

Penyakit Parkinson: Tinjauan Terpadu Biomedis dan Kemajuan Terapi Terkini

Sari Mariyati Dewi Nataprawira^{1*}, Triyana Sari², Erick Sidarta³

¹⁻³Universitas Tarumanagara, Indonesia

Alamat: Jln. Letjen S. Parman, No. 1, Grogol, Jakarta Barat, Indonesia

Korespondensi penulis: sarid@fk.untar.ac.id*

Abstract. Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, which plays a crucial role in regulating movement. The hallmark pathology of PD is the formation of Lewy bodies, abnormal protein aggregates composed primarily of α -synuclein. The pathophysiological mechanisms of this disease are multifactorial, involving a complex interaction between genetic and environmental factors. Molecularly, several key mechanisms involved include mitochondrial dysfunction, oxidative stress, chronic neuroinflammation, and genetic mutations in the LRRK2, DJ-1, PINK1, and SNCA genes, which have been shown to influence susceptibility to PD. In addition to genetic factors, the risk of developing PD is also influenced by environmental exposures, including pesticides, heavy metals, and exposure to certain toxins that can accelerate neuronal damage. The clinical manifestations of PD are characterized by classic motor symptoms, namely resting tremor, bradykinesia, rigidity, and gait disturbances, which are often accompanied by non-motor symptoms such as sleep disturbances, depression, autonomic dysfunction, and cognitive decline. Diagnosis generally follows the UK Brain Bank clinical criteria, supported by neuroimaging techniques such as DaTSCAN and MRI, and the development of biomarkers based on α -synuclein detection to improve the accuracy of early diagnosis. The main treatment option currently is pharmacological therapy, particularly levodopa, often combined with dopamine agonists or MAO-B inhibitors to optimize symptom control. In advanced cases, surgery in the form of deep brain stimulation can provide significant improvement. Innovative therapies such as gene therapy, stem cell therapy, and the integration of wearable devices and artificial intelligence are being developed to improve symptom monitoring and personalize treatment. Current research focuses on the development of more sensitive diagnostic methods and neuroprotective therapies that can slow disease progression.

Keywords: biomolecular diagnostic, health, neurodegenerative, parkinson's disease, personalized therapy.

Abstrak. Penyakit Parkinson (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh degenerasi neuron dopaminergik di substantia nigra pars compacta, yang berperan penting dalam pengaturan gerakan. Patologi khas dari PD adalah pembentukan badan Lewy, agregat protein abnormal yang terutama terdiri dari α -synuclein. Mekanisme patofisiologi penyakit ini bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Secara molekuler, beberapa mekanisme utama yang berperan meliputi disfungsi mitokondria, stres oksidatif, neuroinflamasi kronis, serta mutasi genetik pada gen LRRK2, DJ-1, PINK1, dan SNCA yang terbukti memengaruhi kerentanan terhadap PD. Selain faktor genetik, risiko terjadinya PD juga dipengaruhi oleh paparan lingkungan, termasuk pestisida, logam berat, serta paparan toksin tertentu yang dapat mempercepat kerusakan neuron. Manifestasi klinis PD ditandai oleh gejala motorik klasik, yaitu tremor istirahat, bradikinesia, rigiditas, dan gangguan gaya berjalan, yang sering disertai gejala non-motorik seperti gangguan tidur, depresi, disfungsi otonom, dan penurunan fungsi kognitif. Diagnosis umumnya mengacu pada kriteria klinis UK Brain Bank, didukung oleh teknik neuroimaging seperti DaTSCAN dan MRI, serta pengembangan biomarker berbasis deteksi α -synuclein untuk meningkatkan akurasi diagnosis dini. Pilihan terapi utama saat ini adalah terapi farmakologis, khususnya levodopa, yang sering dikombinasikan dengan agonis dopamin atau inhibitor MAO-B untuk mengoptimalkan kontrol gejala. Pada kasus lanjut, pembedahan berupa stimulasi otak dalam (deep brain stimulation) dapat memberikan perbaikan signifikan. Terapi inovatif seperti terapi gen, sel punca, serta integrasi wearable device dan kecerdasan buatan mulai dikembangkan untuk meningkatkan pemantauan gejala dan personalisasi pengobatan. Penelitian terkini berfokus pada pengembangan metode diagnostik yang lebih sensitif dan terapi neuroprotektif yang mampu memperlambat progresivitas penyakit.

Kata kunci: diagnostik biomolekuler, kesehatan, neurodegeneratif, penyakit parkinson, terapi personal.

1. LATAR BELAKANG

Parkinson's Disease (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang secara signifikan memengaruhi sistem saraf, terutama sistem motorik, dan non-motorik. Penyakit ini ditandai dengan degenerasi neuron penghasil dopamin di substantia nigra, bagian otak yang berperan penting dalam mengatur gerakan. Akibat penurunan kadar dopamin, pasien PD mengalami gejala motorik dan non-motorik. Gejala motorik seperti tremor, bradikinesia (gerakan lambat), kekakuan otot, dan ketidakstabilan postural. Gejala non-motorik dapat muncul seperti gangguan kognitif, depresi, gangguan tidur, dan disfungsi otonom. Oleh karena itu, PD menjadi isu kesehatan global yang memerlukan perhatian serius, terutama karena prevalensinya yang tinggi dan mempengaruhi sekitar 1% dari populasi dunia berusia di atas 60 tahun. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan pertumbuhan populasi lanjut usia di seluruh dunia.^{1,2}

Pentingnya mempelajari aspek biomedikal PD, seperti patofisiologi, faktor genetik, metode diagnostik, dan strategi pengobatan, tidak dapat diabaikan. Tidak hanya untuk meningkatkan kesadaran dan pemahaman tentang penyakit ini, tetapi juga mendorong pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif. Pemahaman tenaga kesehatan yang lebih baik, dapat memberikan perawatan yang lebih personal dan terarah, sehingga meningkatkan hasil pengobatan pasien, memperpanjang kemandirian fungsional, dan meningkatkan kesejahteraan. Edukasi masyarakat tentang PD juga penting untuk mengurangi stigma dan mendukung pasien serta keluarga mereka dalam menghadapi tantangan yang ditimbulkan oleh penyakit ini.

2. METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan suatu tinjauan sistematik naratif terhadap literatur ilmiah. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi artikel ilmiah terkait patofisiologi, faktor genetik dan lingkungan, diagnosis, serta terapi PD, diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015–2025), berbahasa Inggris atau Indonesia. Basis data yang digunakan adalah PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah *Parkinson's disease*, *pathophysiology*, *diagnosis*, *genetics*, *environmental risk*, *treatment*, *gene therapy*, *α-synuclein*, *biomarker*. Proses seleksi artikel ini dilakukan oleh tiga penulis secara independen dengan melakukan peninjauan abstrak dan teks penuh untuk seleksi artikel berdasarkan relevansi dan kualitas. Selain berfokus pada patofisiologi, faktor genetik, lingkungan, manifestasi klinis, pendekatan diagnostik, serta modalitas pengobatan PD, tinjauan pada

penelitian ini juga difokuskan pada integrasi kemajuan terkini dan identifikasi penelitian masa depan, dengan mengacu pada berbagai studi yang dikutip dalam dokumen asli.

3. HASIL

1. Patofisiologi Penyakit Parkinson

Parkinson's Disease merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh kematian neuron dopaminergik di substantia nigra pars *compacta* (SNpc), sebuah wilayah pada otak tengah yang berperan dalam pengaturan gerakan motorik. Patofisiologi PD melibatkan serangkaian proses kompleks yang saling berinteraksi, termasuk degenerasi neuron dopaminergik, pembentukan badan Lewy, neuroinflamasi, dan disfungsi mitokondria. Proses-proses ini tidak hanya menyebabkan gangguan motorik yang khas, seperti tremor, bradikinesia, kekakuan otot, dan ketidakstabilan postural, tetapi juga berkontribusi pada gejala non-motorik, seperti gangguan kognitif, depresi, dan disfungsi otonom.

a) Degenerasi Neuron Dopamergik

Hilangnya neuron dopaminergik di SNpc, menyebabkan penurunan signifikan kadar dopamin dalam jalur nigrostriatal. Dopamin adalah neurotransmitter esensial yang memfasilitasi komunikasi antar neuron di ganglia basal, khususnya pada jalur nigrostriatal, yang mengatur koordinasi dan kelancaran gerakan motorik. Kekurangan dopamin mengganggu keseimbangan antara jalur langsung dan tidak langsung di ganglia basal, menyebabkan disregulasi aktivitas motorik. Akibatnya, pasien mengalami gejala motorik seperti bradikinesia, tremor saat istirahat, kekakuan otot, dan gangguan keseimbangan.

