

Patofisiologi parkinsonism pasca trauma kepala

Patophysiology of post traumatic parkinsonism

Wahyu Dwi Hantoro*, Indarwati Setyaningsih**, Mohammad Was'an**

*KSM Saraf RSI Jakarta Cempaka Putih, Jakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

*Parkinsonism after brain injury,
Parkinsonism related to traumatic head injury,
post traumatic
Parkinsonism*

Parkinsonism is syndrome signed with combination of few cardinal symptoms such as resting tremor, rigidity, bradykinesia, lack of postural reflex, flexed body, dan motoric system blocking that resulted from decreaseing of dopamine because of damage process in nigra substention pars compacta and neuron of dopaminergic nigrostriatum.

In common parkinsonism found as idiopathic syndrome, known as Parkinson Disease. More over this situation had resulted from another mechanisms such as infections process, immunology and paraneoplastic process, used of several drugs, toxic exposures, vascular process, traumatic process, etc that usually known as secondary parkinsonism

Many epidemiology based research already showed the relation between traumatic head injury with parkinsonism condition, contrary many researchers still denied about those fact.

Head injury is one of the highest causes of mortality and disability in young-age group. The fact that much patient with traumatic head injury history need a long term care and suffering a disability conditions make visualizations if traumatic head injury impacted to health condition of their victims. One condition that also include as effect of traumatic head injury is parkinsonism.

Taken from Cruozon, there are few criterias for traumatic head injury to established as causes of Parkinsonism like trauma must be sufficiently violent to produce destruction of some area within the brain, there should be a definite interval following the trauma and before the onset of parkinsonism symptoms, there should be a definite progression of neurological symptoms, and trauma must be of sufficient severity to produce the condition known as commotio cerebri. This literature review purposed to give a further explanations about the exact patophysiology of post traumatic head injury parkinsonism. As a conclusion, there are two major patophysiology of post traumatic head injury of parkinsonism, first related to a progressive degeneration of dopaminergic neurons that resulted from over expression and over accumulation of α -synuclein and the second one related to abnormality of genetics of ubiquitin proteasome system (UPS).

ABSTRAK

Kata kunci:

*Parkinsonism pasca trauma kepala,
Parkinsonism trauma kepala,
Post traumatic-parkinsonism*

Parkinsonism adalah sebuah sindrom yang ditandai dengan kombinasi dari beberapa gejala kardinal seperti tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia, hilangnya refleks postural, sikap tubuh fleksi, dan blocking sistem motorik yang terjadi karena penurunan kadar dopamin akibat degenerasi kerusakan substansia nigra pars kompakta dan saraf dopaminergik nigrostriatum.

Parkinsonisme umumnya bersifat idiopatik yang dikenal sebagai Penyakit Parkinson selain itu juga dapat disebabkan karena mekanisme lain seperti akibat proses infeksi, proses imunologi, dan sindroma paraneoplastik, penggunaan obat tertentu, paparan toksin, proses vaskular, proses trauma, dan lain-lain. Proses ini yang dikenal sebagai parkinsonism sekunder.

Beberapa penelitian epidemiologi memang telah membuktikan adanya keterkaitan ini tetapi terdapat beberapa penelitian lain yang justru menolak adanya keterkaitan antara trauma kepala dengan kejadian parkinsonism.

Kriteria sebuah trauma kepala berpotensi menimbulkan parkinsonism menurut Crouzon harus memenuhi kriteria antara lain trauma cukup bermakna untuk menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan otak, waktu proses trauma dengan mulai munculnya gejala parkinson harus jelas, progresivitas gejala neurologis yang nyata, dan derajat keparahan cedera kepala memenuhi kriteria commotio cerebri.

Tinjauan pustaka ini bertujuan mengkaji literatur lebih dalam tentang aspek patofisiologi dari kondisi parkinsonism pasca trauma kepala. Sebagai simpulan patofisiologi dari parkinsonism pasca trauma kepala meliputi degenerasi progresif neuron dopaminergik yang disebabkan

terjadinya ekspresi berlebih dan akibat akumulasi α -synuclein dan keterlibatan proses genetik adanya kecacatan pada ubiquitin proteasome system (UPS).

Correspondence:

Wahyu Dwi Hantoro, email address: wahyu.hantoro@gmail.com

PENDAHULUAN

Parkinsonism adalah sebuah sindrom yang ditandai dengan kombinasi dari beberapa gejala kardinal seperti tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia, hilangnya refleks postural, sikap tubuh fleksi, dan *blocking* sistem motorik.

