

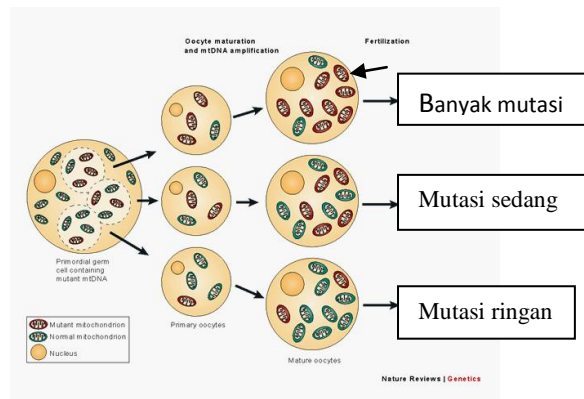
# **Penyakit genetik karena mutasi DNA mitochondria dan multifaktor genetik**

Darmono

Profesor riset bidang toksikologi

Mitochondria dalam sel, menyerupai sel bakteri aerob dan juga sel karyotik yang bergantung pada organella, yang merupakan produser utama ATP yang mengontrol fungsi sistem seluler. Seperti telah diterangkan dalam bab3, mitochondria mempunyai lapisan luar yang mirip dengan membran dari sel eukaryosit dan lapisan dalam yang sangat mirip dengan lapisan dalam prokaryotik (bakteri), pada lapisan bagian dalam ditemukan enzim fosforilasi oksidatif. Mitokondria mempunyai pita ganda sirkuler DNA (mtDNA) yang dikode sebagai 22 trRNA, 2rRNA, dan 13 protein yang membentuk bagian dari enzim fosforilasi oksidatif kompleks. RNA ditranskrip dan protein ditranslasi didalam matrix mitokondria. Sedangkan nuklear DNA (nDNA) dari sel, juga dikode untuk banyak protein dalam kompleks enzim, dimana produk nDNA ditranslasi dalam sitoplasma pada ribosoma bebas dan mempunyai sequen signal yang akan mengirimkannya ke mitokondria.

Gangguan pada mitokondria mungkin disebabkan karena adanya mutasi dalam nDNA atau dalam mtDNA sendiri, yang biasanya menunjukkan suatu bagian dari model inheritan (diturunkan). Kedua DNA tersebut berpengaruh terhadap produksi ATP, dimana hampir semua jaringan sangat bergantung pada ATP. Mutasi dalam nDNA dapat mempengaruhi transport protein mitokondria atau besi (Fe) kedalam mitokondria diantara kompartemen, replikasi mtDNA, juga protein OXPHOS kompleks (oksidasi fosforilasi kompleks) yang berada dalam mitokondria sendiri. Model inheritan dari mutasi nDNA tersebut berpengaruh terhadap mitokondria termasuk gen AD, AR atau XL. Beberapa gangguan mitokondria terlihat hanya pada hubungan antara mitokondria dan mutasi nuklear gen DNA. Dua lokus yang terdapat pada penyakit LHON (Leber's hereditary optic neuropathy) yang diekspresikan hanya pada seseorang yang mengalami mutasi pada gen XL dan "sensorineural deafness" yang diekspresikan hanya pada dua dosis dari satu ekspresi gen AR. Yang menjadi perhatian adalah dua penyakit keturunan tersebut erat hubungannya dengan adanya homoplasmia (Semua mitokondria dalam sel adalah mutan atau homogenous) dimana hampir semua gangguan mitokondria memperlihatkan homoplasmia ( ada variasi proporsi antara mitokondria mutan dan normal pada setiap orang) (gb 8.1)



Gambar 8.1. Adanya mitokondria mutan pada sel tubuh (warna merah/panah) (Basu et al, 2005).

Gangguan keturunan dari mitokondria adalah dari ibu, hal ini karena mitokondria dalam zigot berasal dari sitoplasma dari telur/ova, sedangkan sperma hanya berkontribusi pada nukleus saja. Secara garis keturunan anak laki maupun perempuan dapat menderita, tetapi hanya dari ibunya yang menurunkan kelainan keturunan tersebut. Garis keturunannya seperti keturunan XR pedigree, jadi tidak ada warisan keturunan dari pria pada wanita sebagai karier. Sel telur primer manusia mempunyai sekitar 100.000 mitokondria, tetapi sebagian besar hilang selama masa kematangan, dan yang tinggal hanya sekitar 10 sampai 100 mitokondria. Pada saat pelepasan zygot, jumlah mitokondria terbentuk sampai mencapai 10.000 mitokondria per sel. Penurunan jumlah mitokondria secara nyata dalam oocyt terjadi secara serentak. Jika mutan mitokondria termasuk dalam 10-100 dalam oocyt maka kemungkinan terjadinya kelainan dalam sel embrio lebih besar. Mitokondria secara acak didistribusikan pada sel berikutnya (“daughter cell”), hal tersebut berarti kemungkinan beberapa sel menerima lebih banyak atau sedikit mitokondria yang mengalami mutasi. Jaringan yang menerima defek mitokondria dalam jumlah yang besar akan mempunyai hanya sedikit produksi ATP. Jika jaringan tersebut memerlukan banyak energi seperti sel dalam sistem saraf, otot, ginjal dan sebagainya, orang yang mempunyai mitokondria mutan tersebut akan terpengaruh. Istilah heteroplasmy digunakan dalam kejadian ini, yaitu situasi dimana sel atau jaringan(dari genom yang berbeda) mempunyai dua tipe mitokondria baik mutan ataupun kelainan mitokondria yang sudah mengalami defek (alami/wild-type), sedangkan homoplasmy adalah situasi dimana kelainan kedua jenis mitokondria tersebut terdapat dalam genom yang sama. Kasus terjadinya penyakit mitokondria ini sifatnya sporadik atau jarang dijumpai disebabkan karena mutasi mitokondria yang baru terjadi dalam maternal mitokondria. Mutasi mitokondria yang baru terjadi dalam jumlah yang sangat sedikit pada oosit primer dan baru diturunkan pada keturunannya. Walaupun sedikit ibu yang normal dapat menurunkan mitokondria yang mutan dalam jumlah yang lebih besar daripada dalam tubuhnya selama sel telurnya melewati proses yang sempit dimana mitokondria mutan terikut dalam telur pada jumlah yang lebih besar daripada sel telur normal. Kemudian mitokondria mutan tersebut ber-multiplikasi dan memproduksi mutan melebihi jumlah proporsional yaitu sekitar ribuan mitokondria mutan pada kasus yang timbul (Tabel 8.1).

Tabel 8.1. Penyakit karena gangguan mitokondria yang telah dilaporkan dan kemungkinan terjadinya penyakit.

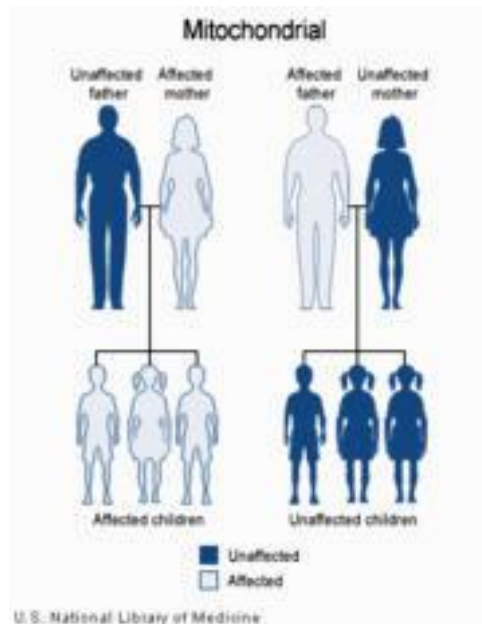
Penyakit	Gejala yang timbul
Alzheimer's disease (pada beberapa kasus)	Progressive loss of cognitive capacity
CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia)	Paralysis of eye muscles and mitochondrial myopathy
Diabetes mellitus (beberapa kasus)	High blood glucose levels, leading to various complications
Dystonia (beberapa kasus)	Abnormal movements involving muscular rigidity; frequently accompanied by degeneration of the basal ganglia of the brain
KSS (Kearns-Sayre syndrome)	CEO combined with such disorders as retinal deterioration, heart disease, hearing loss, diabetes and kidney failure
Leigh's syndrome	Progressive loss of motor and verbal skills and degeneration of the basal ganglia; a potentially lethal childhood disease
LHON (Leber's hereditary optic neuropathy)	Permanent or temporary blindness stemming from damage to the optic nerve
MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke like episodes)	Dysfunction of brain tissue (often causing seizures, transient regional paralysis and dementia) combined with mitochondrial myopathy and a toxic buildup of acid lactic acidosis and in the blood
MERRF (myoclonic epilepsy and ragged red fibers)	Seizures combined with mitochondrial myopathy, may involve hearing loss and dementia
Mitochondrial Myopathy	Deterioration of muscle, manifested by weakness and intolerance for exercise; muscle often displays ragged red fibers, which are filled with abnormal mitochondria that turn red when exposed to a particular stain
NARP (neurogenic muscle weakness and retinitis pigmentosa)	Loss of muscle strength and coordination, accompanied by regional brain degeneration, ataxia and deterioration of the retina
Pearson's syndrome	Childhood bone marrow dysfunction (leading to loss of blood cells) and pancreatic failure; those who survive often progress to KSS

Basu et al, 2005

Sedangkan penyakit genetik yang disebabkan oleh faktor lain atau sering disebut multifaktor genetik, banyak dipicu oleh faktor dari luar/eksogen. Pada tahun 1971 Alfred Knudson, seorang ilmuwan Amerika mengemukakan hipotesisnya bahwa timbulnya penyakit genetik erat hubungannya antara keturunan dengan kejadian sporadik dari penyakit kanker yang tidak diturunkan. Ia menyatakan bahwa kejadian penyakit kanker meningkat karena terjadinya perubahan genetik pada seseorang. Perubahan genetik atau mutasi genetik itu sendiri diduga disebabkan oleh pengaruh lingkungan, pola makan, kebiasaan, dan faktor lainnya misalnya infeksi penyakit. Penyakit yang ditimbulkan dari kelainan genetik lebih bervariasi lagi misalnya gangguan saraf, penyakit jantung, diabetes, kanker, dan penyakit degeneratif lainnya.

### **Leber hereditary optic neuropathy (LHON)**

Penyakit ini diturunkan dalam bentuk gejala penurunan indra penglihatan. Kondisi tersebut biasanya dimulai pada individu umur sekitar belasan tahun atau dua puluhan tahun, jarang terjadi pada umur balita atau umur dewasa. Pria biasanya lebih sering mengalami daripada wanita. Prevalensi kejadiannya masih belum jelas didunia, di Eropa, terutama di Inggris bagian Timur-laut dan Finlandia, prevalensinya 1 diantara 30.000 sampai 50.000 orang.



Gambar 8.2. Garis keturunan pada kelainan mitokondria yang diturunkan dari orangtuanya (dari ibu).

### *Etiologi*

Penyebab penyakit ini erat hubungannya dengan mutasi DNA mitokondria (mtDNA), mutasi terjadi pada gen MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L, dan MT-ND6 yang menyebabkan gejala penyakit Leber hereditary optic neuropathy. Gen yang berhubungan dengan LHON tersebut masing-masing menyediakan perintah untuk menyusun protein supaya mitokondria berfungsi normal. Protein tersebut bagian dari kompleks enzim dalam mitokondria yang membantu merubah oksigen dan gula sederhana menjadi energi. Terjadinya mutasi pada salah satu atau lebih dari gen tersebut menyebabkan proses tidak berjalan. Sampai sekarang belum jelas hubungan antara kematian sel dalam saraf optik dapat menyebabkan penyakit tersebut, hal tersebut masih dalam penelitian.