b) Pembentukan Badan Lewy

Badan Lewy merupakan agregasi abnormal protein α -synuclein yang terakumulasi di dalam sitoplasma neuron, terutama di SNpc dan wilayah otak lainnya seperti korteks dan sistem limbik. α -synuclein yang salah lipat (misfolded) membentuk fibril yang mengganggu fungsi seluler, termasuk transportasi intraseluler, pengelolaan protein, dan fungsi sinaptik. Badan Lewy tidak hanya menjadi ciri patologis utama PD, tetapi juga diyakini berperan dalam mempercepat kematian sel neuron dengan mengganggu homeostasis seluler. Penyebaran agregasi α -synuclein ke berbagai wilayah otak, berkorelasi dengan progresi gejala motorik dan non-motorik, termasuk gangguan kognitif.

c) Neuroinflamasi

Aktivasi mikroglia, sel imun bawaan pada sistem saraf pusat, memicu respons inflamasi di otak atau yang disebut dengan neuroinflamasi. Mikroglia yang teraktivasi melepaskan sitokin pro-inflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interleukin-1 beta* (IL-1 β). Molekul-molekul ini menciptakan lingkungan toksik yang memperburuk kerusakan neuron dopaminergik. Proses inflamasi ini bersifat self-sustaining, di mana kerusakan neuron lebih lanjut merangsang aktivasi mikroglia, yang dapat mempercepat neurodegenerasi.

d) Disfungsi Mitokondria

Neuron dopaminergik sangat rentan terhadap disfungsi mitokondria, terutama pada kompleks I rantai transpor elektron. Gangguan ini menyebabkan penurunan produksi adenosin trifosfat (ATP), yang penting untuk kelangsungan hidup sel, serta peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Stres oksidatif yang dihasilkan merusak komponen seluler, termasuk protein, lipid, dan DNA, yang mempercepat kematian neuron. Selain itu, dopamin itu sendiri dapat menghasilkan metabolit oksidatif yang toksik, seperti dopamin kuinon, yang memperburuk kerusakan seluler. Faktor lingkungan, seperti paparan toksin (MPTP, rotenon), juga dapat menghambat fungsi mitokondria dan memperburuk patofisiologi PD.

e) Gangguan Non-Motorik

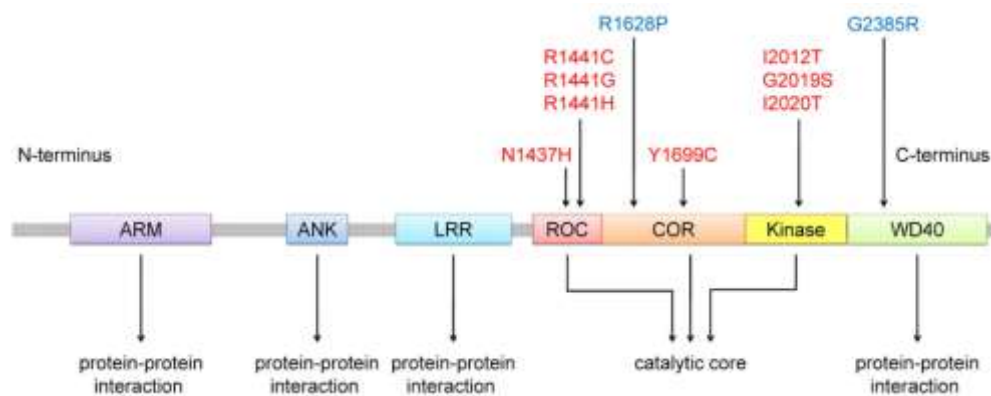
Selain jalur nigrostriatal, PD juga memengaruhi sistem neurotransmitter lain, termasuk asetilkolin, serotonin, serta norepinefrin, yang berkontribusi pada gejala non-motorik seperti gangguan kognitif, depresi, gangguan tidur dan disfungsi otonom. Patologi PD dimulai dari wilayah perifer, seperti medula oblongata dan bulbus olfaktorius, kemudian menyebar ke SNpc serta wilayah kortikal. Penyebaran ini menjelaskan mengapa gejala non-motorik sering muncul pada tahap awal, bahkan sebelum gejala motorik muncul.

f) Faktor Genetik dan Lingkungan

Faktor genetik dan faktor lingkungan juga berperan dalam patofisiologis PD bahkan interaksi kedua faktor tersebut meningkatkan resiko PD. Faktor genetik seperti mutasi pada gen *Leucine-Rich Repeat Kinase 2* (LRRK2)²⁶, DJ-1 (PARK7)²⁷, *PTEN-Induce Kinase 1* (PINK1)²⁸ dan *α -synuclein* (SNCA)²⁹, sedangkan faktor lingkungan seperti paparan pestisida³⁰, herbisida³¹, logam berat³² dan cedera otak³³.

➤ *Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)*

Mutasi pada gen LRRK2 (*Leucine-Rich Repeat Kinase 2*) merupakan salah satu penyebab genetik utama PD, baik pada kasus familial (keturunan) maupun sporadik (non-keturunan). Gen ini terletak pada kromosom 12q12 (Gambar 1) dan mengodekan protein kinase multifungsi yang dikenal sebagai dardarin. Protein ini berperan penting dalam berbagai proses seluler, termasuk pensinyalan sel, autofagi, pengelolaan dinamika sitoskeleton, dan regulasi vesikel sinaptik, yang semuanya penting untuk menjaga fungsi normal neuron. Gen LRRK2 diekspresikan secara luas di berbagai jaringan tubuh, termasuk otak, ginjal, serta paru-paru, dengan ekspresi yang signifikan pada neuron dopaminergik di SNpc. Mutasi pada gen LRRK2 menyebabkan disregulasi aktivitas kinase, yang memicu serangkaian proses patologis, seperti akumulasi protein α -synuclein, peningkatan stres oksidatif, dan neuroinflamasi.^{26,34}



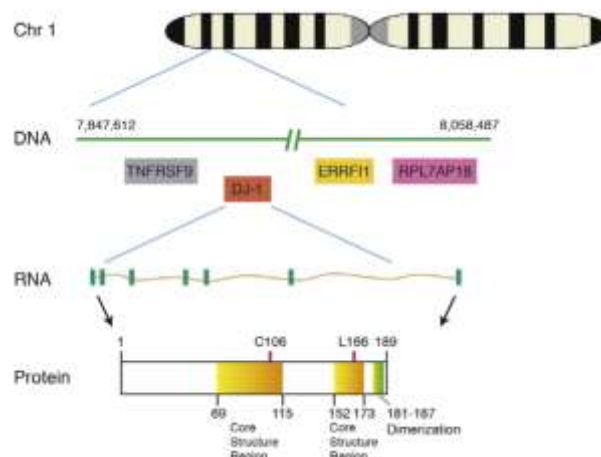
Gambar 1. Struktur gen LRRK2³⁵

Beberapa mutasi pada gen LRRK2 telah diidentifikasi sebagai faktor risiko utama PD. Mutasi tersebut memiliki distribusi geografis dan dampak fungsional yang berbeda. Mutasi G2019S adalah yang paling umum dan sering ditemukan meningkatkan aktivitas kinase LRRK2 dua hingga tiga kali lipat. Mutasi ini mempercepat proses neurodegeneratif melalui peningkatan fosforilasi protein target yang abnormal. Mutasi lain, seperti R1441C, R1441G, dan R1441H, terjadi pada domain ROC (*Ras of Complex proteins*) dari protein LRRK2. Mutasi ini mengganggu aktivitas GTPase, yang berperan dalam pengaturan pensinyalan seluler, sehingga menyebabkan gangguan pada homeostasis sel dan meningkatkan kerentanan terhadap kerusakan neuron. Selain itu, mutasi Y1699C pada domain COR (*C-terminal of ROC*) juga berkontribusi pada disregulasi fungsi protein LRRK2, mempengaruhi interaksi antar-domain dalam protein dan memperburuk proses patologis. Mutasi lain seperti

I2020T juga meningkatkan aktivitas kinase, meskipun dampaknya mungkin kurang dominan dibandingkan G2019S.^{36,37}

➤ DJ-1 (PARK7)