Sebagian besar kasus parkinsonism bersifat idiopatik dan dikenal sebagai penyakit Parkinson (PD), yang menunjukkan adanya gangguan neurodegeneratif sistem ekstrapiramidal yang merupakan bagian dari parkinsonism yang secara patologis ditandai oleh adanya degenerasi ganglia basalis terutama di substansia nigra pars kompakta (SNc) yang disertai adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik (*lewybodies*).¹

Selain gambaran parkinsonism yang bersifat idiopatik, gambaran parkinsonism juga dapat menjadi bagian dari mekanisme lain seperti akibat proses infeksi, proses imunologi, dan sindrom paraneoplastik, penggunaan obat tertentu, paparan toksin, proses vaskular, proses trauma, dan lain lain. Proses ini yang dikenal sebagai parkinsonism sekunder.

Trauma kepala sendiri adalah penyebab tertinggi kematian dan kecacatan pada kelompok usia di bawah 40 tahun dan diperkirakan akan menjadi penyebab kematian dan kecacatan terbanyak di dunia pada tahun 2020.²

Selain kematian, trauma kepala dapat menyisakan tanda maupun gejala somatik, kognitif, dan psikososial yang tidak ringan. Disabilitas pasca kejadian trauma kepala jumlahnya cukup signifikan, diperkirakan sekitar 90.000 orang mengalami disabilitas seumur hidup akibat trauma kepala.³

Kenyataan bahwa tidak sedikit pasien dengan riwayat trauma kepala yang membutuhkan perawatan berkelanjutan dan mengalami kecacatan menunjukkan bahwa akibat dari proses trauma kepala tersebut memberikan dampak yang serius pada status kesehatan. Dampak yang ditimbulkan dapat bervariasi mulai dari dampak ringan berupa kerusakan jaringan, nyeri kepala hingga yang terberat yakni kerusakan pada otak yang bersifat kompleks.⁴ Salah satu disabilitas yang dapat timbul akibat trauma kepala adalah gangguan motorik berupa gejala parkinsonism.⁵

Beberapa penelitian epidemiologi memang telah membuktikan adanya keterkaitan ini.⁶ Akan tetapi terdapat beberapa penelitian lain yang justru menolak adanya keterkaitan antara trauma kepala dengan kejadian parkinsonism.⁷ Hal tersebut terjadi karena mekanisme patofisiologi parkinsonism yang terjadi

pada kasus trauma kepala masih belum mendapatkan banyak pembahasan sehingga berpotensi menimbulkan adanya keraguan dan pertanyaan yang mengarah kepada kebenaran trauma kepala sebagai penyebab tunggal dari kejadian parkinsonism ketika kemungkinan penyebab-penyebab lain dapat disingkirkan.⁸ Tinjauan pustaka ini bertujuan mengkaji literatur tentang aspek patofisiologi dari kondisi parkinsonism pasca trauma kepala.

Parkinsonism adalah sebuah sindrom yang ditandai dengan kombinasi dari beberapa gejala kardinal seperti tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia, hilangnya refleks postural, sikap tubuh fleksi, dan *blocking* sistem motorik. Perpaduan gejala ini nantinya akan menentukan seseorang terdiagnosis pasti (*definite*), kemungkinan (*probable*), kecenderungan (*possible*) mengalami parkinsonism.

Secara umum gangguan parkinsonism terjadi karena penurunan kadar dopamin akibat degenerasi kerusakan substansia nigra pars kompakta dan saraf dopaminergik nigrostriatum sehingga tidak ada rangsangan terhadap reseptor D1 maupun D2 neuron di substansia nigra pars kompakta sebesar 40–50% yang disertai adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik (*lewy bodies*) yang lama-kelamaan berujung pada kematian sel neuron tersebut.⁹

Trauma kepala adalah trauma secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis yaitu gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial baik temporer maupun permanen.¹⁰

Awalnya memang tidak terinci kaitan antara kejadian trauma kepala dengan kejadian parkinsonism, hal ini dikarenakan jarak waktu yang cukup jauh antara proses trauma kepala dengan munculnya gejala parkinsonism, dan belum adanya batasan jumlah trauma kepala yang menyebabkan manifestasi parkinsonism.¹¹