### *Gejala*

Daya penglihatan yang kabur dan berkabut merupakan gejala yang biasanya dialami penderita. Gangguan penglihatan tersebut dimulai pada salah satu mata atau kedua mata secara bersamaan, bila daya penglihatan mulai kabur pada salah satu mata, mata lainnya biasanya terpengaruh menjadi kabur setelah beberapa minggu atau bulan. Dengan berlangsungnya waktu, daya penglihatan kedua mata mulai memburuk dengan ketajaman mata yang sangat berkurang dan juga citra terhadap membedakan warna sangat turun. Kondisi tersebut berefek terhadap pusat penglihatan, yaitu ketidak mampuan untuk membaca, mengemudi, dan mengenali barang atau wajah orang. Kehilangan penglihatan disebabkan oleh matinya sel pada saraf yang mengirim informasi dari mata ke otak (saraf optik). Walaupun sentral penglihatan secara perlahan membaik pada beberapa kasus, pada hampir seluruh kasus menunjukkan keparahan dan terjadi kebutaan permanen. Gejala penurunan penglihatan merupakan gejala khas LHON, tetapi gejala lainnya ditemukan pada suatu keluarga, hal tersebut dinamakan “LHON plus”. Selain gejala penglihatan yang menurun, pada LHON plus menderita gejala gangguan pergerakan badan, tremor, dan ketidak normalan signal listrik yang mengontrol denyut jantung (“cardiac conduction defect”), menyebabkan kelemahan otot, inkoordinasi saraf, numbness, dan gangguan kesehatan lainnya.

### *Diagnosis dan penanganan LHON*

Diagnosis pasti penyakit LHON dapat dilakukan dengan menelusuri sejarah keluarga penderita dan juga perlu evaluasi adanya gejala neuro-ophtalmologi atau uji darah untuk DNA. Tetapi uji DNA untuk penyakit ini hanya dapat dilakukan oleh laboratorium tertentu saja dan hanya sedikit laboratorium yang mampu untuk melakukan uji penyakit ini melalui DNA. Prognosa penyakit ini adalah gangguan penglihatan yang parah dan bahkan mungkin terjadi kebutaan, konsultasi genetik sangat dianjurkan.

### **Kearns-Sayre Syndrome (KSS)**

Penyakit ini sangat jarang ditemukan, gangguan multi-sistem yang sangat fatal yang biasanya berefek pada baik pria maupun wanita umur sekitar 20 tahun, dan terciri dengan gejala progresif eksternal ophthalmoplegia, kelemahan otot ringan, pigmentasi retina, gangguan penyumbatan aorta kiri atau defek konduksi intrakardial. Gejala tanda-tanda lain adalah gangguan pendengaran, peningkatan kandungan protein pada cairan serebrospinal, gejala serebral, disfungsi persepsi, diabetes melitus, gangguan endokrin lainnya. Mitokondrial encephalopathy ditemukan banyak gangguan lainnya dari sistem saraf pusat dan perifer yaitu : atrophy optik, defek vestibular, myopathy, gejala pyramidal, kebotohan, gangguan mental seiring dengan adanya hypogonadisme, hypothyroidisme dan renal dysfungsi.

#### *Etiologi*

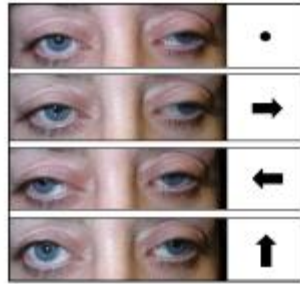
KSS terjadi karena adanya mutasi skala besar disebabkan oleh delesi tunggal dari mtDNA, biasanya tidak diturunkan dan terjadi secara spontan (mutasi spontan). Mutasi tersebut diduga terjadi pada sel germinal atau pada fase awal dari perkembangan embrio. Terjadinya resiko transmisi maternal pada keturunannya sekitar 1 diantara 24 orang. Terjadinya delesi mtDNA bervariasi pada ukuran dan lokasi genome mtDNA untuk setiap individu yang berbeda, tetapi yang paling sering pada 4.9 kB ditemukan paling tidak pada seper-tiga pasien penderita KSS. Delesi yang sama ditemukan pada pasien dengan dua gejala yang berbeda yaitu: Pearson syndrom, dengan gejala sideroblastik anemia pada anak-anak, pancytopenia, dan kegagalan eksokrin pankreas. Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO), dengan gejala ophthalmoplegia eksternal, ptosis bilateral, dan proximal myopathy. Delesi mitokondrial pada CPEO cenderung terlokasi dalam jaringan otot. Sedangkan pada Pearson syndrom, mutasi terjadi dalam sel hematopoietic. Bila terjadi banyak mtDNA yang mengalami delesi pada semua jaringan menyebabkan gejala Pearson syndrom, dimana paling menonjol adalah gejala pancytopenia, sedangkan bila terjadi delesi lebih sedikit pada mtDNA gejala yang terlihat adalah Kearns-Sayre syndrom. Pada CPEO, delesi mtDNA hanya dapat terdeteksi pada jaringan otot.

#### *Gejala*

Berikut gejala yang terlihat pada penderita KSS:

- Kelemahan otot

- Kronik dan progresif penurunan pergerakan mata dan ptosis
- Dysphagia
- Kelemahan otot rangka (bagian atas lebih parah daripada bagian bawah), olah raga tidak menjadi lebih baik
- Ophthalmoplegia eksternal (kelemahan saraf mata) (Gambar 8.2)

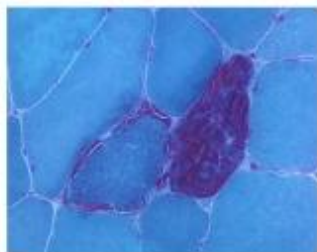


Gambar 8.3. Kelemahan saraf mata eksternal, berturut dari atas kebawah: melihat kedepan, kesamping kiri, kesamping kanan dan melihat keatas

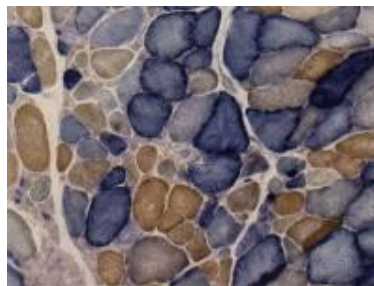
- Dysfungsi sistem saraf pusat
  - Serebral ataxia, dementia, encephalopathy, defisit cognitive, kurang pendengaran, tuli
  - Retinitis pigmentosa, katarak, buta malam
- Gangguan jantung
  - Bradycardia, congestive cardiac failure
- Gangguan endokrin
  - Diabetis melitus, menstruasi tidak teratur, hambatan pertumbuhan,
  - pubertas terlambat, hipoparathyroidisme

*Diagnosis*

Uji laboratorium untuk penyakit ini dilakukan dengan tes darah, cairan sumsum tulang belakang (cerebro spinal fluid/CSF), dan urine. Kandungan asam laktat dalam CSF meningkat lebih tinggi daripada dalam darah yang kandungannya dalam batas normal, begitu juga kandungan total proteinnya. Pada pemeriksaan dengan MRI pada otak terlihat lesi pada subcortical white matter (hipertensi pada T2 dan cairan otak, kadang terlihat bilateral), kondisi tersebut juga terjadi pada thalamus, basal ganglia dan batang otak, adanya atrofi cerebrum dan cerebellum kadang ditemukan. Pada pemeriksaan biopsi jaringan otot terlihat adanya sel fibrosa berwarna kemerahan (Gb.8.4a), dan pada pewarnaan secara histokimia, terlihat adanya defisiensi cytochrom oksidase (Gb.8.4b).



a



b

Gambar 8.4. Gambaran biopsi histologi jaringan otot yang memperlihatkan sel fibrous berwarna merah kebiruan (a), dan pada pemeriksaan histokimia menunjukkan adanya defisiensi cytochrom oksidase pada sel fibrosa yang berwarna biru (b)

### *Penanganan penyakit*

Sampai sekarang belum ada obat untuk terapi penyakit ini, sehingga penanganan sistem manajemen KSS merupakan alternatif utama. Dimasa mendatang pengobatan KSS dilakukan dengan cara molekuler yaitu penghambatan replikasi mtDNA mutan atau mengganti mtDNA mutan dengan mtDNA tipe wild (tipe non-mutan). Pada pasien dengan gejala aponeurogenic-ptosis, dapat dilakukan operasi mempendek otot levator sehingga dapat menggerakkan bola mata secara mekanik, tetapi bola mata menjadi banyak terkena sinar yang dapat menyebabkan kerusakan kornea mata. Operasi pada perbaikan ptosis hanya lebih baik dilakukan pada daerah pusat dengan dikerjakan oleh ahlinya (dokter spesialis mata) dengan melalui prosedur yang benar. Penggunaan implant cochlear pada pasien yang menderita ketulian masih dalam taraf penelitian.

### **Diabetes**

Diabetes adalah penyakit yang disebabkan oleh terjadinya gangguan efisiensi penggunaan zat makanan dalam tubuh, yang menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah melebihi normal. Pada orang yang sehat unsur nutrisi seperti gula, lemak, serat kasar dan protein dirubah menjadi glukose, asam lemak, asam amino yang dibawa kedalam jaringan yang membutuhkan keseluruhan tubuh untuk energi. Hormon insulin berperan membantu masuknya glukosa kedalam sel untuk segera dipakai sebagai energi atau disimpan untuk digunakan kemudian. Sel beta pankreas adalah sel yang terletak dalam pulau langerhans pankreas adalah sel yang mensekresi hormon insulin. Proses perubahan gula menjadi glukosa adalah sangat penting dalam sistem fisiologis tubuh, karena tubuh sangat bergantung pada glukose untuk digunakan sebagai sumber tenaga/energi. Pada penderita diabetes, karbohidrat dapat dirubah menjadi glukosa tetapi ada permasalahan pada produksi hormon insulin. Pada salah satu tipe diabetes, pankreas tidak cukup memproduksi insulin, sedangkan pada diabetes tipe lain insulin cukup diproduksi tetapi tidak dapat digunakan secara efektif (ini dinamakan insulin resisten). Bila insulin kurang atau tidak efektif digunakan, glukosa tidak dapat masuk kedalam sel sehingga sel kekurangan energi. Karena glukosa tidak dapat digunakan maka glukosa terakumulasi dalam darah. Bila seseorang mengalami kelebihan glukosa dalam darah, maka kelebihan glukosa tersebut terbawa kedalam ginjal dan dibuang melalui urin, sehingga penderita sering kencing, yang menyebabkan pasien akan selalu merasa haus untuk kompensasi hilangnya cairan dari tubuh.