Gen PARK7 yang terletak pada kromosom 1p36, mengodekan protein DJ-1 (Gambar 2), sebuah protein kecil dengan berat molekul sekitar 20 kDa yang diekspresikan secara luas di berbagai jaringan tubuh, termasuk otak, jantung, hati, pankreas, dan otot rangka. Protein DJ-1 memiliki peran multifungsi yang esensial dalam menjaga homeostasis seluler, terutama dalam melindungi neuron dari kerusakan akibat stres oksidatif dan disfungsi mitokondria, mengatur pengelolaan protein serta ekspresi gen pelindung. Sebagai antioksidan, DJ-1 menetralkan ROS dengan mengubah konformasinya sebagai respons terhadap stres oksidatif, sehingga mencegah kerusakan oksidatif pada komponen seluler. Selain itu, DJ-1 berinteraksi langsung dengan mitokondria untuk mendukung fungsi kompleks I rantai transpor elektron, yang penting untuk produksi energi sel, serta memfasilitasi mitofagi untuk mencegah akumulasi organel yang disfungsi. Protein DJ-1 juga bertindak sebagai ko-faktor transkripsi, mengatur ekspresi gen pelindung melalui jalur seperti *Nrf2*, yang menginduksi produksi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase dan katalase. Pada pengelolaan protein, DJ-1 berperan dalam jalur ubiquitin-proteasom dan autofagi, membantu mendegradasi protein yang rusak atau salah lipat, termasuk *α-synuclein*.^{38,39}



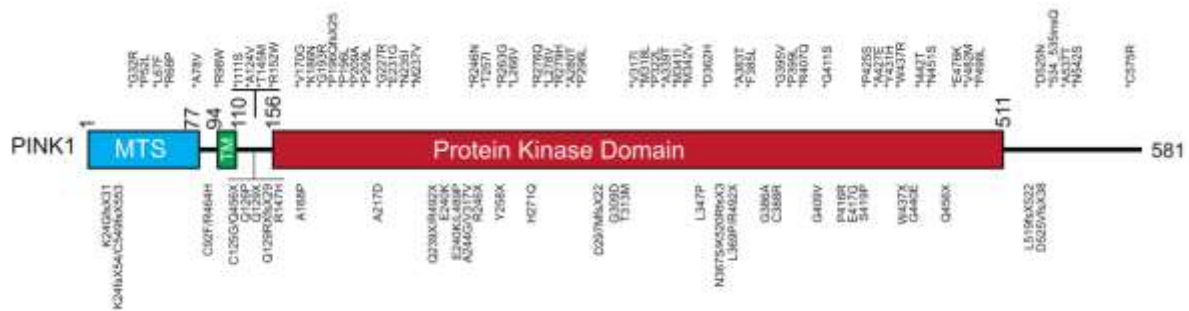
Gambar 2. Informasi genomik gen DJ-1⁴⁰

Mutasi pada gen PARK7, meskipun jarang dan hanya menyumbang sebagian kecil (sekitar 1-2%) dari kasus PD, baik familial maupun sporadik, memiliki dampak signifikan karena menyebabkan hilangnya fungsi protektif DJ-1. Mutasi ini meningkatkan kerentanan neuron dopaminergik terhadap stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan akumulasi protein toksik. Salah satu mutasi yang paling dipelajari

adalah L166P, sebuah mutasi yang menggantikan leusin dengan prolin pada posisi 166. Mutasi ini menyebabkan protein DJ-1 menjadi tidak stabil, mengalami salah lipat, dan kehilangan fungsi antioksidan serta kemampuan interaksi dengan protein lain. Delesi ekson, baik sebagian maupun seluruh ekson gen, juga sering dilaporkan menghasilkan protein DJ-1 yang disfungsi atau bahkan tidak diproduksi sama sekali. Mutasi lainnya, seperti M26I, A104T, dan E64D, mengurangi aktivitas antioksidan DJ-1 atau mengganggu kemampuannya untuk berinteraksi dengan mitokondria atau protein lain, meskipun dampaknya mungkin lebih ringan dibandingkan L166P. Selain itu, mutasi langka seperti deleksi besar pada wilayah gen atau mutasi pada daerah pengatur ekspresi gen juga dapat mengganggu produksi atau fungsi DJ-1, meskipun kasus ini lebih jarang ditemukan.^{27,41-43}

➤ ***PTEN-Induce Kinase 1 (PINK1)***

Gen PINK1 (*PTEN-induced kinase 1*), yang terletak pada kromosom 1p36 (Gambar 3), mengodekan protein kinase yang berlokasi di membran mitokondria, serta memainkan peran sentral dalam menjaga kesehatan mitokondria dan melindungi neuron. Protein PINK1 memiliki fungsi krusial dalam beberapa proses seluler yang esensial untuk kelangsungan hidup neuron. Salah satu peran utamanya adalah dalam mitofagi, yang dilakukan melalui interaksi sinergis dengan protein Parkin, yang dikodekan oleh gen PARK2. PINK1 bertindak sebagai sensor kerusakan mitokondria, mendeteksi gangguan seperti depolarisasi membran mitokondria, dan kemudian memulai proses ubiquitinasi bersama Parkin. Proses ini penting untuk mencegah akumulasi disfungsi mitokondria yang dapat menghasilkan ROS berlebih. Selain itu, PINK1 mendukung integritas mitokondria dengan memelihara fungsi kompleks I rantai transpor elektron, sehingga mengurangi produksi ROS dan stres oksidatif yang dapat memicu kematian neuron. PINK1 juga berperan dalam pensinyalan seluler, mengatur jalur yang melindungi neuron dopaminergik dari stres seluler, seperti jalur yang terkait dengan respons terhadap kerusakan DNA atau stres lingkungan, sehingga memperkuat ketahanan neuron terhadap kondisi patologis.^{28,44}