Trauma kepala menyebabkan terjadinya kerusakan pada otak. Proses trauma kepala ini akan meninggalkan jejas nekrotik primer pasca trauma kepala baik saat masih di dalam fase akut maupun subakut serta menyebabkan terjadinya jejas sekunder ketika kejadiannya berjalan kronis. Hal ini berkaitan dengan mekanisme apoptosis, stress oksidatif, neuro-inflamasi, agregasi abnormal protein, edema, dan kematian sel neuronal progresif.¹² Akibat kerusakan yang ditimbulkan oleh proses trauma kepala tersebut adalah gejala parkinsonism. Sebagai bentuk parkinsonism sekunder mekanisme yang terlibat pada kejadian parkinsonism pasca trauma kepala berbeda dengan mekanisme parkinsonism primer meskipun kebanyakan memang tampak menunjukkan

adanya gangguan pada sistem produksi dan transmisi dopaminergik.¹¹

Awalnya tidak terinci kaitan antara kejadian trauma kepala dengan kejadian parkinsonism, hal ini dikarenakan jarak waktu yang cukup jauh antara proses trauma kepala dengan munculnya gejala parkinsonism, dan belum adanya batasan jumlah trauma kepala yang menyebabkan manifestasi parkinsonism.¹¹

Trauma kepala sendiri secara khusus memiliki klasifikasi sehingga dapat dinyatakan sebagai sebuah kondisi trauma kepala yang menyebabkan timbulnya parkinsonism. Berdasarkan mekanismenya parkinsonism sebenarnya jarang ditemukan pada kasus trauma kepala tunggal kecuali memang trauma tersebut menyebabkan adanya jejas penetrasi pada substansi nigra pada tingkat batang otak sehingga menyebabkan kondisi koma atau status vegetatif penderita sedangkan beberapa kasus lain ditemukan pada kondisi pasca subdural hematoma (SDH).¹³ Munculnya gangguan ini ditimbulkan oleh efek primer maupun sekunder dari trauma kepala. Efek primer umumnya diperoleh dari adanya trauma langsung pada basal ganglia beserta jalurnya di mana lesi kortikal dapat mengakibatkan gangguan fungsi basal ganglia secara langsung. Selain itu dapat pula ditemukan adanya *diffuse axonal injury* dengan lesi di pedunkulus serebelar atau disebabkan adanya kondisi iskemia maupun perdarahan pada arteri yang mengalami kerusakan akibat trauma.¹⁴

Efek sekunder disebabkan oleh kondisi hipoksia, hipotensi, dan peningkatan tekanan intrakranial yang akhirnya menyebabkan terjadinya perluasan kerusakan sel akibat proses trauma. Kerusakan ini lalu menyebabkan terjadinya pelepasan sitokin dan neurotoksin lain sehingga menyebabkan stress oksidatif yang terkait dengan deposisi hemosiderin dan zat besi yang akan diperparah dengan terjadinya akumulasi radikal bebas dan proses metabolik lain. Selain itu keterlibatan faktor genetik pada gangguan ini juga dianggap masih cukup berperan.¹⁴

Patofisiologi

Mekanisme utama yang dipercayai berperan pada kejadian parkinsonism pasca trauma kepala yaitu degenerasi progresif neuron dopaminergik dan ekspresi berlebihan dan masuknya α -synuclein dalam *lewy bodies* dalam substansia nigra (SNc) di dalam otak.^{15,16}

Degenerasi neuron dopaminergik akan menimbulkan terjadinya penurunan bermakna dari ekspresi *tyrosin hydroxylase* (TH), keterbatasan produksi enzim dopamin, dan menyebabkan terjadinya penurunan kadar dopamin nigrostriatal sehingga menyebabkan gangguan neurotransmisi dopamin yang akhirnya memberikan gambaran gejala parkinsonism.^{17,18}

α -synuclein merupakan protein presinaptik yang teraktivasi melalui beberapa tahapan yaitu tahapan proses fosforilasi dan juga terlibat di dalam tahapan siklus vesikel sinaptik yang dipercaya berperan dalam regulasi pelepasan dopamin. Dopamin sendiri yaitu sebuah neurotransmitter yang berperan dalam pengendalian gerakan *volunteer* maupun *involunteer*. Dikaitkan dengan etiologi parkinsonism, seluruh perubahan faktor genetik dan seluler ini menyebabkan terjadinya ekspresi yang berlebihan dari jumlah total α -synuclein, padahal terjadinya akumulasi dalam tingkat seluler menyebabkan kerusakan neuronal sehingga protein inilah yang dianggap sebagai penyebab timbulnya zat neurotoksin utama dalam proses neurodegenerasi pada kasus parkinsonism.^{19,20,21,22,23} Terjadinya ekspresi yang berlebihan dari α -synuclein lalu bereaksi dengan mitokondria menyebabkan rusaknya membran dari neuron sel dopaminergik.²⁴