### *Etiologi*

Penyebab diabetes tipe 1 dan tipe 2 masih belum jelas, tetapi riwayat keluarga dari penderita dapat meningkatkan resiko timbulnya penyakit pada dua tipe diabetes ini, beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa ada hubungannya dengan komponen genetik. Beberapa peneliti menyatakan bahwa terjadinya kelainan sistem imun merupakan faktor terjadinya diabetes tipe 1, sedangkan faktor lainnya adalah kelemahan jantung dapat berlanjut menjadi penyebab penyakit diabetes. Mutasi pada beberapa gen mungkin dapat menyebabkan diabetes tipe 1, misalnya insulin-dependent diabetes melitus (IDDM1) yang berlokasi pada kromosom no 6 adalah satu gen yang diduga penyebab diabetes tipe 1. Peran mutasi tersebut dapat meningkatkan kejadian penyakit masih belum diketahui, tetapi selama kromosom no 6 tersebut mengandung gen untuk antigen (antigen sendiri/self-antigen), ada kemungkinan

terjadi interaksi antara imunitas dan diabetes. Pada diabetes tipe 1 sistem imun dalam tubuh yaitu antibodi melekat pada sel betha pankreas sehingga sel betha tidak dapat memproduksi insulin. Sekitar sepuluh lokasi genom manusia termasuk gen pada lokasi IDDM2 pada kromosom no.11, dan gen glukokinase, yang merupakan enzim penting untuk metabolisme terletak pada kromosom no.7, diduga dapat meningkatkan kepekaan terjadinya diabetes tipe 1. Pada diabetes tidak tergantung insulin, keturunan mungkin salah satu penyebab, tetapi selama pankreas masih memproduksi insulin, penyakit diabetes terjadi karena insulin resisten, dimana tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulin secara efisien.

### *Gejala dan pengobatan*

Seseorang cenderung menderita diabetes tipe 2 selalu mengalami kegemukan dan beresiko menderita diabetes karena kelebihan lemak yang dapat menghambat insulin bekerja dengan baik. Menjaga keseimbangan bobot badan dan kesehatan dapat mencegah diabetes tanpa tergantung insulin (noninsulin-dependent), tetapi insulin dependent diabetes (tipe1) tidak dapat dicegah dengan metode tersebut.

Insulin dependent diabetes juga dinamakan juvenile diabetes atau diabetes tipe 1, adalah bentuk diabetes yang lebih berbahaya, terjadi pada anak-anak dan orang muda. Pankreas berhenti memproduksi insulin, dan hormon insulin harus diinjeksikan setiap hari. Sedangkan diabetes tipe 2 atau non-insulin dependent sering terjadi pada orang dewasa. Pada diabetes tipe 2 ini, pankreas dapat memproduksi insulin tetapi kurang efisien digunakan, atau resisten.

Tabel 8.2. Fenotipe dan genotipe diabetes tipe 1 dan tipe 2 dan gejala yang ditimbulkannya

	Diabetes tipe 1	Diabetes tipe 2
Fenotipe	<p>Penderita kebanyakan anak-anak dan orang muda</p> <p>Tubuh biasanya kurus atau bobot badan normal</p> <p>Cenderung menderita ketoasidosis</p> <p>Pemberian insulin harus selalu diberikan</p> <p>Pankreas rusak karena diserang sistem autoimun</p> <p>Mengalami defisiensi insulin absolut</p> <p>Pengobatan dengan injeksi insulin</p>	<p>Penderita sering terjadi pada umur lebih dari 40 tahun</p> <p>Tubuh biasanya gemuk</p> <p>-</p> <p>Tidak menderita ketoasidosis</p> <p>-</p> <p>Pemberian insulin tidak harus selalu dilakukan</p> <p>Pankreas tidak rusak</p> <p>-</p> <p>Mengalami defisiensi insulin relatif/ insulin resisten</p> <p>Pengobatan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dengan diet yang benar dan olahraga</li> <li>2. konsumsi tablet hipoglimik</li> <li>3. injeksi insulin</li> </ol>

Genotipe	Sering terjadi karena keturunan Kejadian penyakit pada kembar identik <50% Erat hubungannya dengan gen HLA	Sering terjadi karena keturunan Kejadian penyakit pada kembar identik >70% Tidak ada hubungannya dengan gen HLA
----------	--	---

## Autisme

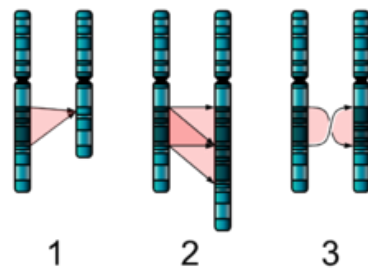
Autisme adalah gangguan perkembangan saraf yang terciri dengan gejala hambatan interaksi sosial dan komunikasi dengan sesamanya, dan tingkah laku mengulang-ulang pekerjaan. Gejala tersebut dimulai pada usia dini sekitar umur sebelum tiga tahunan. Autisme mempengaruhi proses informasi dalam otak disebabkan kerusakan konektivitas sel saraf dan sinapsisnya dan pengorganisasian sistem saraf tersebut, bagaimana mekanisme terjadi masih belum banyak diketahui. Ada dua gangguan autisme spektrum ("autism spectrum disorder"/ASD) yaitu: Asperger syndrom, keterlambatan dalam perkembangan penalaran (cognitive) dan bahasa, dan PDD-NOS (pervasive developmental disorder not otherwise specified), terdiagnosis bila kedua kriteria dari kedua bentuk gangguan tersebut tidak terjadi bersamaan.

Autisme banyak disebabkan oleh gangguan genetik, walaupun gangguan genetik pada autisme sangat kompleks dan masih belum jelas apakah ASD lebih disebabkan oleh terjadinya mutasi atau kombinasi diantara variasi kelainan genetik. Pada beberapa kasus autisme, kelainan ini sering disebabkan oleh agen penyebab gangguan kelahiran. Kontroversi yang terjadi dilaporkan bahwa kasus ini disebabkan oleh penyebab lain misalnya pencemaran lingkungan, tosisitas logam berat, pestisida atau vaksinasi pada anak-anak. Prevalensi kejadian autisme adalah sekitar 1-2 per seribu penduduk, prevalensi ASD sekitar 6 per seribu, dengan kejadian pada anak laki lebih banyak empat kali daripada anak perempuan. Jumlah penderita autisme terdiagnosis meningkat secara dramatis pada tahun 1980 an, disebabkan karena peningkatan kualitas metode diagnosis, penyebab terjadinya peningkatan prevalensi kasus autisme secara pasti masih belum jelas. Orangtua baru mengetahui kalau anaknya menderita autisme pada saat anaknya berumur sekitar dua tahunan. Gejala biasanya berjalan secara bertahap, tetapi beberapa anak penderita autis berkembang awalnya sebagai anak normal. Walaupun bantuan terhadap anak autis baik tingkah laku maupun penalaran supaya penderita autis dapat mandiri, bersosialisasi, dan kemampuan berkomunikasi, tetapi hal tersebut tidak akan dapat menyembuhkannya. Tidak banyak anak penderita autis bisa hidup mandiri setelah mencapai kedewasaan, tetapi beberapa kejadian mereka dapat sukses dalam kehidupan. Beberapa individu kadang memandang bahwa anak autis bisa ditoleransi sebagai anak yang tidak berbeda dengan anak lainnya dan tidak diberlakukan sebagai anak yang mengalami gangguan.

## *Etiologi*

Telah lama diasumsikan bahwa autisme disebabkan oleh adanya kelainan genetik, kognitive, dan saraf yang terciri berdasarkan gejala yang timbul. Ada kecenderungan bahwa

disamping autisme disebabkan oleh gangguan keturunan yang kompleks, ada penyebab lain yang sering menyertainya.



Gambar 8.5. Terjadinya delesi (penghapusan) segmen kromosom (1), duplikasi (2), dan inversi, yang diduga menyebabkan penyakit autisme pada anak.

Penyebab terjadinya penyakit autisme sangat diduga oleh adanya kelainan genetik, walaupun autisme karena kelainan genetik sangat kompleks dan tidak jelas apakah ASD disebabkan oleh mutasi gen yang jarang ditemukan atau interaksi dari banyak gen varian. Kompleksitas justru disebabkan oleh interaksi dari multipel gen, pengaruh lingkungan, dan faktor epigenetik yang tidak merubah DNA tetapi secara diturunkan dan pengaruh dari ekspresi gen. Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa anak kembar kemungkinan menderita autisme adalah 0,7 dan sekitar 0,9 adalah ASD, dan hubungan keluarga dari autisme tersebut dapat mencapai 25 kali kemungkinan kejadiannya dibanding dengan kejadian autisme secara umum. Tetapi hampir semua kondisi mutasi gen dapat menyebabkan resiko terjadinya autisme belum dapat ditentukan. Pada dasarnya autisme tidak dapat ditelusuri melalui hukum Mendel (gen tunggal), mutasi atau abnormalitas dari kromosom misalnya pada gejala “fragil X syndrome” dan tak satupun adanya kelainan genetik berhubungan dengan ASD. Sejumlah kandidat gen yang telah ada, yang hanya mempunyai efek kecil, hanya timbul dari setiap gen tertentu. Jumlah besar individu autis dengan anggota keluarga mungkin tidak terpengaruh oleh penghapusan jumlah salinan variasi-spontan atau duplikasi dalam bahan genetik selama meiosis. Oleh karena itu, sebagian besar kasus autis dapat terlacak penyebab genetik yang diwariskan tetapi tidak mewarisi: yaitu mutasi yang menyebabkan autisme tidak hadir dalam genom orangtua. Beberapa bukti menyatakan bahwa titik disfungsi sinaptik sebagai penyebab autisme. Semua teratogen dikenal (agen yang menyebabkan cacat lahir) yang berhubungan dengan risiko autisme muncul dan berpengaruh dalam waktu delapan minggu pertama dari konsepsi, dan meskipun ini tidak mengesampingkan kemungkinan bahwa autisme dapat mulai terjadi atau terpengaruh kemudian, ada bukti kuat bahwa autisme muncul pada saat awal pengembangan faetus. Meskipun bukti penyebab lingkungan lainnya dapat terjadi, tetapi hal ini belum dapat diketahui dengan jelas dan masih dilakukan penelitian secara ekstensif. Faktor-faktor lingkungan yang telah diklaim untuk berkontribusi atau memperburuk autisme, mungkin penting dalam penelitian di masa depan, termasuk makanan tertentu, penyakit menular, logam berat, pelarut, diesel, PCB, ftalat dan fenol digunakan dalam produk plastik, pestisida, retardants brominated flame, alkohol, merokok, obat-obatan terlarang, vaksin, dan pralahir stres. Orangtua pada awalnya mungkin menyadari bahwa gejala autistik pada anak mereka terjadi setelah dilakukan vaksinasi rutin, dan ini telah melahirkan teori-teori bahwa yang menyebabkan autisme adalah mungkin pengawet vaksinnnya. Meskipun teori ini kurang meyakinkan bukti ilmiah dan secara biologis masuk akal, kekhawatiran orangtua tentang

autisme telah menyebabkan kemungkinan lebih rendah dari imunisasi anak-anak dan kemungkinan lebih tinggi dari wabah campak.

### *Gejala*

Timbulnya gejala Autisme adalah hasil dari perubahan yang berhubungan dengan pematangan di berbagai sistem otak, bagaimana autisme terjadi belum dipahami dengan baik. Mekanisme dapat dibagi menjadi dua bentuk yaitu: i) Patopsikology dari struktur otak dan proses yang terkait dengan autisme, dan ii) hubungannya dengan neuropsikologi antara struktur otak dan perilaku. Perilaku tampaknya memiliki beberapa patopsikologi, seorang anak menderita autisme mempunyai stereotipe melakukan gerakan yang berulang-ulang, misalnya bertepuk tangan, membuat suara, menggelengkan kepala, atau menggoyangkan badan. Perilaku resistensi terhadap perubahan, misalnya perabot rumah tidak boleh dipindahkan, tidak mau diganggu, menu makanan tidak boleh berubah, program televisi tetap dan sebagainya. Gejala yang lebih parah adalah suka mencederai diri sendiri ataupun orang lain, misalnya mencubit, menggigit tangan, membenturkan kepala dan sebagainya.