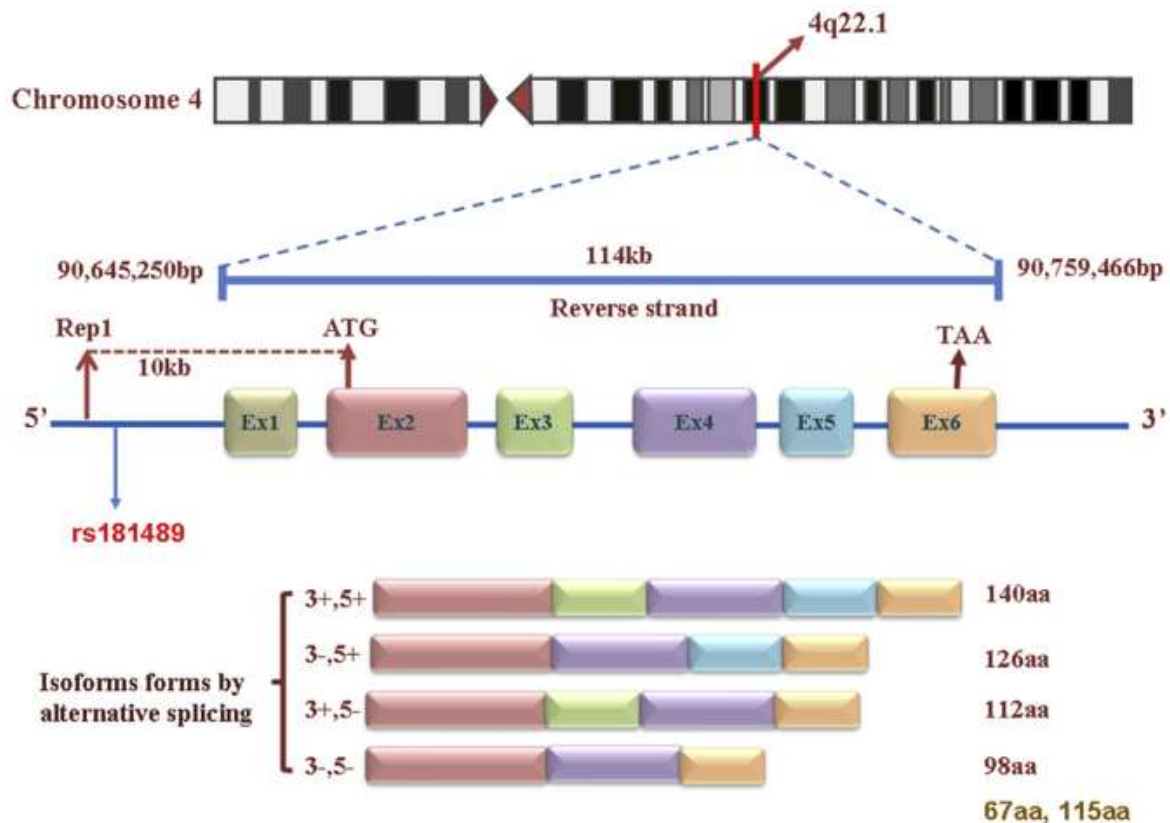
Gambar 3. Struktur gen PINK1²⁸

Mutasi pada gen PINK1, meskipun relatif jarang dan hanya menyumbang sekitar 1-8% dari kasus PD familial serta merupakan sebagian kecil kasus sporadik, memiliki dampak signifikan karena menyebabkan disfungsi mitokondria, peningkatan stres oksidatif, dan gangguan dalam pengelolaan protein. Mutasi Q456X, adalah salah satu mutasi yang umum ditemukan, yang menyebabkan penghentian sintesis protein, menghasilkan protein PINK1 yang terpotong dan disfungsional. Hal ini menyebabkan kegagalan dalam mendeteksi kerusakan mitokondria atau gagal berinteraksi dengan Parkin untuk mitofagi. Mutasi serupa pada W437X, juga menyebabkan penghentian sintesis protein, menghasilkan protein yang tidak mampu menjalankan fungsi kinase atau berpartisipasi dalam jalur pelindung mitokondria. Mutasi seperti G309D dan L347P, mengurangi aktivitas kinase PINK1, mengganggu kemampuannya untuk memfosforilasi target protein seperti Parkin atau ubiquitin, yang penting untuk memulai mitofagi, sehingga menyebabkan akumulasi mitokondria yang rusak dan peningkatan stres oksidatif. Selain itu, mutasi seperti delesi atau insersi segmen DNA pada gen PINK1 dapat mengganggu ekspresi atau struktur protein, menghasilkan PINK1 yang tidak aktif atau berkurang fungsinya, yang memperburuk kerusakan seluler. Kehilangan fungsi PINK1 akibat mutasi ini tidak hanya merusak mekanisme mitofagi, tetapi juga meningkatkan kerentanan neuron terhadap faktor lingkungan, seperti paparan toksin (rotenon atau MPTP), yang dapat memperburuk stres oksidatif dan disfungsi mitokondria.⁴⁵⁻⁴⁷

➤ **Alpha-Synuclein (SNCA)**

Gen SNCA, yang terletak pada kromosom 4q22.1 (Gambar 4), mengodekan protein *α-synuclein*, sebuah protein kecil dengan berat molekul sekitar 14 kDa yang diekspresikan secara melimpah di neuron. Protein *α-synuclein* memainkan peran penting dalam menjaga fungsi sinaptik dan homeostasis seluler neuron. Salah satu fungsi utamanya adalah regulasi pelepasan neurotransmitter. Protein *α-synuclein* berperan dalam mengatur pelepasan vesikel sinaptik pada proses komunikasi antar

neuron serta memastikan transmisi sinyal yang efisien dalam sistem saraf. Selain itu, *α-synuclein* berkontribusi pada plastisitas sinaptik, membantu menjaga struktur dan fungsi saraf, yang penting untuk pembelajaran, memori, dan adaptasi sinaptik terhadap perubahan lingkungan seluler. Protein ini juga berinteraksi dengan membran lipid, terutama pada vesikel sinaptik, untuk mendukung fungsi seluler seperti pengemasan neurotransmitter dan stabilitas membran serta memfasilitasi dinamika sinaptik yang sehat.^{29,48}



Gambar 4. Informasi genomik gen SNCA⁴⁹

Mutasi pada gen SNCA, meskipun jarang dan hanya menyumbang sekitar 1-2% dari kasus PD familial dan sporadik, memiliki dampak signifikan karena menyebabkan salah lipat protein *α-synuclein* atau peningkatan ekspresinya, yang memicu agregasi protein menjadi badan Lewy yang terdiri dari gumpalan *α-synuclein* yang tidak larut di dalam neuron. Mutasi A53T pertama diidentifikasi pada keluarga keturunan Italia dan Yunani. Mutasi ini menggantikan alanin dengan treonin pada posisi 53, sehingga cenderung meningkatkan *α-synuclein* untuk membentuk agregat fibrilar yang toksik, merusak neuron melalui mekanisme seperti stres oksidatif dan gangguan fungsi sinaptik. Mutasi lainnya, seperti A30P (mengganti alanin dengan prolin pada posisi 30) dan E46K (mengganti asam glutamat dengan lisin pada posisi 46), juga meningkatkan agregasi *α-synuclein*, meskipun dengan mekanisme yang

sedikit berbeda, seperti mengubah interaksi protein dengan membran lipid atau meningkatkan toksisitas oligomer. Mutasi seperti H50Q dan G51D, juga telah diidentifikasi dan berkontribusi pada agregasi protein yang serupa, mempercepat proses neurodegeneratif. Duplikasi atau triplikasi gen SNCA menyebabkan peningkatan jumlah salinan gen, yang menghasilkan ekspresi berlebih *α-synuclein*. Kondisi ini meningkatkan risiko PD dengan cara *dosis-dependen*. Triplikasi gen sering kali berhubungan dengan fenotip yang lebih parah dan onset yang lebih dini dibandingkan duplikasi. Mutasi non-koding, seperti variasi pada wilayah pengatur gen SNCA pada promotor atau wilayah 3'*untranslated region*, juga dapat meningkatkan ekspresi *α-synuclein* tanpa mengubah struktur protein, sehingga memperburuk akumulasi protein dan risiko PD.

➤ **Pestisida dan Herbisida**

Paparan senyawa kimia seperti paraquat (PQ) dan rotenon, yang umum digunakan pada pestisida dan herbisida, telah terbukti meningkatkan risiko PD. Paraquat merupakan herbisida non-selektif (*N,N*-dimethyl-4,4-bipyridinium dichloride), yang banyak digunakan untuk mengendalikan gulma, meskipun sangat toksik dan memiliki struktur mirip dengan MPP⁺, suatu metabolit neurotoksik MPTP yang menyebabkan PD. Paraquat dapat menembus *blood-brain barrier* (BBB) melalui *neutral amino acid transporter*, masuk ke neuron dopaminergik melalui transporter dopamin, dan memicu siklus redoks yang menghasilkan ROS serta meningkatkan stres oksidatif. Selain itu, PQ menghambat kompleks I pada rantai transpor elektron mitokondria, mengganggu produksi ATP, meningkatkan ROS, dan menyebabkan salah lipat serta akumulasi *α-synuclein*. Paraquat juga mengaktifkan mikroglia, memicu neuroinflamasi melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang mempercepat degenerasi neuron. Di sisi lain, rotenon, senyawa isoflavonoid lipofilik yang diekstrak dari tanaman dan digunakan sebagai pestisida serta insektisida, juga meningkatkan risiko PD dengan menghambat kompleks I mitokondria, memicu stres oksidatif, dan meningkatkan ROS. Rotenon juga menyebabkan agregasi *α-synuclein*, mengganggu jalur degradasi protein seperti *ubiquitin-proteasome* dan *autophagy-lysosome*, serta menginduksi neuroinflamasi melalui aktivasi mikroglia.

➤ Logam Berat

Paparan logam berat, seperti mangan (Mn), timbal (Pb), merkuri (Hg), dan tembaga (Cu), dapat meningkatkan risiko penyakit PD. Logam berat seperti mangan, dapat menembus BBB melalui mekanisme seperti transporter divalen logam (DMT1) atau difusi pasif. Mangan menginduksi stres oksidatif dengan menghasilkan ROS melalui reaksi Fenton dan dapat mengganggu fungsi mitokondria dengan menghambat kompleks I dan II pada rantai transpor elektron. Paparan mangan kronis meningkatkan salah lipat dan agregasi protein *α -synuclein* yang memperburuk pembentukan badan Lewy, serta mengaktifkan mikroglia untuk sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-1 β) sehingga menyebabkan neuroinflamasi. Timbal mengganggu homeostasis kalsium intraseluler, menyebabkan disfungsi mitokondria dan meningkatkan stres oksidatif. Paparan timbal kronis dapat menginduksi akumulasi *α -synuclein* dan mengganggu jalur degradasi protein seperti sistem *ubiquitin-proteasome*. Timbal juga dapat mengganggu neurotransmisi dopaminergik dengan menghambat pelepasan dopamin. Merkuri memiliki efek neurotoksik yang signifikan. Merkuri, terutama dalam bentuk metilmerkuri, mudah menembus BBB dan berakumulasi di neuron. Merkuri juga menghasilkan ROS melalui pengikatan gugus sulfhidril pada protein, menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan mitokondria. Paparan merkuri meningkatkan ekspresi *α -synuclein* dan menginduksi disfungsi *autophagy-lysosome*, yang memperburuk akumulasi protein toksik. Merkuri memicu neuroinflamasi dengan mengaktifkan mikroglia dan pelepasan mediator inflamasi, yang mempercepat kematian neuron. Tembaga pada konsentrasi tinggi, dapat meningkatkan stres oksidatif melalui pembentukan ROS dan mengganggu fungsi mitokondria. Tembaga juga berinteraksi dengan *α -synuclein*, mempromosikan agregasi protein ini dan pembentukan badan Lewy. Selain itu, tembaga dapat menginduksi disfungsi dopaminergik dengan mengganggu sintesis dan pelepasan dopamin, serta memperburuk gejala PD.