Peningkatan protein α -synuclein dapat terjadi di nukleus dalam sitoplasma dan sepanjang neurit dari sel dopaminergik pada SNc sisi ipsilateral kepala yang mengalami trauma. Analisis yang dilakukan dalam penelitian kemudian menunjukkan bahwa peningkatan protein α -synuclein memiliki hubungan keterkaitan negatif dengan penurunan kadar protein TH positif pada sisi ipsilateral SNc. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan produksi dari sel mikroglia dan peningkatan ekspresi α -synuclein di dalam SNc dapat mengubah ekspresi dari sel dopamin TH positif di sel SNc yang mengindikasikan bahwa terjadinya ekspresi berlebihan dari protein α -synuclein terjadi bersamaan dengan proses inflamasi yang terjadi pada SNc sebagai penanda utama dari mekanisme patologi trauma kepala kronis dengan kejadian parkinsonism.²⁴

Ekspresi berlebihan dari α -synuclein akibat proses trauma kepala terjadi pada sel neuron, sel mikroglia, dan sel astrosit, peningkatan protein ini menyebabkan terjadi bangkitan proses neurodegenerasi yang lama kelamaan akan menyebabkan kematian sel. Semakin banyak sel yang mengalami kematian akan menunjukkan proses neurodegeneratif yang semakin progresif, sehingga meningkatkan risiko terjadinya *synucleinopathies* seperti yang terjadi pada keadaan parkinsonism.²⁴

Selain itu bukti terbaru menunjukkan adanya kecacatan pada sistem ubiquitin proteasome (UPS) dan protein yang memiliki peran dasar pada patogenesis molekuler parkinsonism. UPS merupakan sistem yang sangat penting untuk protein, terutama protein yang *short lived* karena protein ini akan didegradasi pada sel eukariotik. UPS dapat mendegradasi protein yang *misfold* atau *misassemble* sebagai akibat dari mutasi, stres lingkungan, inefisiensi *folding* intrinsik. UPS juga berperan terhadap *turnover* banyak protein

normal, termasuk banyak regulator sel seperti kinase dan faktor transkripsi, yang ekspresinya dikontrol oleh keseimbangan antara sintesis dan proteolisis.²⁵ UPS juga mengatur berbagai macam proses biologik seperti diferensiasi, neurotransmisi, dan juga apoptosis.²⁶

Proteasom berperan penting pada degradasi dan pembersihan protein yang tidak diperlukan juga berperan utama dalam mengontrol tingkatan fungsi protein regulator yang berumur pendek dan erat berhubungan dengan mekanisme pertahanan antioksidan, aktivitas mitokondria, respons inflamasi, dan jalur antiapoptotik sel. Sehingga inhibisi fungsi proteasom misalnya pada kasus trauma kepala menyebabkan gangguan fungsi-fungsi tersebut di atas sehingga akan menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, reaksi proinflamasi, dan kematian sel apoptotik. Umumnya gangguan proses ini banyak ditemukan pada parkinsonism, sehingga mendukung peran disfungsi proteasom pada proses patogenik terjadinya parkinson.²³

SIMPULAN

Trauma kepala menyebabkan terjadinya kerusakan pada otak. Proses trauma kepala ini akan meninggalkan jejas nekrotik primer di otak baik ketika trauma tersebut dalam fase akut dan subakut dan menyebabkan terjadinya jejas sekunder ketika kejadiannya kronis. Hal tersebut berkaitan dengan mekanisme apoptosis, stres oksidatif, neuro-inflamasi, agregasi abnormal protein, edema, dan kematian sel neuronal progresif. Berbagai macam dampak dan komplikasi yang dapat terjadi akibat dari proses trauma kepala tersebut, salah satunya adalah gangguan motorik berupa parkinsonism.

Dilihat dari mekanisme parkinsonism yang terjadi akibat proses trauma kepala masuk di dalam kategori parkinsonism sekunder yang kejadiannya diperkirakan tidak begitu banyak jika dibandingkan kasus idiopatik. Meskipun demikian perlu pemahaman lanjut tentang proses patofisiologi komplikasi trauma kepala tersebut.

Mekanisme utama yang dipercaya berperan pada kejadian parkinsonism pasca trauma berasal dari degenerasi progresif neuron dopaminergik yang disebabkan terjadinya ekspresi berlebih dan akibat akumulasi α -synuclein sebagai komponen *lewy bodies* dalam substansia nigra (SN) dalam otak. Mekanisme masuknya α -synuclein ini kemudian dianggap berperan utama dalam mekanisme terjadinya parkinsonism pasca trauma kepala.