Gambar 8.6. anak menderita utisme mempunyai stereotipe melakukan gerakan yang berulang-ulang

### *Penanganan dan prognosa penderita autisme*

Penanganan penderita autisme ditujukan untuk membantu kekurangan kemampuan anak dan menghindari bahaya yang ditimbulkannya dan mengupayakan kemandirian fungsional sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup mereka. Perawatan penderita disesuaikan dengan kebutuhannya dan pendidikan anak merupakan hal utama untuk penanganan penderita. Pengobatan secara psikologis menunjukkan hasil yang lebih baik daripada tidak dilakukan pengobatan sama sekali. Program pengobatan khusus dengan terapi psikologis lebih awal dapat membantu anak memperoleh kepercayaan diri dalam hubungan sosial dan keterampilan dalam bekerja, dan sering meningkatkan fungsi kehidupan mereka serta mengurangi keparahan gejala dan perilaku yang tidak biasa. Pengobatan psikologik secara intensif pada anak sekitar umur 3 tahun sangat baik dilakukan yaitu meliputi analisis perilaku (“applied behaviour analysis”/ABA), model perkembangan, pengajaran terstruktur, pidato dan terapi bahasa, keterampilan dalam bersosialisasi, dan terapi okupasi. Perawatan ABA secara intensif memperlihatkan efektifitas dalam meningkatkan fungsi global anak prasekolah dan meningkatkan kinerja intelektual anak usia muda.

Ramalan penyakit (prognosis) untuk penderita autisme tidak dapat disembuhkan, pada umumnya mereka meninggal pada usia relatif muda.

## Schizophrenia

Schizophrenia adalah gangguan mental yang disebabkan oleh terputusnya hubungan antara proses berpikir dan respon emosional. Gejala yang paling sering terlihat adalah adanya halusinasi pendengaran, paranoid atau delusi, atau tidak sinkronnya antara perkataan dan berpikir, yang biasanya disertai dengan disfungsi sosial dan pekerjaan. Biasanya gejala tersebut terjadi pada orang muda, dengan prevalensi sekitar 1,5%. Diagnosis biasanya dilakukan hanya pada laporan pasien sendiri berdasarkan kejadian yang dialaminya dan dengan pengamatan tingkah laku penderita. Tidak ada uji laboratorium untuk uji schizophrenia. Gangguan penyakit diperkirakan berpengaruh terhadap kognitif, dan juga permasalahan dari kebiasaan yang selalu dilakukan dan emosi yang dialami. Penderita schizophrenia biasanya juga mengalami hal lain seperti depresi berat dan gangguan penalaran, hal tersebut dialami oleh sekitar 45% penderita. Problem sosial seperti tidak ada pekerjaan (pengangguran), kemiskinan dan tidak punya tempat tinggal sering menyebabkan terjadinya kasus schizophrenia. Rata-rata harapan hidup penderita sekitar 10-12 tahun sejak penyakit timbul dan bisa kurang bila penderita mengalami gangguan kesehatan/penyakit lain, disamping itu terjadinya kasus bunuh diri penderita dapat mencapai angka 5%.

### *Etiologi*

Diperkirakan kejadian schizophrenia yang diturunkan cenderung bervariasi dan sulit dibedakan apakah penyakit ini dari keturunan ataupun pengaruh lingkungan, walaupun kecenderungan penyakit tersebut kemungkinan besar karena keturunan tetapi pengaruh lingkungan sangat berperan. Banyak peneliti menduga bahwa schizophrenia adalah suatu kondisi penyakit keturunan yang kompleks, dan melibatkan banyak gen yang berpotensi menyebabkan penyakit pada setiap jalur mekanisme dan individu yang berbeda pula. Beberapa peneliti menduga beberapa jenis gen dan faktor resiko lainnya harus hadir untuk dapat menyebabkan terjadinya penyakit, tetapi hal ini masih belum jelas. Gen yang berpotensi untuk peningkatan terjadinya penyakit schizophrenia dan gangguan bipolar (gangguan jiwa yang berlawanan) ditemukan dalam genom yang sangat luas yaitu gen yang sebagian terpisah atau sebagian gen saling overlap (bertumpuk) diantara dua jenis gangguan yang bersamaan. Suatu analisis hubungan genetik (metaanalyses) dari penyakit ini menunjukkan adanya daerah kromosom yang lebih sensitif, yang berinteraksi secara langsung dengan "Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)" protein gen. Dewasa ini "zinc finger protein 804A" mempunyai peran yang penting sama pentingnya dengan daerah gen pada kromosom no 6 HLA. Pada beberapa kasus schizophrenia erat hubungannya dengan delesi atau duplikasi dari sequen DNA yang sangat kecil (disebut kopi dari sejumlah varian) dan tidak proporsional terjadi didalam gen yang terlibat dalam signal neuron dan perkembangan otak, kognitif, behaviour dan variasi psikologik. Hubungan delesi dan duplikasi tersebut juga ditemukan pada kedua penderita autisme dan schizophrenia, hasil penelitian menunjukkan bahwa hubungan kedua kelainan tersebut sering dijumpai pada kombinasi sindrom delesi pada 1q21.1, velo-cardio-facial sindrom dan Phelan-McDermid syndrome. Duplikasi dari sebagian kromosom yang berlawanan dari sindrom tersebut lebih mengakibatkan terjadinya gejala autisme. Hasil penelitian dari kedua kelainan tersebut (autisme/schizophrenia) erat hubungannya dengan pada kromosom nomer 15(15q13.3), 16(16p13.1) dan 17(17p12).

Beberapa faktor penyebab penyakit ini diperkirakan terjadi pada awal perkembangan sistem saraf (prenatal) sehingga terjadi resiko yang berkembang menjadi schizophrenia. Ada perkiraan terjadi hubungan antara gangguan patologi pada uterus dengan resiko perkembangan saraf yang menyebabkan resiko adanya gejala schizophrenia. Tinggal di daerah

urban, lingkungan yang padat, daerah yang kumuh juga diduga dapat meningkatkan resiko terjadinya kelainan ini. Kemiskinan, migrasi, pengungsian, diskriminasi ras, problem keluarga, pengangguran, rumah yang tidak nyaman, juga merupakan faktor peningkatan resiko terjadinya gejala schizoprenia. Pengalaman masa kanak-kanak yang tidak baik, trauma masa kecil dapat menyebabkan terjadinya gangguan schizoprenia pada masa dewasanya nanti.

### *Gejala*

Seseorang didiagnosis menderita schizoprenia bila mengalami halusinasi (paling sering mendengar sesuatu yang tidak ada/halusinasi suara), delusion (berimajinasi/berfantasi), dan berpikir dan berbicara tidak terkontrol. Berlanjut dengan tidak dapat berfikir secara teratur, gangguan emosional, kurang responsive dan tidak ada motivasi. Ketidak mampuan kognitif sosial erat berhubungan dengan gejala schizoprenia, gejala paranoia, isolasi sosial sering dijumpai. Schizoprenia sering terjadi pada usia awal masa kedewasaan dan akhir masa kedewasaan, gejala sering terlihat pada pria (40%) dan wanita (30%), kejadian meningkat pada usia sekitar 19 tahunan, kondisi periode krisis tersebut adalah masa dimana orang bersosialisasi dan menjalin hubungan dengan orang lain. Untuk mencegah berkembangnya gejala schizoprenia, perlu diidentifikasi fase prodromal (pre-onset) fase dimana gejala mulai timbul tanda penyakit, dan harus segera dilakukan terapi, gejala ini berjalan sekitar 30 bulan sebelum gejala schizoprenia jelas terlihat. Seseorang yang mulai menunjukkan terjadinya gejala schizoprenia tidak memperlihatkan tanda-tanda yang spesifik mengenai gangguan sifat sosial, iritabilitas dan dysphoria pada fase prodromal, dan sedikit gejala psikosis, hal ini akan berkembang menjadi psykosis bila penyakit telah terjadi.

Pada penelitian terhadap 168.000 penduduk Swedia yang sedang menjalani pengobatan psikiatrik, schizoprenia erat hubungannya dengan usia harapan hidup yang hanya mencapai 80-85% dari populasi tersebut. Penderita wanita harapan hidup sedikit lebih baik daripada pria, dan penderita schizoprenia harapan hidupnya lebih baik daripada penyakit lain seperti serangan jantung dan stroke. Tetapi schizoprenia dapat mempercepat kematian karena sering terjadinya kasus bunuh diri pada penderitanya. Diantara penderita schizoprenia sekitar 10% meninggal karena bunuh diri, paling sering terjadi pada fase gejala timbul semenjak diketahui menderita sakit dan dibawa kerumah sakit. Berdasarkan gejala kelainan ini ada istilah gejala “positif dan negatif (atau defisit)”. Gejala positif adalah individu yang menunjukkan tingkah laku abnormal yaitu delusion, halusinasi pendengaran, dan gangguan berfikir, gejala psikosis. Sedangkan gejala negatif, penderita tidak menunjukkan gejala schizoprenia tetapi ada perilaku tidak normal, dan ini seperti juga terjadi pada orang normal, cirinya adalah emosi yang tidak stabil, kelainan bicara, selalu merasa tidak nyaman, tidak atau kurang bergairah terhadap lawan jenis, dan kurang adanya motivasi. Gejala negatif ini menyebabkan kualitas hidupnya rendah, hidup tidak berguna, susah diajak melakukan kegiatan yang positif. Menurut publikasi buku edisi ke 4 dari “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)” diagnosis schizoprenia dibagi menjadi 3 bagian yaitu:

1. Gejala karakteristik: Ada dua gejala atau lebih yang timbul dalam jangka waktu satu bulan atau kurang, dapat diremisi dengan pengobatan, gejalanya adalah:

- delusion
- halusinasi

- berbicara tidak teratur, pada saat bicara formal
- simptom negatif: respon emosi menurun, kurang bicara, kurang bermotivasi

2. disfungsi sosial/okupasional: Terjadi sejak dimulai gejala kelainan yang timbul, yang terlihat adalah penurunan fungsi seperti pekerjaan, hubungan antar teman, perawatan diri, sangat jelas terlihat dibawah standar normal kehidupan

3. Tempo: gejala terus berlanjut kelainan terjadi persisten sedikitnya 6 bulan, pada periode 6 bulan tersebut paling tidak satu bulan diremisi dengan pengobatan.

Bila gejala kelainan tersebut terlihat selama lebih dari satu bulan tetapi kurang dari 6 bulan, diagnosis terjadinya schizoprenia positif. Gejala psikotik kurang dari satu bulan mungkin hanya gangguan psikotik singkat, dan kondisi yang bervariasi dikelompokkan sebagai gangguan psikotik yang tidak spesifik. Schizoprenia tidak dapat didiagnosis bila gejalanya gangguan mood saja dan hanya sebentar. Gejala psikotik mungkin terlihat pada beberapa gangguan mental lainnya, termasuk gangguan bipolar, gangguan personalitas, intoksikasi obat, dan obat yang menyebabkan psikosis. Schizoprenia juga mungkin terjadi komplikasi dengan gangguan kompulsive obsesi (obsessive-compulsive disorder/OSCD) dan sulit dibedakan antara kedua gangguan tersebut antara delusi dari OCD dengan delusi dari schizoprenia.