➤ Cedera Otak

Cedera otak, baik akibat trauma kepala (*traumatic brain injury*/TBI) maupun cedera non-traumatik seperti stroke atau hipoksia, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko PD. Cedera otak sering terjadi akibat kecelakaan lalu lintas, kecelakaan kerja, atau kondisi medis seperti stroke. Cedera otak traumatik (TBI), seperti yang terjadi akibat benturan kepala dalam kecelakaan dapat memicu kaskade patofisiologis yang meningkatkan risiko PD. *Traumatic brain injury* menyebabkan kerusakan aksonal,

BBB, dan pelepasan mediator inflamasi yang memicu aktivasi mikroglia dan astrosit. Neuroinflamasi ini menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang memperburuk kerusakan neuron. Selain itu, TBI juga meningkatkan stres oksidatif melalui produksi ROS serta memicu salah lipat dan agregasi α -synuclein, akibat gangguan pada jalur degradasi protein seperti *ubiquitin-proteasome* dan *autophagy-lysosome*. Cedera otak non-traumatik, seperti stroke iskemik atau hemoragik yang terjadi akibat hipertensi dan diabetes. Stroke menyebabkan hipoksia lokal di otak, yang mengganggu fungsi mitokondria dan meningkatkan produksi ROS. Gangguan mitokondria, terutama pada kompleks I rantai transpor elektron, mengurangi produksi ATP dan memperburuk stres oksidatif. Stroke juga memicu neuroinflamasi kronis melalui aktivasi mikroglia, yang mempercepat degenerasi neuron dan meningkatkan akumulasi α -synuclein. Kerusakan BBB paska stroke juga memungkinkan masuknya toksin lingkungan atau mediator inflamasi ke dalam otak sehingga memperburuk proses neurodegeneratif. Cedera otak juga dapat memengaruhi jalur dopaminergik secara langsung. Trauma atau hipoksia dapat mengganggu sintesis, pelepasan, atau pengambilan kembali dopamin, yang menyebabkan gangguan motorik seperti tremor, rigiditas, dan bradikinesia. Selain itu, cedera otak dapat mempercepat penuaan otak, meningkatkan kerentanan terhadap neurodegenerasi.

Interaksi faktor genetik dan lingkungan dapat meningkatkan resiko PD menjadi lebih tinggi. Individu yang memiliki mutasi genetik pada gen LRRK2, SNCA, PINK1, DJ-1 akan lebih beresiko terkena PD apabila terpapar juga dengan faktor-faktor lingkungan seperti paparan pestisida (PQ dan *rotenone*), paparan logam berat, dan cedera otak.

2. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada Parkinson terbagi menjadi gejala motorik dan non-motorik (Tabel 1). Gejala motorik berupa bradikinesia merupakan ciri utama PD. Pasien sering nampak kesulitan saat memulai gerakan (akinesia) seperti pada saat berjalan, atau melakukan gerakan berulang. Gejala ini sering disertai dengan ekspresi wajah menyerupai topeng (*hypomimia*) atau langkah pendek saat berjalan ("*shuffling gait*").⁴ Resting tremor adalah gejala awal yang sering terjadi pada sekitar 70% pasien PD, dengan frekuensi 4-6 Hz dan biasanya unilateral. Tremor ini sering terlihat pada tangan atau lengan dalam bentuk gerakan "*pill-rolling*" (seperti menggulung pil antara jari) yang memburuk saat istirahat atau stres dan berkurang saat gerakan aktif atau tidur.⁵⁹ Rigiditas tipe "*cogwheel*" adalah karakteristik PD.⁵ Pada tahap lanjutan

pasien akan mengalami gangguan keseimbangan postural (postur bungkuk/ *camptocormia*) sehingga meningkatkan risiko jatuh.

Gejala non motorik, seperti gangguan kognitif muncul pada 20-30% pasien PD dengan tingkat yang bervariasi mulai dari yang ringan (*Parkinson's disease mild cognitive impairment*/PD-MCI) hingga demensia penyakit Parkinson (*Parkinson's disease dementia*/PDD). Gangguan kognitif ini berhubungan dengan disfungsi dopaminergik di korteks prefrontal dan jalur kortiko-striatal, serta penyebaran patologi α -synuclein ke korteks frontal, temporal, dan parietal. Penurunan neurotransmitter lain seperti asetilkolin (akibat degenerasi nukleus basalis Meynert) dan noradrenalin juga berkontribusi dalam terjadinya gangguan kognitif.⁶⁰ Depresi dapat terjadi pada 50% pasien PD dengan gejala mulai dari merasa kesedihan yang berkepanjangan, kehilangan minat, perasaan tidak berharga bahkan sampai ideasi bunuh diri. Disfungsi dopaminergik di sistem limbik, penurunan serotonin dan noradrenalin di korteks prefrontal dan amigdala, serta neuroinflamasi akibat aktivasi mikroglia kemungkinan berhubungan dengan kejadian depresi. Disfungsi dopaminergik di jalur nigrostriatal serta degenerasi struktur pada *locus coeruleus* dan *pedunculopontine nucleus* menyebabkan gangguan tidur pada 40% pasien PD. Penyebaran α -synuclein ke batang otak berkontribusi pada gangguan tidur ini, sedangkan stres oksidatif dan neuroinflamasi memperburuk disfungsi ini.⁶² Disfungsi gastrointestinal seperti konstipasi, disfagia, refluks gastroesofageal (GERD), dan gangguan pengosongan lambung (gastroparesis) ditemukan pada hampir 70% pasien dan sering muncul 10-20 tahun sebelum terjadinya gejala motorik. Disfungsi gastrointestinal ini berhubungan dengan deposisi α -synuclein di sistem saraf enterik (ENS) dan ganglia otonom, seperti nukleus dorsalis vagus yang mengatur motilitas usus. Penurunan dopamin di ENS dan disfungsi otonom juga menyebabkan perlambatan motilitas gastrointestinal.⁶³

Tabel 1. Gejala Motorik dan Non-Motorik PD

Gejala motorik	Gejala non-motorik
• Bradikinesia • <i>Resting tremor</i> • Rigiditas otot • Gangguan keseimbangan postural	• Gangguan kognitif • Depresi • Gangguan tidur • Disfungsi gastrointestinal

3. Pendekatan Diagnostik

Berdasarkan UK *Parkinson's Disease Society Brain Bank*, diagnosis *Parkinson's disease* dilakukan menggunakan 3 langkah yang dikembangkan pada tahun 1988. Langkah tersebut terdiri dari:

- (1) Diagnosis sindrom parkinson, yang meliputi *bradykinesia* dan minimal satu dari gejala berikut: rigiditas muskulus, resting tremor, instabilitas postural yang tidak disebabkan gangguan penglihatan, vestibuler, disfungsi serebral atau propioseptif.¹⁶

(2) Kriteria eksklusi untuk PD, yaitu:

