PD-D penting untuk merancang strategi pengelolaan yang tepat. Ini meliputi penggunaan terapi farmakologis dan non-farmakologis yang dapat membantu memperlambat progresi gangguan kognitif serta meningkatkan kualitas hidup pasien.¹³

5. Psikosis

Psikosis pada penyakit Parkinson (PDP) merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi, dengan prevalensi bervariasi antara 13% hingga 60%, tergantung pada populasi dan kriteria diagnostik yang digunakan.

a. **Patofisiologi psikosis pada PD:**

Patofisiologi PDP masih belum sepenuhnya dipahami dengan jelas. Namun, penggunaan kronis obat dopaminergik, seperti Levodopa, sering dikaitkan dengan risiko peningkatan psikosis. Hipotesis yang diperdebatkan adalah bahwa penggunaan obat dopaminergik jangka panjang dapat menyebabkan hipersensitivitas reseptor dopamin mesolimbik. Hal ini mungkin berperan dalam munculnya gejala psikotik seperti halusinasi dan delusi.¹¹

b. **Pengelolaan psikosis pada PD:**

Pengelolaan psikosis pada PD melibatkan strategi yang berbeda tergantung pada seberapa parah dan mengganggu gejalanya. Terapi dopaminergik dapat disesuaikan atau dikurangi jika ditemukan bahwa obat tersebut memperburuk psikosis. Sebaliknya, antagonis reseptor dopamin seperti antipsikotik atipikal sering digunakan untuk mengobati psikosis pada PD, karena mereka dapat membantu mengurangi aktivitas dopamin berlebih di daerah otak yang terlibat.¹⁴

c. **Peran obat dopaminergik:** Meskipun banyak obat dopaminergik berhubungan dengan risiko psikosis, tidak semua pasien dengan PD yang menggunakan obat ini mengalami gejala tersebut. Ada variasi individual dalam respons terhadap pengobatan dopaminergik. Beberapa bukti menunjukkan bahwa infus levodopa dosis tinggi tidak selalu memicu halusinasi, dan penggunaan obat nondopaminergik seperti antikolinergik atau antagonis reseptor NMDA (*N-Methyl D Aspartate*) dapat memberikan opsi alternatif untuk mengelola gejala motorik dan non-motorik tanpa memperburuk psikosis.¹⁴

d. **Gangguan kontrol impuls dan sindrom lainnya:** Selain psikosis, pengobatan dopaminergik juga dikaitkan dengan gangguan kontrol impuls seperti punding (kebiasaan repetitif dan kompulsif) dan sindrom disregulasi dopamin. Ini mungkin terkait dengan desensitisasi, downregulasi, dan hipersensitivitas reseptor dopamin yang dapat mempengaruhi fungsi dopamin di luar sistem motorik.^{11,14}

Manajemen psikosis pada PD memerlukan pendekatan yang hati-hati dan seringkali memerlukan kerjasama antara ahli neurologi, psikiatri, dan tim perawatan kesehatan lainnya. Evaluasi dan penyesuaian terapi secara teratur sangat penting untuk memastikan bahwa manfaat terapi melebihi risiko yang terkait

dengan penggunaan obat dopaminergik dalam jangka panjang.¹⁴

KESIMPULAN

PD bukan hanya terbatas pada gangguan motorik seperti tremor, rigiditas, dan bradikinesia, tetapi juga melibatkan gejala non-motorik yang dapat muncul baik sebagai gejala prodromal atau dalam stadium akhir penyakit. Gejala non-motorik seperti gangguan tidur, depresi, kecemasan, apatis, dan gangguan psikiatri lainnya sering kali tidak terdiagnosis dengan baik karena sering kali pasien tidak secara spontan melaporkan keluhannya kepada dokter. Hal ini dapat menyulitkan pengobatan yang optimal jika tidak diidentifikasi dan ditangani secara tepat waktu. Identifikasi dan manajemen gejala non-motorik PD merupakan tantangan tersendiri dalam pengobatan PD, terutama ketika penyakit telah mencapai tahap lanjut. Pengelolaan yang baik dari gejala non-motorik dapat membantu meningkatkan kualitas hidup pasien dan memberikan dukungan yang lebih baik dalam pengobatan penyakit ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DAFTAR PUSTAKA

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(6):548–60.
2. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects. 1st ed. Brisbane, Australia: Codon Publication; 2018. p. 3–26.
3. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019;102(February):56–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.002>
4. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;**91**:795-808
5. Meloni M. , Puligheddu M. , Carta M. , Cannas A. , Figorilli M. , & Defazio G.. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in parkinson's disease: a preliminary finding. *European Journal of Neurology* 2020;27(5):779-786. <https://doi.org/10.1111/ene.14179>
6. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 133, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2017. 623–655 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.02>

- 4
7. Mele B, Merrikh D, Ismail Z, Goodarzi Z. Detecting Apathy in Individuals with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(4):653–64.
8. Liou Y, Bai YM, Mu-Hong C, Chih-Ming C, Tzeng-Ji C, Shih-Jen T. Obsessive-Compulsive Disorder and Risk of Parkinson Disease: A Nationwide Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine*. 2022; 84(9):p 1096-1102. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001120
9. Lo Monaco MR, Di Stasio E, Zuccalà G, Petracca M, Genovese D, Fusco D, et al. Prevalence of Obsessive-Compulsive Symptoms in Elderly Parkinson Disease Patients: A Case-Control Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(2):167–75.
10. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):121-128. doi:10.1038/s41386-019-0448-y
11. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;318–24.
12. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, de Almeida CMO, Fernandes RMF, et al. Chronic Insomnia in Patients With Parkinson Disease: Which Associated Factors Are Relevant? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020;33(1):22–7.
13. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;374:26-31. doi:10.1016/j.jns.2017.01.012
14. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6):365–76.