Menurut DSM-IV-TR schizoprenia mempunyai lima sub-klas/tipe yaitu:

- Tipe paranoid: tipe ini menunjukkan gejala delusi dan halusinasi, gangguan berfikir, perilaku tidak terorganisir, dan afektif rata-rata tidak ada.
- Tipe disorganisasi: disebut "hebephrenic schizoprenia", dimana gangguan berfikir dan afektif rata-rata hadir bersamaan.
- Tipe katatonik: Penderita diam tanpa bergerak atau sebaliknya terlihat gelisah dan bergerak tanpa tujuan, gejala termasuk katatonik stupor dan fleksibilitasnya kaku.
- Tipe tidak terdiferensiasi: Gejala psikotik terlihat seperti pada tipe paranoid dan adanya gejala berfikir tidak terorganisasi.
- Tipe residual: Simptom positif terlihat tetapi pada tingkat yang rendah

#### *Penanganan dan pengobatan*

Penanganan schizoprenia dapat efektif bila diukur dengan menggunakan metode standar, yang dilihat menurut gejala yang paling sering timbul menurut gejala positif dan negatif (Positive and Negative Syndrom Scale/PANSS). Penanganan gejala untuk meningkatkan fungsi dapat diharapkan akan diperoleh dengan hasil yang lebih baik daripada usaha penyembuhan lain. Metode cara penanganan telah mengalami banyak kemajuan sejak pertengahan tahun 1950 an dengan penggunaan obat chlorpromazin. Pada kasus schizoprenia yang parah, penderita dapat di rawat di rumah sakit karena kesadaran sendiri atau dipaksakan bila kondisi sudah tak tertangani. Pada kebanyakan masyarakat di negara berkembang, schizoprenia di obati secara tidak biasa/informal, menurut metode masyarakat yang telah ada. Pada penelitian di negara maju terhadap masyarakat negara berkembang oleh organisasi kesehatan dunia (WHO) selama beberapa dekade menunjukkan bahwa penanganan penderita schizoprenia rata-rata lebih baik.

Pemberian obat pada penderita schizoprenia pertama-tama adalah dengan obat antipsychoetik, obat ini berpengaruh terhadap penurunan gejala positif psikosis. Hampir semua obat antipsychoetik dapat menunda gejala psikotik selama 7-14 hari setelah pemberian. Beberapa obat baru antipsychoetik sering dipilih untuk pengobatan awal daripada obat antipsychoetik yang lama, walaupun harganya lebih mahal dan mempunyai efek samping menyebabkan penyakit obesitas. Pada sekitar tahun 2005-2006, pengobatan antipsychoetik generasi pertama "perphenazine" lebih baik daripada beberapa obat antipsychoetik baru lainnya hal tersebut adalah laporan secara random hasil penelitian yang dilaporkan oleh "US national Institute of Mental Health"( Clinical Antipsychoetik Trials of Intervention Effectiveness /CATIE) yang dilakukan selama 18 bulan. Obat Clozapine adalah obat yang paling efektif terhadap penderita yang kurang merespon terhadap obat antipsychoetik lainnya, tetapi mempunyai efek samping yang kurang baik. Karena resiko yang ditimbulkan obat ini cukup rendah maka Clozapine dianjurkan untuk digunakan pada awal penderita schizoprenia selama bertahun-tahun sebelum obat pada kelas yang sama di rekomendasikan oleh "Food Drug Administration (FDA)" di Amerika untuk digunakan pada penderita anak dan orang berumur belasan tahun. Khusus anak dan orang umur belasan tahun yang menderita schizoprenia pemberian obat harus dikombinasi dengan terapi individu dan orangtua harus ikut dilibatkan.

Terapi psikologis atau psychotherapi banyak direkomendasikan untuk diberikan pada penderita schizoprenia, walaupun pengobatan ini harus disertai dengan farmakoterapi, karena psychotherapi memerlukan keahlian yang khusus untuk schizoprenia dan perlu pelatihan yang baik. Terapi kognitif behaviour (Kognitif behavioral therapy/ CBT) digunakan pada target gejala yang spesifik yaitu untuk meningkatkan kepercayaan diri, fungsi sosial dan wawasan. Walaupun penggunaan metode ini kurang meyakinkan tetapi metode ini sudah lama digunakan yaitu sekitar pertengahan 1990 an, CBT merupakan metoda pengobatan yang efektif untuk menurunkan gejala positif dan negatif schizoprenia, juga untuk meningkatkan fungsi otak. Pendekatan lain terapi schizoprenia adalah dengan kognitif remediasi, yaitu teknik remediasi untuk penderita defisit neurokognitif yang kadang dijumpai pada penderita schizoprenia, hasilnya cukup baik yaitu terjadi perubahan perkembangan aktifitas otak. Teknik ini dasarnya adalah rehabilitasi neuropsykologik, sehingga dapat meningkatkan efektifitas kognitif. Pendidikan dalam keluarga dimana seluruh keluarga dilibatkan dalam mendidik penderita schizoprenia secara konsisten juga dilaporkan mendapatkan hasil yang baik yaitu dengan pelatihan keterampilan sosial, mendengarkan musik atau bermain alat musik juga merupakan alternatif untuk terapi.

## **Epilepsy**

Kata epilepsi adalah kata dari bahasa Yunani yang berarti hilang kesadaran dan kejang-kejang (*seizure*), merupakan gejala gangguan saraf kronis yang banyak menyerang manusia muda/anak-anak sampai usia tua lebih dari 65 tahun, bahkan dapat terjadi setiap waktu. Gejala tersebut juga dapat terjadi pada waktu pasca operasi otak pada saat penderita baru bangun setelah operasi otak. Penderita epilepsi biasanya hanya dapat dikontrol/diawasi saja, tetapi tidak dapat sembuh dengan pengobatan, walaupun dengan cara operasi mungkin dapat dilakukan pada kasus yang khusus. Tetapi pada kebanyakan penderita terutama di negara berkembang pengawasan/kontrol timbulnya *seizure* tidak dilakukan, sehingga penderita biasanya tidak dapat hidup lama, apalagi kalau penyakit tersebut tiba-tiba menyerang pada saat penderita berada pada tempat yang berbahaya dan sendiri (kolam renang, di dapur pada waktu masak dsb). Epilepsi bukan merupakan gangguan penyebab tunggal, tetapi merupakan gangguan penyebab beberapa hal yang berhubungan erat dengan ketidak normalan aktivitas

listrik dalam saraf otak. Ada sekitar 40 jenis epilepsi yang menyerang manusia salah satu diantaranya adalah diturunkan dan juga penyebab multifaktor.

### *Etiologi dan gejala*

Gejala tidak sadarkan diri dan kejang (seizure) biasanya terjadi secara mendadak dan tidak terduga, tetapi beberapa tipe epilepsi terjadinya gejala seizure tersebut dipicu oleh sesuatu hal sebelum timbul gejala. Kondisi tersebut dinamakan refleksi epilepsi, misalnya “fotosensitisasi epilepsi”, seizure terjadi karena dipicu oleh pijaran sinar. Berdasarkan pemicu terjadinya seizure tersebut maka diagnosis penyebab gejala seizure dapat dilakukan. Disamping itu penyebab timbulnya gejala pada penderita epilepsi adalah emosi stres, kurang tidur, waktu tidur, alkohol dan sebagainya. Timbulnya gejala seizure pada penderita epilepsi wanita dapat juga terjadi pada saat siklus menstruasi.

### *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)*

Jenis penyakit epilepsi ini adalah penyakit epilepsi yang diturunkan atau disebut “idiopathic localization-related epilepsy disorder” yang menyebabkan terjadinya gejala seizure pada waktu tidur, yang biasanya menyerang anak-anak. Gejala seizure dimulai dari bagian lobus frontal dari otak yang menyebabkan terjadinya pergerakan saraf motor yang kompleks seperti merentangkan tangan, menaikkan dan menurunkan lengan, dan menekuk lutut. Melakukan olah vokal seperti berteriak, bergumam, atau menangis juga sering terlihat. Penyakit epilepsi jenis ini sering dikelirukan dengan diagnosis sebagai mimpi buruk bagi penderita. ADNFLE disebabkan oleh faktor genetik, pada gen yang terkode pada beberapa reseptor nicotinic acetylcholin.

### *Beberapa penyebab epilepsi berdasarkan kelompok umur*

- Pada bayi yang baru dilahirkan (neonatal), banyak disebabkan oleh terjadinya ” hypoxic-ischemic encephalopathies”, (kekurangan oksigen pada otak) karena infeksi, traumatik, kongenital abnormalitas pada saraf pusat dan gangguan metabolisme
- Pada anak balita, febril seizure sering ditemukan, juga mungkin disebabkan karena infeksi pada saraf pusat dan traumatik
- Pada masa anak-anak, gejala epilepsi mulai terlihat nyata dan mudah dikenali
- Pada usia yang lebih tua, penyakit serbrovaskuler sering ditemukan, dan terjadi kecenderungan timbulnya tumor otak, trauma dan gangguan degeneratif lainnya, seperti penyakit alzheimers.

Terjadinya mutasi pada beberapa gen, erat hubungannya dengan bermacam bentuk epilepsi. Beberapa gen yang terkode untuk sub-unit protein merupakan ikatan saluran ion dan merupakan bentuk terjadinya epilepsi secara umum dan sindroma seizure pada bayi yang baru lahir. Beberapa ligan merupakan pintu masuknya ion berhubungan dengan tipe epilepsi terjadinya neurotoksik pada sel saraf frontal dan epilepsi secara umum. Salah satu dugaan mekanisme dari beberapa bentuk epilepsi yang diturunkan adalah adanya mutasi dari gen yang terkode untuk saluran sodium dalam protein, adanya defektif saluran sodium ini terbuka dalam waktu lama sehingga menyebabkan neuron mengalami hiper-eksitasi. Glutamat yang merupakan eksitator neurotransmitter terbebaskan dari neuron dalam jumlah besar yang kemudian akan terikat dengan neuroglutamatergik yang terdekat. Sebagai akibatnya memicu pembebasan ion kalsium ( $Ca^{2+}$ ) pada post-synaptik sel saraf. Kelebihan ion kalsium yang terbebaskan akan bersifat toksik terhadap sel saraf. Hippocampus yang mempunyai volume yang besar yang berisi neuron glutamanergik dan reseptor NMDA, yang permeabel terhadap

Ca<sup>2+</sup> akan mengikat sodium dan glutamat, daerah inilah yang menyebabkan terjadinya gejala seizure epileptik. Akibat dari berkembangnya eksitasi dalam neuron kemungkinan dapat menyebabkan kematian neuron. Rangsangan dari pemaparan bahan kimia dapat mengindus seizure, misalnya pemaparan pestisida yang berulang-ulang dapat mengindus seizure pada hewan dan manusia. Mekanisme dari proses pemaparan pestisida ini adalah efek eksitasi pada saraf (eksitoksisitas).

#### *Usaha pengobatan dan penanganan epilepsi*

Usaha pengobatan untuk mengurangi gejala yang timbul biasanya diberikan oleh dokter yang merawatnya, dokter spesialis neurologi dan bedah saraf, mereka biasanya ahli dalam penanganan epilepsi. Tetapi pengetahuan mengenai akurasi deferensiasi antara epilepsi umum dan partial epilepsi harus dikuasainya dengan baik, terutama dalam perlakuan pengobatan yang sesuai untuk jenis epilepsi tersebut. Pada beberapa kasus perlakuan implantasi untuk stimulator nervus vagus, atau diet khusus dapat menolong mengurangi gejala. Pengobatan dengan obat antikonvulsan kadang juga dapat mengurangi gejala seizure, sering terjadi pengobatan antikonvulsan ini dapat memperpanjang umur penderita dan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Sedangkan terjadinya efek samping dari pengobatan antikonvulsan ini sangat bervariasi untuk setiap individu.