- a. Riwayat stroke berulang terutama yang memengaruhi ganglia basal atau jalur nigrostriatal dan secara progresif menyebabkan Gambaran parkinsonisme vaskular sesuai dengan episode stroke. Berbeda dengan PD idiopatik, yang memiliki progresi lambat dan kontinu, parkinsonisme vaskular menunjukkan gejala yang memburuk secara tiba-tiba pada setiap stroke. Gejala seperti tremor mungkin kurang menonjol, dan gangguan keseimbangan atau gaya berjalan (*lower body parkinsonism*) lebih sering terlihat.
- b. Riwayat cedera kepala berulang seperti pada petinju (parkinsonisme pugilistik) atau akibat kecelakaan lalu lintas, dapat menyebabkan parkinsonisme sekunder. Riwayat TBI berulang menyingkirkan PD idiopatik dan mengarah ke parkinsonisme paska trauma. Gejala seperti demensia awal atau *ataxia* dapat membedakannya dari PD.
- c. Riwayat ensefalitis menyingkirkan PD idiopatik dan mengarah ke parkinsonisme sekunder.
- d. *Oculogyric crisis* (gerakan mata involunter ke atas atau samping) merupakan gejala khas parkinsonisme paska ensefalitik atau akibat obat, namun gejala ini tidak umum pada PD idiopatik.
- e. Pemakaian obat neuroleptic (antipsikotik seperti haloperidol) dapat menyebabkan parkinsonisme obat, yang ditandai dengan tremor, rigiditas, dan bradikinesia yang muncul segera setelah penggunaan obat. Riwayat penggunaan neuroleptik menyingkirkan PD idiopatik dan mengarah ke parkinsonisme obat, yang biasanya reversibel setelah penghentian obat.
- f. Pada 10-15% kasus *Parkinson's diseases* idiopatik memiliki komponen genetik dengan mutasi seperti LRRK2 atau GBA. Jika lebih dari satu anggota keluarga terdampak, ini dapat mengindikasikan kelainan genetik langka seperti penyakit Wilson atau gangguan lain yang menyerupai parkinsonisme. Meskipun faktor genetik mendukung PD dalam beberapa kasus, riwayat keluarga yang kuat dapat memerlukan evaluasi untuk gangguan lain, terutama jika gejala atipikal.
- g. Remisi yang berkelanjutan bukanlah gejala yang khas pada PD idiopatik, namun dapat menunjukkan diagnosis parkinsonisme obat atau gangguan fungsional. PD idiopatik bersifat progresif tanpa remisi spontan.

- h. Gejala PD idiopatik biasanya berkembang menjadi gejala bilateral dalam 3-5 tahun. Gejala yang tetap unilateral setelah tiga tahun menunjukkan diagnosis lain, seperti parkinsonisme vaskular atau CBD.
 - i. *Supranuclear gaze palsy* atau kesulitan menggerakkan mata secara vertikal atau horizontal, merupakan ciri khas PSP, bukan PD.
 - j. Tanda-tanda sereberal seperti ataxia atau dismetria menunjukkan gangguan seperti MSA tipe serebelar (MSA-C) atau PSP, bukan PD.
 - k. Gangguan otonom berat seperti hipotensi ortostatik atau inkontinensia urin dini adalah ciri MSA, bukan PD.
 - l. Demensia berat pada tahun pertama gejala menunjukkan demensia badan Lewy (DLB) atau gangguan lain, bukan PD, yang biasanya memiliki gangguan kognitif ringan awal.
 - m. Tanda Babinski yaitu respons plantar abnormal, menunjukkan disfungsi piramidal, yang lebih konsisten dengan PSP atau gangguan vaskular, bukan PD.
 - n. Tumor otak atau hidrocefalus tekanan normal dapat menyebabkan parkinsonisme sekunder akibat kompresi ganglia basal atau jalur dopaminergik.
 - o. Respons buruk terhadap levodopa dosis tinggi (misalnya, 600-1000 mg/hari) menyingkirkan PD dan mengarah ke MSA, PSP, atau CBD. Respons levodopa adalah kunci untuk membedakan PD dari parkinsonisme atipikal.
 - p. Paparan MPTP atau 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, yang dapat merusak neuron dopaminergik, menyebabkan parkinsonisme akut yang menyerupai PD tetapi dengan onset cepat.
- (3) Kriteria prospektif yang mendukung diagnosis PD. Diagnosis PD dapat dipastikan dengan adanya 3 atau lebih gejala berikut ditambah dengan gejala pada kriteria (1).
- Onset unilateral. Gejala PD idiopatik biasanya dimulai unilateral, yang mencerminkan adanya degenerasi dopaminergic asimetris pada substansia nigra. Gejala biasanya tetap lebih dominan pada sisi awal bahkan setelah menjadi bilateral.
 - *Rest tremor*, dengan frekuensi 4-6 Hz, fitur pendukung yang kuat untuk PD idiopatik, membedakannya dari tremor esensial (tremor aksi) atau parkinsonisme vaskular.
 - PD idiopatik memiliki perjalanan klinis progresif, dengan gejala motorik dan non-motorik yang memburuk secara perlahan dan kontinu selama bertahun-tahun.

- Asimetri presisten yang paling khas pada PD bahkan setelah gejala PD menjadi bilateral (biasanya dalam 3-5 tahun), sisi tubuh yang pertama kali terkena tetap menunjukkan gejala lebih berat.
- Respons drastis terhadap levodopa/carbidopa, dengan perbaikan signifikan (70–100%) pada gejala motorik adalah salah satu kriteria pendukung utama PD idiopatik yang berbeda dengan parkinsonisme atipikal seperti MSA atau PSP, yang menunjukkan respons buruk atau minimal terhadap levodopa.
- *Chorea*, atau gerakan tak sadar, yang merupakan efek samping jangka panjang pengobatan levodopa (*Levodopa Induced Dyskinesia*) sering terjadi setelah beberapa tahun pengobatan pada PD idiopatik. Hal ini menunjukkan sensitivitas dopaminergik yang tinggi.
- Respons berkelanjutan terhadap levodopa selama lima tahun atau lebih adalah indikator kuat PD idiopatik. Pada PD, levodopa tetap efektif untuk gejala motorik meskipun dosis mungkin perlu ditingkatkan seiring waktu. Sebaliknya pada parkinsonisme atipikal yang menunjukkan respons yang memudar dalam beberapa tahun.
- Perjalanan klinis PD idiopatik cukup panjang, sering terjadi lebih dari 10 tahun dengan progresi lambat dari gejala awal seperti tremor unilateral hingga tahap lanjutan dengan gangguan keseimbangan atau demensia. Berbeda dengan perjalanan penyakit Parkinson atipikal, MSA atau PSP, yang berkembang lebih cepat (biasanya 5-7 tahun hingga kecacatan berat).

Untuk membantu diagnosis PD, dapat menggunakan beberapa alat *neuroimaging* seperti DaTSCAN dan MRI. DaTSCAN adalah jenis pencitraan SPECT (*single-photon emission computed tomography*) yang memvisualisasikan tingkat transporter dopamin di otak dengan menggunakan zat radioaktif (Iodoflupane 1-123). DaTSCAN dapat membedakan PD dan sindrom parkinsonian lainnya (misalnya, PSP dan MAS) dari kondisi seperti tremor esensial, parkinsonisme vaskular, atau parkinsonisme akibat obat, yang biasanya menunjukkan penyerapan dopamin normal. Namun DaTSCAN tidak dapat membedakan PD dari sindrom parkinsonian degeneratif lainnya (misalnya, MSA, PSP) karena semuanya menunjukkan penyerapan dopamin yang abnormal.

Menggunakan MRI dapat membantu memberikan gambar struktural otak yang rinci untuk mengidentifikasi kelainan yang mungkin menyerupai atau berkontribusi pada gejala parkinsonian. MRI dapat mengidentifikasi kondisi seperti parkinsonisme vaskular, tumor otak, atau hidrosefalus tekanan normal, yang dapat menyerupai gejala parkinson. Pada PD tipikal,

MRI biasanya normal, tanpa kelainan struktural spesifik, sedangkan pada PSP, terdapat atrofi otak tengah (misalnya, tanda “*hummingbird*” atau rasio otak tengah ke pons yang berkurang) dan pada MSA terdapat atrofi di serebellum, pons (tanda “*hot cross bun*”), atau putamen dengan deposisi besi yang abnormal.

Selain itu, pemeriksaan biomarker seperti α -synuclein, penanda berbasis darah, dan biopsi kulit dapat juga dijadikan sebagai penanda PD. Pengukuran biomarker seperti α -synuclein dapat menggunakan metode *western blot*, ELISA, Luminex, atau *Mass Spectrometry* dengan menggunakan sampel yang diambil dari cairan serebrospinal maupun dari darah. Biomarker α -synuclein yang diukur merupakan total α -synuclein, oligomer dan α -synuclein yang terfosforilasi. Selain dari serebrospinal dan darah, penanda seperti α -synuclein juga dapat dideteksi pada sel saraf pada kulit, sehingga biopsi kulit dapat dijadikan sebagai salah satu metode untuk mendiagnosis PD.

4. Pengobatan Saat Ini dan yang Sedang Berkembang

a) Pengobatan Farmakologi

Levodopa merupakan standar emas untuk pengobatan gejala motorik, menggantikan dopamin di otak. Levodopa merupakan prekursor dopamin Digunakan bersama inhibitor dopa-dekarboksilase (misalnya, carbidopa) untuk mengurangi efek samping seperti mual. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan fluktuasi motorik dan diskinesia yang diinduksi levodopa.