#### **Albinisme**

Albinism (dari bahasa latin albus berarti putih, juga disebut achroma, achromasia atau achromatosis) adalah merupakan bentuk gangguan kongenital hipopigmentasi, yang terciri dengan gejala partial atau total kekurangan pigmen melanin pada mata, kulit dan rambut. Albinisme/albino/bule (Indonesia) adalah gangguan keturunan alele resesif, kondisi ini menyebabkan penyakit keurangan pigmen yang dapat terjadi pada makhluk mamalia (termasuk manusia), ikan, burung, reptil dan amfibia. Kebanyakan kasus albino disebabkan oleh keturunan biologi dari gen resesif alele, tetapi ada sebagian disebabkan oleh mutasi gen yang menyebabkan albino. Albinisme dapat terjadi pada semua orang dari berbagai bangsa di dunia. Diperkirakan sekitar satu dari 17.000 menderita salah satu tipe dari albino, sehingga diduga satu dari 70 orang sebagai karier dari gen OCA (ocular cutaneous albinism/ gen penyebab albino). Ocular cutaneous albinism tipe 1 diderita oleh sekitar 1 dari 40.000 orang, tetapi jarang terjadi pada penduduk keturunan Afrika-Amerika. Tetapi sebaliknya OCA albinisme tipe 2 paling banyak ditemukan pada bangsa Afrika hitam.



Gambar 8.7. Anak penderita albinisme

Secara keseluruhan prevalensi OCA 2 diperkirakan sekitar 1 dari 36.000 di Amerika Serikat, dan sekitar 1:10.000 diantara keturunan Afrika-Amerika. OCA tipe 3 diperkirakan prevalensinya 1:8.500 di Afrika, dan jarang ditemukan pada ras kaukasia dan Asia. Belakangan ini mutasi gen ke 4 menyebabkan terjadinya albinisme OCA tipe 4, OCA tipe 4 diperkirakan terjadi pada 18 % dari pasien albinisme di Jepang.

### *Etiologi*

Penyakit albino tersebut disebabkan terjadinya gangguan produksi melanin dalam tubuh, dimana albinisme dikategorikan dalam dua bentuk yaitu tyrosinase positif (+) atau negatif (-). Pada kasus albinisme tyrosinase(+), enzim tyrosinase ada dalam tubuh, sel pigmen (melanosit) tidak mampu memproduksi melanin. Sedangkan pada tyrosinase(-), enzim tyrosinase tidak berfungsi sama sekali, pengelompokan ini berdasarkan hasil penelitian terkini. Paling tidak ada empat gen yang berperan terhadap penyebab albinisme OCA 1-4. Oculocutaneous albinisme 1 (OCA1) disebabkan oleh mutasi gen tyrosinase (TYR) pada kromosom 11q14.3. Gen tersebut mengandung 5 exon berukuran sekitar 65 kb DNA genom dan terkode pada protein dari asam amino ke 529. TYR adalah enzim yang mengandung Cu yang mengkatalisis dua tahapan pertama alami jalur biosintesis melanin, yang menggabungkan tyrosin pada L-dihidro-fenilalanin (DOPA) yang menghasilkan DOPA-quinone.

Bila terjadi mutasi akan menyebabkan tidak terjadi aktivitas tyrosinase sama sekali pada gen OCA1A, dimana mutasi tersebut juga mengganggu aktivitas beberapa enzim yang menyebabkan pada OCA1B, menyebabkan tidak adanya akumulasi pigmen melanin selamanya. Mutasi gen OCA2 menyebabkan perubahan fenotipe OCA2. Gen tersebut terdiri dari 24 exon yang berukuran 345 DNA genom pada lokasi 15q11.2-q12 dan terkode pada 838 asam amino. Protein OCA2 sangat penting dalam biogenesis dari melanosom dan secara normal memproses dan transport protein melanosom seperti TYR dan TYRP1. Oculocutaneous albinisme 3 disebabkan oleh mutasi gen tyrosinase-related protein 1 (TYRP1) pada kromosom 9p23. TYRP1 berukuran sekitar 17kb DNA genom dan mengandung 8 exon yang terkode protein dari 536 asam amino. Tyrosin-related protein1(TYRP1) adalah enzim yang berperan dalam proses biosintesis melanin yang mengkatalisis oksidasi dari 5,6-dihidroxyindol-2-carboxylic acid (DHICA) monomer kedalam melanin. Penelitian pada melanosit mencit terlihat bahwa TYRP1 berfungsi untuk menstabilisasi Tyr dan terjadi mutasi pada TRYRP1 menyebabkan terjadinya penundaan masa kedewasaan dan degradasi Tyr lebih awal.

Bila terjadi mutasi pada gen “membrane-associate transporter protein” (MATP) menyebabkan terjadinya albinisme tipe OCA4. Gen MATP terdiri dari 7 exon berukuran 40 kb DNA genome dan mapping pada kromosom 5p13.3. Protein MATP adalah asam amino ke 530 terdiri dari 12 putativ transmembran domain dan terlihat strukur dan sequen mirip dengan transporter sukrose pada tanaman. Terjadinya mutasi pada MATP ditemukan pertama kali pada pasien bangsa Turki yang menderita kelainan albinisme OCA.

### *Gejala*

Semua tipe albinisme mempunyai kelainan yang sama pada bola mata, termasuk gejala nystagmus kongenital, hipopigmentasi iris yang berkembang menjadi translucency iris, kurangnya pigmentasi dari epitel retina, foveal hipoplasi, berkurangnya penglihatan pada kisaran 20/60 sampai 20/400 dan kesalahan refraksi, dan kadang derajat pencitraan warna juga berkurang. Gejala fotofobia mungkin terjadi secara permanen. Sering terjadi adanya gangguan pergerakan saraf optik, termasuk persilangan serabut chiasma optik yang berakibat

terjadinya strabismus dan berkurangnya penglihatan stereoskopik . Pada OCA tipe 1A, rambut, alis, bulumata berwarna putih dan kulit juga berwarna putih. Pada OCA tipe 1B rambut yang tadinya berwarna putih secara perlahan dapat berubah mengalami pigmentasi sekitar 1 sampai 3 tahun kemudian dan iris yang berwarna biru dapat berubah menjadi hijau atau coklat, ukuran visual sekitar 2/100.



Gambar 8.8. Penderita albinisme memperlihatkan gejala strabismus mata

#### *Penanganan*

Penyakit albino/bule adalah suatu kondisi penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi beberapa perlakuan dapat dikerjakan untuk memperingan gejala penyakit. Yang paling penting adalah meningkatkan daya penglihatan, melindungi mata dari sinar terang, dan mencegah kerusakan kulit dari sinar matahari. Perbaikan kondisi tersebut sangat bergantung pada tipe dari albinisme dan keparahan gejala yang terjadi, pada orang tertentu dengan gejala ocular albinisme mungkin dapat terjadi perubahan normal pigmentasi dari kulit, sehingga tidak perlu dilakukan pencegahan kerusakan kulit. Bagian yang terpenting untuk terapi adalah rehabilitasi penglihatan, operasi adalah salah satu alternatif untuk memperbaiki otot mata untuk mengurangi gejala nystagmus, strabismus kesalahan refraktif seperti astigmatisme. Operasi strabismus dapat meningkatkan daya penglihatan, begitu juga operasi pada penderita nystagmus. Penggunaan kacamata atau lensa kontak juga dapat dilakukan untuk mengoreksi penglihatan untuk membaca atau melihat jauh walaupun penglihatan tersebut masih belum sempurna.

#### **Alzheimer's disease (AD)**

Penyakit Alzheimer adalah penyakit degeneratif yang ditandai dengan penurunan secara progresive daya cognitive dan fungsional pada saraf otak dan perifer. Penyakit ini tidak dapat diobati, dan ditemukan pertama kali oleh seorang dokter psikiatris dan neuropatolog berkebangsaan Jerman bernama Alois Alzheimer pada tahun 1906, sehingga penyakit ini dinamakan “Alzheimer disease” yang didiagnosis terjadi pada orang berumur sekita 65 tahunan. Tetapi dewasa ini penyakit tersebut mulai banyak ditemukan pada orang yang berumur lebih muda, pada tahun 2006 kasus Alzheimer diderita oleh 26.6 juta diseluruh dunia, diramalkan penyakit ini terus bertambah dan berefek pada 1 diantara 85 orang pada tahun 2050.

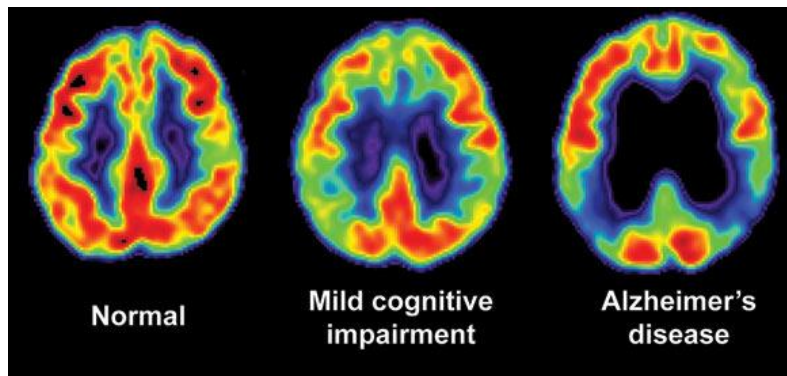
## *Etiologi*

Pada tahun 1991 seorang peneliti menduga bahwa penyebab AD adalah ditemukan adanya deposit amyloidbeta ( $A\beta$ ) yang menyebabkan timbulnya gejala penyakit sehingga disebut sebagai postulat “amyloid hypothesis”. Postulat tersebut diperkuat dengan ditemukannya lokasi gen dari “amyloid betha precursor” (APP) pada kromosom ke 21. Berdasarkan pada faktor penemuan tersebut seseorang dengan kromosom trisomy 21 (Down Syndrome) yang mempunyai gen ekstra kopi mempunyai resiko menderita AD pada umur sekitar 40 tahunan. Gen APOE4 (apolipoproteinE4) adalah gen utama yang merupakan gen yang beresiko terhadap penyakit AD, karena gen ini menyebabkan terjadinya kelebihan produksi amyloid dalam otak sebelum gejala penyakit AD timbul. Deposit dari  $A\beta$  akan menimbulkan gejala AD.

Kemungkinan lain dari terjadinya penyakit ini juga disebabkan oleh usia tua (proses penuaan) yang erat hubungannya dengan rusaknya myelin pada saraf otak. Terjadinya demyelinasi (hilangnya lapisan saraf) menyebabkan transport dari axon mengalami degenerasi, hal ini menyebabkan terjadinya disfungsi neuron. Pembebasan zat besi pada saat myelin rusak diduga sebagai penyebab keparahan penyakit. Sistem homeostatik yang melakukan proses perbaikan myelin berperan dalam pembentukan deposit protein seperti Amyloidbeta ( $A\beta$ ).

## *Gejala*

Jalannya penyakit terjadi secara progresif dalam hal penurunan daya kognitif dan fungsi dari sistem saraf, dan dibagi menjadi empat fase: pre-dementia, early-dementia, moderat-dementia, dan advance-dementia.



Gambar 8.9. Scanning pada otak yang menunjukkan kadar glukosa (berwarna merah) pada orang normal dan penderita alzheimer. (Cindee Madison and Susan Landau/UC Berkeley)

## Pre-dementia

Gejala pertama yang terlihat kadang dikelirukan dengan proses penuaan atau gejala stres. Penyakit akan terdiagnosis dengan uji neuropsykologik dan terlihat adanya gejala adanya kesulitan dalam daya kognitif sampai jangka waktu sekitar delapan tahun sebelum

penderita dinyatakan positif menderita Alzheimer. Gejala awal ini dapat mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari dari penderita, yang paling terlihat adalah hilangnya daya ingat. Kehilangan daya ingat tersebut terlihat pada saat mengingat sesuatu kejadian yang baru saja dikerjakan sehingga susah mengingat informasi yang baru dia terima. Timbulnya gangguan fungsi misalnya dalam perhatian, perencanaan, fleksibilitas dan berfikir abstrak, atau gangguan dalam memori sematik (memori hubungan antara makna dan konsep), dapat terlihat pada tahap awal penderita AD. Sifat apatis dapat terlihat pada penderita AD fase awal, dan gejala ini terlihat sebagai neuropsikiatrik persisten pada seluruh gejala AD.

### Early dementia

Pada fase ini penderita AD mengalami penurunan kemampuan untuk belajar dan memori. Beberapa penderita mengalami kesulitan dalam bahasa, fungsi eksekutif, persepsi, atau melakukan gerakan, gangguan ini lebih kelihatan menonjol daripada permasalahan kemampuan mengingat/memori. Penyakit AD tidaklah berefek pada hilangnya semua kapasitas memori, ingatan yang telah lama pada masa hidupnya (episodic memory), sesuatu yang pernah dipelajari (semantic memory), dan memori kebiasaan (ingatan pada tubuhnya untuk mengerjakan sesuatu, misalnya makan menggunakan sendok dan garpu) masih diingatnya daripada memori mengenai hal yang baru. Permasalahan penggunaan bahasa dalam berkata adalah ciri khas dari penurunan daya ingat, berkata-kata tidak lancar, terjadi sejalan dengan penurunan kemampuan bahasa oral dan menulis. Pada fase ini biasanya penderita AD masih bisa berkomunikasi dengan orang lain, sedangkan penampilan lainnya seperti gangguan menulis, menggambar atau memakai baju, pergerakan tubuh tertentu dan kesulitan lainnya mungkin tidak terlihat. Sesuai dengan jalannya waktu, penderita AD kadang dapat hidup mandiri, tetapi kadang perlu bantuan orang lain dalam hal aktifitas kognitif lainnya.

### Moderat dementia

Penurunan kualitas hidup secara progresif sangat bervariasi untuk setiap individu, dengan gejala ketidak mampuan aktivitas sehari-hari. Kesulitan berbicara menjadi terlihat nyata disebabkan oleh ketidak mampuan menyusun kata-kata, sehingga mengeluarkan perkataan yang salah. Kemampuan membaca dan menulis menjadi sangat menurun secara drastis. Penurunan kemampuan saraf motorik menjadikan gerak tidak terkoordinasi sesuai dengan progresifitas penyakit, resiko untuk jatuh waktu berjalan atau berdiri meningkat. Pada fase ini, permasalahan daya memori menjadi semakin parah, penderita AD bahkan tidak dapat mengenal saudaranya sendiri, disamping itu daya mengingat kenangan masa lalu mulai menghilang.

Gangguan tingkah laku dan kejiwaan (neuropsikiatrik) menjadi semakin parah, Sering terjadi adalah perasaan tidak menentu, mudah marah dan perilaku yang labil, menangis tanpa sebab, agresif, atau kehilangan kasih sayang. Sekitar 30% penderita AD berkembang menjadi sulit mengidentifikasi obyek dan timbul perasaan ilusiner dan gejala delusional. Penderita kadang kehilangan wawasan kondisi lingkungannya dan kondisi penyakitnya sendiri, buang air kecil (urinasi) tidak menentu. Gejala tersebut menyebabkan timbulnya stres terhadap keluarganya dan yang merawatnya, sehingga mereka tidak memperbolehkan penderita keluar rumah.

### Advanced dementia

Pada fase akhir dari penyakit AD, penderita sangat tergantung pada perawatnya. Pemahaman bahasa sangat menurun bahkan lupa akan kata-kata, yang menyebabkan sama sekali tidak bisa bicara. Walaupun agresifitas masih kadang dijumpai, sifat apatis dan kelemahan tubuh paling sering terjadi. Pasien AD pada fase ini sama sekali tidak bisa apa-apa walaupun melakukan kegiatan yang sederhana tanpa dibantu oleh perawatnya. Kinerja otot dan pergerakan anggota gerak tidak bisa dilakukan dan hanya dapat berbaring ditempat tidur, dan tidak dapat makan sendiri. Pada fase ini adalah fase terminal dari penyakit AD dan dapat menimbulkan kematian setiap waktu bila ada komplikasi infeksi penyakit seperti timbulnya ulser/borok atau pneumonia.

#### *Pencegahan dan usaha pengobatan*

Pencegahan AD dapat dilakukan dengan pelatihan fikiran atau aktifitas intelektual seperti bermain catur, interaksi sosial secara regular dan kegiatan berfikir lainnya dapat mengurangi resiko timbulnya penyakit ini berdasarkan penelitian epidemiologi dari AD. Walaupun kemungkinan kegiatan tersebut tidak ada hubungannya dengan kemungkinan terjadinya penyakit AD. Sampai sekarang tidak ada atau belum ditemukan pencegahan secara efektif untuk penyakit AD. Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap pencegahan penyakit ini tetapi hasilnya masih tidak konsisten. Tetapi beberapa cara untuk mencegah AD telah dianjurkan yang intinya erat hubungannya dengan faktor diet, resiko gangguan kardiovaskuler, produk obat-obatan, atau aktifitas intelektual, dan predisposisi suatu populasi. Penelitian kedepan perlu dilakukan termasuk uji klinik untuk memperoleh hasil apakah faktor tersebut dapat mencegah timbulnya penyakit AD.

Usaha pengobatan dengan obat baru, tapi hasilnya kurang baik, pengobatan dengan jalan untuk mengurangi gejala, hasilnya juga kurang memuaskan. Dewasa ini pengobatan AD dilakukan dengan beberapa cara yaitu famasetikal, psykhososial dan perawatan intensif. Ada beberapa jenis medikasi yang telah disetujui oleh FDA(Food Drug Administration USA) dan EMEA(European Medicines Agency) untuk pengobatan gejala kognitif penyakit AD yaitu “acetylcholin inhibitor” dan memantine, yang merupakan “NMDA receptor antagonis”. Tetapi tidak satupun obat yang dapat menunda progresivitas dari penyakit AD.

#### **Parkinson's disease (PD)**

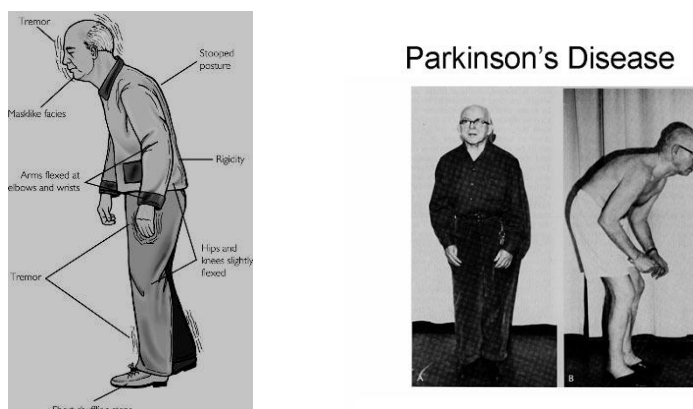
Parkinson's disease adalah penyakit degeneratif pada sistem saraf pusat yang sering mengganggu sistem saraf motorik sehingga menyebabkan kekurang kemampuan bergerak, berkata dan fungsi motorik lainnya. Penyakit Parkinson termasuk dalam kelompok penyakit gangguan pergerakan tubuh dan menurunnya pergerakan fisik, yang terciri dengan rasa kaku pada otot, tremor, dan kekakuan gerak. Gejala yang timbul disebabkan oleh tidak adanya kemampuan kerja atau kekurangan (defisiensi) neurotransmitter dopamin yang menghasilkan neuron dopaminergik dalam otak (terutama daerah substansia negra). Disamping itu terjadi ketidak seimbangan antara neurotransmitter dopamin dalam otak dengan acetyl-kholin pada saraf perifer, yang mengakibatkan penurunan kemampuan pergerakan, kekakuan dan ketidak normalan waktu berjalan dan berdiri.

#### *Etiologi*

Penyakit ini tidak selalu disebabkan oleh gangguan genetik, hanya sekitar 5-10% penyebab menderita penyakit ini karena mutasi genetik atau penyakit genetik yang diturunkan. Sejumlah penyakit PD yang disebabkan mutasi genetik telah teridentifikasi. Gen

yang teridentifikasi penyebab PD ialah Alpha-synuclein (SNA), ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1(UCH-L1), Parkin (PRKN), Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), Pink1, DJ-1 dan ATP13A2. Diantara beberapa mutasi gen penyebab PD yang paling intensif dipelajari adalah gen SNCA dan LRRK2, dan yang paling sedikit ditemuan hubungannya dengan PD adalah gen LRRK2. Peran gen SNCA adalah timbulnya efek pathophysiology dari PD, mutasi missense dari gen dan duplikasi serta triplikasi dari locus yang mengandung gen tersebut ditemukan dalam kelompok lain dari famili PD. Mutasi missense ini sebetulnya sangat jarang terjadi diseluruh dunia, tetapi kelainan ini hampir semuanya diturunkan ke keluarganya. Tetapi dilain pihak multiplikasi dari locus SNCA diperkirakan sekitar 2% dari suatu keluarga, sedangkan multiplikasi yang mempunyai “age-dependent” atau disebut “incomplete penetrance” juga ditemukan sebagai karier. Gen LRRK (PARK8) dikode sebagai protein yang disebut dardarin (bahasa Basque/salah satu suku di Spanyol) yang artinya tremor, gen tersebut pertama ditemukan pada keluarga di Inggris dan Utara Spanyol. Gen LRRK adalah paling sering ditemukan pada keluarga yang menderita PD sporadik, dengan terjadinya mutasi pada gen ini sampai 10% ditemukan pada pasien penderita PD dalam suatu sejarah keluarga dan dari 3% kasus yang sporadik. Walaupun ditemukan lebih dari 40 kasus mutasi yang berbeda, salah satunya adalah G2019S ditemukan pada 5% dari kasus dalam keluarga dan 2% dari kasus sporadik di Eropa. Prevalensi mutasi tersebut sangat bervariasi dan sangat bergantung pada etnis, misalnya etnis Asia sangat jarang dan sering terjadi pada etnis di bagian Utara Afrika. Mutasi penetrance dari gen G2019S berkisar antara 28% pada umur 60 tahun dan 75% pada umur 80 tahun tak bergantung pada jenis kelamin. Paling tidak ditemukan tiga jenis mutasi yang beresiko timbulnya PD sporadik yaitu SNCA, LRRK2, dan GBA.