Terapi adjuvan seperti agonis dopamin, inhibitor MAO-B, dan inhibitor COMT merupakan terapi tambahan yang digunakan dalam pengelolaan penyakit PD untuk meningkatkan kontrol gejala, sering kali bersama levodopa atau perawatan utama lainnya. Agonis dopamin meniru dopamin dengan merangsang reseptor dopamin (terutama D2 dan D3) di otak, tanpa perlu diubah menjadi dopamin. Agonis dopamin efektif untuk gejala motorik (tremor, kekakuan, bradikinesia) dan mungkin membantu gejala non-motorik (gangguan mood), mengurangi waktu "off" pada pasien yang menggunakan levodopa dengan memberikan stimulasi dopamin tambahan serta menunda kebutuhan levodopa pada Parkinson tahap awal atau mengurangi dosis levodopa untuk meminimalkan efek samping seperti diskinesia. Inhibitor MAO-B menghambat enzim monoamine oxidase B yang memecah dopamin di otak, sehingga meningkatkan ketersediaan dopamin. Inhibitor MAO-B dapat meningkatkan efek levodopa, mengurangi periode "off" dan memperbaiki kontrol gejala. Inhibitor COMT menghambat enzim catechol-O-methyltransferase yang memetabolisme levodopa di perifer, meningkatkan bioavailabilitas dan penetrasi levodopa

ke otak. Inhibitor COMT dapat memperpanjang waktu paruh levodopa, mengurangi fluktuasi "wearing-off" pada Parkinson tahap lanjut.

b) Pembedahan

Prosedur pembedahan seperti *Deep Brain Stimulation* (DBS) adalah prosedur bedah yang digunakan untuk mengelola gejala motorik pada penyakit PD, terutama ketika terapi obat seperti levodopa tidak lagi cukup efektif atau menyebabkan efek samping yang signifikan. *Deep Brain Stimulation* dilakukan terhadap area otak tertentu, seperti nukleus subtalamik (STN) atau *globus pallidus interna* (GPi), untuk mengatur aktivitas listrik abnormal dan mengurangi gejala motorik seperti tremor, kekakuan, dan bradykinesia. Pada DBS, elektroda akan ditanam di STN atau GPi untuk memberikan stimulasi listrik berfrekuensi tinggi. Stimulasi ini mengganggu sinyal abnormal di sirkuit otak yang menyebabkan gejala motorik PD. Perangkat neurostimulator (mirip alat pacu jantung) juga ditanam di dada untuk mengontrol impuls listrik, yang dapat disesuaikan secara non-invasif. *Deep Brain Stimulation* mengurangi efek fluktuasi motorik ("on-off"), kebutuhan dosis levodopa, sehingga menurunkan risiko diskinesia serta efektif untuk pasien PD tahap menengah hingga lanjut yang masih responsif terhadap levodopa. Pemilihan pasien untuk melakukan DBS memerlukan beberapa pertimbangan seperti pasien diagnosis pasti penyakit Parkinson idiopatik (bukan parkinsonisme atipikal seperti PSP atau MSA), gejala motorik yang responsif terhadap levodopa (indikator bahwa DBS akan efektif), fluktuasi motorik yang signifikan atau diskinesia yang tidak dapat dikendalikan dengan pengobatan, usia umumnya di bawah 75 tahun (meskipun bukan aturan mutlak; ketahanan fisik lebih penting) dan kesehatan umum yang memadai untuk menjalani pembedahan. Pasien yang memiliki kriteria gangguan kognitif berat atau demensia, gangguan psikiatrik yang tidak terkontrol (misalnya, psikosis, depresi berat), komorbiditas signifikan yang meningkatkan risiko pembedahan (misalnya, gangguan pembekuan darah), dan gejala non-motorik dominan (misalnya, gangguan keseimbangan atau gangguan otonom) yang tidak responsif terhadap levodopa tidak disarankan untuk melakukan pembedahan DBS. Meskipun DBS dinilai relatif aman, prosedur ini memiliki beberapa resiko yang perlu dipertimbangkan seperti gangguan bicara (disartria) dan gangguan menelan (disfagia), gangguan keseimbangan, gangguan neuropsikiatrik seperti apati, depresi dan mania, serta dapat menimbulkan disfungsi kognitif ringan.

c) Pendekatan Non-Farmakologi

Beberapa pendekatan non-farmakologi seperti terapi fisik, terapi okupasi, dan terapi wicara dinilai dapat membantu mengurangi gejala baik motorik dan non-motorik. Terapi fisik bertujuan untuk meningkatkan mobilitas, keseimbangan, dan koordinasi; mengurangi kekakuan dan risiko jatuh, terapi okupasi bertujuan untuk membantu pasien menjalani aktivitas sehari-hari secara mandiri meskipun ada keterbatasan motorik, dan terapi wicara untuk mengatasi gangguan bicara dan menelan. Selain itu, untuk mengurangi gejala PD, pasien dapat melakukan aktivitas fisik seperti olahraga. Olahraga memiliki efek langsung pada gejala PD dan potensi manfaat neuroprotektif dengan memengaruhi plastisitas otak dan kesehatan neuron. Olahraga dapat meningkatkan pelepasan faktor pertumbuhan seperti BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), yang mendukung kelangsungan hidup neuron dan plastisitas sinaptik, mengurangi stres oksidatif dan peradangan di otak, yang berkontribusi pada progresi PD dan meningkatkan aliran darah otak, mendukung kesehatan neuron dopaminergik.

d) Terapi yang Sedang Berkembang

Beberapa terapi berbasis terapi gen, terapi sel punca, imunoterapi, dan agen neuroprotektif sedang berkembang untuk mengatasi PD. Terapi gen yang sedang dikembangkan menargetkan ekspresi α -synuclein dengan menggunakan teknologi *RNA interference* (RNAi) yang dapat menurunkan ekspresi gen α -synuclein. Selain menargetkan ekspresi gen α -synuclein, terapi gen yang sedang dikembangkan juga menargetkan gen lain seperti gen LRRK2. Metode yang sedang dikembangkan merupakan metode pengeditan gen seperti CRISPR-Cas9 yang dapat mengedit mutasi pada gen LRRK2. Terapi sel punca juga dapat digunakan sebagai terapi untuk mengatasi PD. Terapi ini menggunakan sel punca untuk menghasilkan neuron dopaminergik yang kemudian ditransplantasikan pada otak untuk menggantikan sel neuron yang hilang.^{109,110} Beberapa metode imunoterapi yang sedang dikembangkan seperti monoklonal antibodi dan vaksin menargetkan agregat α -synuclein. Antibodi monoklonal yang dibentuk dapat mengikat protein α -synuclein sedangkan vaksin yang sedang dikembangkan dibuat untuk merangsang tubuh membentuk antibodi terhadap protein α -synuclein. Kedua imunoterapi tersebut menargetkan α -synuclein agar tidak membentuk Lewi Bodies atau agregat α -synuclein. Penggunaan agen neuroprotektif bertujuan untuk melindungi neuron dopaminergik dari degenerasi, sehingga memperlambat perkembangan penyakit. Salah satu agen neuroprotektif yang sedang dikembangkan adalah agonis reseptor GLP-1 (glucagon like-peptide 1). Agonis GLP-1 meniru mekanisme kerja GLP-1 yang merupakan hormon incretin yang diproduksi oleh

usus sebagai respons terhadap asupan makanan. Agonis GLP-1 berfungsi untuk meningkatkan fungsi mitokondria, mengurangi stres oksidatif, membantu pembersihan agregat α -synuclein, merangsang neurotrofi dan memiliki efek anti-inflamasi.

5. Penelitian Biomedis dan Arah Masa Depan

Penelitian dengan menggunakan hewan model baik tikus maupun hewan primata non manusia diperlukan untuk memahami PD yang kompleks. Penelitian PD dengan menggunakan hewan model seperti tikus memungkinkan studi mekanistik throughput tinggi, pengujian obat awal, dan analisis genetik namun sering gagal meniru perkembangan PD manusia secara penuh, terutama gejala non-motor seperti gangguan kognitif atau otonom, karena perbedaan neuroanatomis dan fisiologis dengan manusia. Sedangkan penelitian PD dengan menggunakan hewan model primata non manusia menggambarkan hasil yang lebih realistis tentang patologi PD dan respons terhadap terapi, terutama untuk gejala kompleks namun penggunaannya dibatasi oleh masalah etika, biaya tinggi, dan kebutuhan fasilitas khusus, sehingga penggunaannya lebih terbatas dibandingkan tikus.