Beberapa teori melaporkan bahwa pada kebanyakan kasus PD disebabkan oleh kombinasi antara genetik dan toksisitas lingkungan. Teori tersebut dikemukakan berdasarkan timbulnya kasus PD dilapangan yang tidak terdistribusi secara homogen dalam satu populasi, kenyataannya kasus PD terdistribusi bervariasi menurut lokasi geografi. Bahan toksik yang dicurigai sebagai pemicu terjadinya PD adalah jenis pestisida tertentu dan beberapa unsur logam transisi seperti mangan dan besi, terutama yang bersifat reaktif terhadap oksigen. Sedangkan merkuri yang gejala toksisitasnya mirip PD dicurigai juga mempunyai peran dalam timbulnya PD. Penyebab lain seperti benturan pada kepala (trauma) juga beresiko timbulnya PD, dan penyebab ini yang paling banyak frekuensinya menyebabkan PD.



Gambar 8.10. Lokasi anggota badan yang sering menderita tremor (kiri), dan bentuk tubuh penderita parkinson's disease (kanan).

## *Gejala*

Penyakit Parkinson adalah penyakit yang berefek pada pergerakan badan, sehingga merupakan penyakit khas dengan gejala motorik. Tetapi gejala lain seperti disfungsi saraf autonom, kognitif dan permasalahan neurobehavior, juga saraf sensor dan sulit untuk tidur sering ditemukan pada penderita PD. Ada empat gejala utama saraf motorik yang terlihat adalah: tremor, rigidity (kaku), bradykinesia dan instabilitas. Gejala tremor adalah gejala yang paling terlihat dan dapat dikenal sebagai gejala yang terdiferensiasi dari penyakit ini, gejala akan hilang pada saat anggota tubuh yang tremor digerakkan atau penderita sedang tidur. Tremor yang sering terlihat adalah anggota tubuh bagian bawah dan biasanya unilateral. Walaupun sekitar 30% penderita PD tidak menunjukkan gejala tremor pada awalnya, sejalan dengan progresifitas penyakit gejala tremor akan mulai terlihat. Gejala rigiditas (kekakuan) gerak disebabkan oleh gangguan persendian dan peningkatan keparahan ketegangan otot (tonus otot), rasa sakit tersebut menjadi sering dirasakan sejalan dengan keparahan penyakit. Pergerakan menjadi lambat (bradykinesia) merupakan gejala paling khas penderita PD dan menyebabkan terjadinya kesulitan untuk menentukan gerak maupun perencanaan dan memulainya tindakan untuk bergerak. Pada fase akhir dari penyakit bentuk tubuh untuk berdiri (posturnya bongkok) adalah khas dan cenderung menyebabkan penderita kurang keseimbangan dan mudah jatuh (Gb.8.10). Gejala penyakit PD tidak hanya terdiri dari empat pokok gejala tersebut diatas, gangguan seperti sulit mengayunkan tangan, berjalan setapak demi setapak, berbicara sulit, gangguan menelan, dan ekspresi muka seperti topeng (tanpa ekspresi) adalah suatu contoh dari permasalahan gangguan saraf motorik dari PD.

Penyakit Parkinson juga menyebabkan terjadinya gangguan neuropsikiatrik, termasuk gangguan kognitif, perasaan/mood, dan tingkah laku yang semuanya merupakan gangguan saraf motorik. Gangguan kognitif timbul pada awal penyakit, dan gangguan tersebut menjadi intensif sesuai berjalannya penyakit. Banyak penderita yang mengalami gangguan kognitif dalam kelompok non-dementia seperti mengalami disfungsi dalam berfikir, yang tercermin dengan sulit memecahkan masalah, kurang perhatian, berbicara lambat, sulit mengingat terutama dalam belajar dan berfikir. Kemunduran kognitif cenderung berkembang menjadi dementia, seseorang dengan gejala PD meningkatkan resiko sampai enam kali menjadi dementia dan secara keseluruhan perkembangan penyakit ini mencapai 30%. Prevalensi kejadian dementia meningkat bersamaan dengan berjalannya waktu dan dapat mencapai 80%. Dementia sangat erat hubungannya dengan penurunan kualitas hidup, yang cenderung terjadi peningkatan angka kematian serta perawatan yang intensif dirumah. Permasalahan gangguan kognitif dan dementia biasanya diikuti dengan kalainan perilaku dan gangguan mood, walaupun gejala ini juga dijumpai pada pasien tanpa gangguan kognitif. Gangguan mood yang terjadi misalnya terjadinya depresi, apatis dan kebingungan. Dimana semua gangguan tersebut erat hubungannya dengan disregulasi/kurangnya neurotransmitter dopamin.

## *Penanganan dan pengobatan*

Parkinson's disease adalah penyakit yang memerlukan penanganan yang intensif baik dari pihak keluarga maupun perawatan penderita ataupun kelompok pemeliharaan kesehatan, fisioterapist, kegiatan olahraga dan konsultasi pada ahli gizi. Penanganan penderita tersebut menyebabkan pasien merasakan terawat dengan baik dan merasa nyaman. Sampai sekarang belum ada pasien yang dapat sembuh dari penyakit PD, tetapi pengobatan atau operasi dapat mengurangi gejala. Obat seperti Clozapine cukup baik diberikan pada pasien dengan gejala

psychosis, walaupun ada resiko gejala efek samping. Efek samping obat ini antara lain adalah menyebabkan gejala extrapyramidal dan penggunaan dengan dosis rendah dapat mencegah gejalapsychotic. Dosis diawali dengan 6,25 mg sampai 12,5 mg dan dapat dinaikkan sampai 50 mg. Obat seperti levodopa, adalah dopamin agonis dan MAO-B inhibitor menstimulir signal eksitasi dari thalamus ke korteks yang berefek pada striatum, menyebabkan terjadinya penurunan efek signal dopaminergik dari substansia nigra. Obat lain adalah L-DOPA yang tersedia dalam bentuk yang bervariasi, L-dopa akan dirubah menjadi dopamin dalam neuron dopaminergik oleh L-aromatik asam amino dekarboksilase (dopa-dekarboksilase), tetapi hanya sekitar 1-5% L-DOPA masuk kedalam neuron dopaminergik. Sedangkan sisa L-DOPA sering dimetabolis menjadi dopamin dilokasi lain sehingga dapat menimbulkan beberapa efek samping. Obat seperti carbidopa dan benserazida adalah obat penghambat dekarboksilase dopa (dopa carboxylase inhibitor), obat tersebut mencegah metabolisme L-dopa sebelum mencapai neuron dopaminergik dan biasanya diberikan bersama dengan preparat carbidopa/levodopa. Obat Duodopa adalah obat kombinasi antara levodopa dan carbidopa yang berbentuk cairan kental seperti gel diberikan pada pasien yang mengalami operasi dengan menggunakan portabel pompa dimana obat secara kontinyu diberikan lewat selang yang langsung menuju usus kecil bagian atas, supaya dengan cepat dapat diabsorpsi. Obat lain yang dinamakan Stalevo<sup>(R)</sup> yang mengandung kombinasi carbidopa, levodopa dan entacapone, juga tersedia di pasaran untuk pengobatan PD. Obat dopaminergik digunakan untuk pasien yang mengalami depresi yang mungkin berhubungan dengan mengontrol gangguan impuls saraf. Obat dopamin agonis ini berefek untuk menstimulir reseptor dopamin, tetapi penggunaan obat tersebut dalam jangka lama dapat mengakibatkan reseptor dopamin menjadi kurang sensitif, yang akhirnya dapat meningkatkan frekuensi gejala. Pemberian obat dopamin agonis dapat digunakan pada pasien yang menunjukkan gejala yang berfluktuasi, kadang timbul gejala kadang tidak dan gejala dyskinesia sebagai akibat dari pemberian dosis tinggi L-dopa. Apomorphin dapat diberikan melalui injeksi subkutan dengan menggunakan pompa kecil yang dapat dibawa oleh pasiennya sendiri. Lokasi sebaiknya dirubah setiap hari dan dirotasi sekeliling tubuh untuk menghindari terjadinya nodul/benjolan pada lokasi injeksi. Apomorphin juga dapat diberikan pada kasus yang lebih akut dapat digunakan untuk menginjeksi sendiri untuk dalam keadaan darurat misalnya setelah mengalami jatuh atau pada awal bangun tidur di pagi hari. Bila sering terjadi mual dan muntah perlu diberikan domperidone sebagai obat emetika. Pada akhir tahun 2009 telah dipromosikan obat pramapirexole yang dapat diberikan pada fase awal pengobatan sebagai alternatif pemberian levodopa. Dewasa ini telah ditetapkan bahwa pemberian dopamin agonis diberikan pada pasien yang lebih muda, sedangkan pada pasien yang lebih tua diberikan levodopa.

Obat yang termasuk MAO-B inhibitor seperti Selegilin dan rasagilin dapat mengurangi gejala dengan cara menghambat monoamine-oksidadase-B (MAO-B). MAO-B berfungsi untuk memecah dopamin yang disekresi oleh neuron dopaminergik, sehingga obat tersebut dapat menghambat pemecahan dopamin. Hasil metabolit dari seleglin adalah L-amfetamin dan L-metamfetamin, hal ini menyebabkan terjadinya gejala efek samping insomnia. Dilain pihak penggunaan kombinasi antara L-dopa dengan selegilin sangat berbahaya karena dapat menyebabkan kematian.

Pada penderita PD diberikan pengobatan dengan cara neurorehabilitasi dapat mengurangi permasalahan sulit berbicara dan bergerak, walaupun perkembangan gejala tersebut terjadi sangat lambat. Latihan fisik secara teratur dan terapi olah raga dapat meningkatkan kemampuan untuk bergerak, kelenturan gerak, meregangkan badan, dan pergerakan yang lebih cepat, disamping itu terapi berbicara dapat meningkatkan suara dan

fungsi berbicara yang benar. Keuntungan lain pada model terapi ini adalah meningkatkan kualitas hidup termasuk keseimbangan tubuh, fungsi persendian, rasa kaku menurun, jantung dan pembuluh darah berkembang baik, otot menguat dan fleksibel, dan mengurangi stress. Terapi dengan olahraga juga dapat meningkatkan aktifitas sehari-hari, bahkan dapat meningkatkan kepercayaan diri dari pasien. Olahraga dapat dilakukan di rumah atau tempat pelatihan yang mempunyai fasilitas rehabilitasi. Kegiatan ini dapat menghambat keparahan PD karena dapat menghasilkan mekanisme proteksi dari neuron. Walaupun terapi fisik dapat meningkatkan kondisi tubuh, pasien dianjurkan untuk tidak melakukan pergerakan yang mendadak atau menggerakkan tubuh terlalu kedepan atau kebelakang supaya tidak terjatuh, disamping itu jangan membawa sesuatu barang pada waktu berjalan yang mungkin dapat mempengaruhi keseimbangan tubuh. Terapi bicara juga dapat menolong untuk meningkatkan kemampuan gejala dysarthria (kesulitan bicara) dan juga dysphagia (kesulitan menelan), yang merupakan gejala yang parah pada penderita PD. Pada tahun 1983 metoda terapi berbicara telah dikembangkan oleh "Lorrain Olson Ramig dan Carolyn Mead", mereka mengembangkan "Lee Silverman Voice Treatment". Walaupun metode ini diperuntukkan pada penderita PD, sekarang juga dapat digunakan untuk penderita gangguan neurologik lainnya. Pengobatan behaviour tersebut diberikan dalam 16 tahapan dalam waktu satu bulan dengan target intensitas vokal, kualitas dan variasi bicara.