Beberapa uji klinis yang sedang berlangsung, menggunakan antibodi monoklonal seperti prasinezumab dan LU AF82422 serta vaksin seperti UB-312 dan ACI-7104.056 untuk menghambat atau menghentikan perkembangan PD. Antibodi monoklonal prasinezumab dan LU AF82422 menargetkan epitop pada domain terminal C dari protein α -synuclein terlarut dan agregatnya untuk mengurangi akumulasi dan penyebaran α -synuclein. Vaksin seperti UB-312 dan ACI-7104.056 menggunakan peptida untuk mengaktifasi sel imun agar menghasilkan antibodi yang menargetkan α -synuclein.

Pengobatan *personalized therapy* bertujuan untuk menyesuaikan pengobatan berdasarkan profil genetik dan biomarker individu. Pendekatan ini berpotensi meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, dan mempercepat pengembangan pengobatan yang ditargetkan. Individu dengan mutasi gen LRRK2 dapat diberikan pengobatan inhibitor LRRK2 sehingga dapat mengurangi aktivitas LRRK2 berlebih yang merusak neuron. Individu dengan mutasi gen SNCA dapat diberikan pengobatan antibodi monoklonal anti- α -synuclein untuk menurunkan kadar α -synuclein dan mencegah terbentuknya badan Lewy.

Penggunaan perangkat wearable untuk pemantauan secara langsung gejala PD memungkinkan untuk dilakukan. Perangkat wearable, seperti jam tangan pintar, sensor inersia, dan perangkat berbasis akselerometer, merevolusi pemantauan gejala PD dengan menyediakan data objektif dan berkelanjutan tentang gejala motorik dan non-motor. Penggunaan perangkat wearable memberikan keunggulan seperti memberikan metrik kuantitatif, meningkatkan akurasi pemantauan, pemantauan jarak jauh, dan memungkinkan penyesuaian pengobatan

berdasarkan pola gejala individu. Selain itu, teknologi seperti *artificial intelligence* (AI) dan *machine learning* (ML) juga dapat digunakan untuk membantu diagnosis dan pemantauan penyakit.^{119–122}

Banyak tantangan diagnosis dan pengobatan PD karena mekanisme PD belum sepenuhnya dipelajari meskipun sudah banyak penelitian mengenai PD. Pengembangan pengobatan PD juga mengalami kesulitan karena memerlukan waktu yang harus melalui beberapa uji klinis hingga akhirnya boleh dan aman diterapkan ke masyarakat luas. Sulitnya diagnosis PD juga menjadi tantangan tersendiri karena kemiripan PD dengan beberapa penyakit neurodegeneratif seperti MSA dan PSP. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mempermudah dalam mendiagnosis PD dan membedakannya dari MSA dan PSP.^{123–125}

4. KESIMPULAN

Penelitian biomedis telah memberikan wawasan penting tentang penyakit Parkinson (PD), mencakup patofisiologi, genetika, diagnosis, dan pengobatan. Patofisiologi PD melibatkan degenerasi neuron dopaminergik, pembentukan badan Lewy, neuroinflamasi, dan disfungsi mitokondria, yang menyebabkan gejala motorik (tremor, bradikinesia) dan non-motorik (gangguan kognitif, depresi). Faktor genetik seperti mutasi LRRK2, GBA, PINK1, dan SNCA, serta paparan lingkungan seperti pestisida dan logam berat, meningkatkan risiko PD. Diagnosis PD mengandalkan kriteria klinis seperti UK Brain Bank, didukung oleh neuroimaging (DaTscan, MRI) dan biomarker α -synuclein. Pengobatan saat ini, seperti levodopa, DBS, dan terapi non-farmakologi, mengelola gejala, sementara terapi seperti antibodi anti α -synuclein (prasinezumab, UB-312) dan terapi gen memiliki potensi besar untuk mengatasi PD. Teknologi seperti perangkat wearable dan AI meningkatkan deteksi dini dan pemantauan, sementara profil genetik dan biomarker dapat digunakan untuk terapi yang dipersonalisasi. Penelitian PD penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien PD, dan kolaborasi antardisiplin diperlukan untuk memvalidasi biomarker, menyempurnakan uji klinis, dan mengatasi tantangan seperti heterogenitas pasien. Dengan kemajuan ini, terapi pengubah penyakit dan intervensi dini menawarkan harapan untuk pengelolaan PD yang lebih efektif di masa depan.

DAFTAR REFERENSI

- Bologna, M., Leodori, G., Stirpe, P., Paparella, G., Colella, D., Belvisi, D., et al. (2016). Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 369, 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.060>
- Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 216–231. <https://doi.org/10.1111/jnc.13737>
- Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of Disease*, 134, 104700. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>
- Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., & Liu, B. (2020). Cognition deficits in Parkinson's disease: Mechanisms and treatment. *Parkinson's Disease*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>
- Ferreira-Sánchez, M. D. R., Moreno-Verdú, M., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2020). Quantitative measurement of rigidity in Parkinson's disease: A systematic review. *Sensors*, 20(3), 880. <https://doi.org/10.3390/s20030880>
- Friedman, J. H. (2018). Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia: It is the same disease! *Parkinsonism & Related Disorders*, 46, S6–S9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.001>
- Gelders, G., Baekelandt, V., & Van der Perren, A. (2018). Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/9374080>
- Hirsch, E. C., & Standaert, D. G. (2021). Ten unsolved questions about neuroinflammation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 36(1), 16–24. <https://doi.org/10.1002/mds.28075>
- Hu, Q., & Wang, G. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 5(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0060-6>
- Iacono, D., Geraci-Erck, M., Rabin, M. L., Adler, C. H., Serrano, G., Beach, T. G., et al. (2015). Parkinson disease and incidental Lewy body disease. *Neurology*, 85(19), 1670–1679. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002102>
- Islam, M. S., Azim, F., Saju, H., Zargaran, A., Shirzad, M., Kamal, M., et al. (2021). Pesticides and Parkinson's disease: Current and future perspectives. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 115, 101966. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101966>
- Jellinger, K. A. (2015). Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, 122(10), 1429–1440. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1405-5>
- Jellinger, K. A. (2018). Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: Current concepts and controversies. *Journal of Neural Transmission*, 125(4), 615–650. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1821-9>

- Konno, T., Ross, O. A., Puschmann, A., Dickson, D. W., & Wszolek, Z. K. (2016). Autosomal dominant Parkinson's disease caused by SNCA duplications. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S1–S6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Latif, S., Jahangeer, M., Maknoon Razia, D., Ashiq, M., Ghaffar, A., Akram, M., et al. (2021). Dopamine in Parkinson's disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 522, 114–126. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009>
- Liu, T. W., Chen, C. M., & Chang, K. H. (2022). Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4148. <https://doi.org/10.3390/ijms23884148>
- Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2016). Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson's disease. *Neuron*, 90(4), 675–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
- Park, J. S., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2018). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: New mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(5), 21. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0829-3>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S119–S122. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 85(2), 257–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.022>
- Raj, K., Kaur, P., Gupta, G. D., & Singh, S. (2021). Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neuroscience Letters*, 753, 135873. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135873>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Skou, L. D., Johansen, S. K., Okarmus, J., & Meyer, M. (2024). Pathogenesis of DJ-1/PARK7-mediated Parkinson's disease. *Cells*, 13(4), 296. <https://doi.org/10.3390/cells13040296>
- Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2017). Management of depression in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 470–477. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12507>
- Surmeier, D. J. (2018). Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *FEBS Journal*, 285(19), 3657–3668. <https://doi.org/10.1111/febs.14607>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13744>
- Tolosa, E., Vila, M., Klein, C., & Rascol, O. (2020). LRRK2 in Parkinson disease: Challenges of clinical trials. *Nature Reviews Neurology*, 16(2), 97–107. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0301-2>

- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1714-1>
- Vaccari, C., El Dib, R., Gomaa, H., Lopes, L. C., & de Camargo, J. L. (2019). Paraquat and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 22(5–6), 172–202. <https://doi.org/10.1080/10937404.2019.1659197>
- Viseux, F. J. F., Delval, A., Defebvre, L., & Simoneau, M. (2020). Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. *Neurophysiologie Clinique*, 50(6), 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.10.002>
- Wang, Q., Liu, Y., & Zhou, J. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translational Neurodegeneration*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0040-9>
- Zhong, Y., Liu, H., Liu, G., Zhao, L., Dai, C., Liang, Y., et al. (2022). A review on pathology, mechanism, and therapy for cerebellum and tremor in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, 8(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00347-2>