Proses akumulasi α -synuclein menimbulkan kondisi stres oksidatif akan membahayakan integritas neuron sehingga mempercepat degenerasi neuron. Sumber peningkatan stres oksidatif ini melibatkan disfungsi mitokondria, peningkatan metabolisme dopamin jumlah

besar, peningkatan besi reaktif, dan gangguan jalur pertahanan antioksidan.

Selain mekanisme dari jejas yang timbul akibat proses trauma kepala keterlibatan proses genetik juga diperkirakan berperan dalam munculnya parkinsonism. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya adanya kecacatan pada *ubiquitin proteasome system* (UPS). Inhibisi fungsi proteasom menyebabkan gangguan fungsi-fungsi tersebut di atas sehingga akan menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, reaksi proinflamasi dan kematian sel apoptotik. Umumnya gangguan proses ini banyak ditemukan pada parkinsonism, sehingga mendukung peran disfungsi proteasom pada proses patogenik terjadinya parkinsonism.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kelompok Studi Gangguan Gerak PERDOSSI. Konsensus Tatalaksana Penyakit Parkinson. Jakarta: Desantara Utama; 2003.
2. Schoutton JW. Neuroprotection in traumatic Brain Injury; A complex struggle against the biology of nature. 2011. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327733.
3. Nader A, Azami M, Jasemi M, Nader SE. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Urmia Iran. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2013;15(2):173-174.
4. Retnaningsih. Cedera Kepala Traumatik. 2008. Available from: <http://www.kabarindonesia.com/beritaprint.php?id=20080427234109>.
5. Harris MA, Shen H, Marion S. Head Injury and Parkinson's Disease in case control Study. Occup Environ Med. 2013;70:839-844.
6. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, and Felice A. Environmental Risk Factors for Parkinson's Disease and Parkinsonism: The Geoparkinson Study. 2007. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332139.
7. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. Ann Neurology. 2012;60:65-72.
8. Sullivan M. Traumatic Brain Injury Increases risk of Parkinson Disease. 2011. Available from: www.newsroom.ucla.edu/releases/traumatic-brain-injury-a-threat-213647.
9. Husni A. Penyakit Parkinson, Patofisiologi, Diagnosis, dan Wacana Terapi. Disampaikan pada Temu Ilmiah Nasional I dan Konferensi Kerja III PERGEMI. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2002.
10. PERDOSSI. Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinalis. Jakarta: Prikarsa Utama; 2006.
11. Weiner M, Veitch DP, Hayes J, Neylan T, Grafman J, Aisen PS, et al. Effects of traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder on Alzheimer's disease in veterans, using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Journal of The Alzheimer's Association. 2014;10(3):S226-S235.
12. Glover LE, Tajiri N, Lau T, Kaneko Y, van Loveren H, Borlongan CV. Immediate, but not delayed, microsurgical skull reconstruction exacerbates brain damage in experimental traumatic brain injury model. PloS One. 2012;7:e33646.
13. Oh Irene. Movement Disorders in Brain Injury: Neurology, Movement Disorders. The Neurology Center of Southern California. 2013. Available from: https://www.scripps.org/assets/documents/34a_movement_disorders_oh.pdf.

14. Wan OW, Chung KK. The role of alpha-synuclein oligomerization and aggregation in cellular and animal models of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7:e38545.
15. Ulusoy A, Di Monte DA. Alpha-synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: Experimental, pathogenetic, and therapeutic implications. *Mol Neurobiol*. 2013;47:484–494.
16. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and Management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235–245.
17. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79:368–376.
18. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:492–501.
19. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*. 2007;27:494–506.
20. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2012. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315721.
21. Shahaduzzaman Md, Acosta S, Bickford PC, Borlongan CV. α -Synuclein is a pathological link and therapeutic target for Parkinson's disease and traumatic brain injury. *Med Hypotheses*. 2013;81:675–680.
22. Rodrigues TM, Jeronimo-Santos A, Outeiro TF, Sebastiao AM, Diogenes MJ. Challenges and promises in the development of neurotrophic factor-based therapies for Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2014;31:239–236.
23. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, Ding TT, Williamson RE, Lansbury PT, Jr. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:571–576.
24. Li L, Lih-Shen C. *Impairment Of The Ubiquitin-Proteasome System: A Common Pathogenic Mechanism In Neurodegenerative Disorders*. New York: Nova Science Inc. Publishers; 2007;p.553-577.
25. Paine MG, Wooten MW. *The Role of the Ubiquitin-Proteasome System and p62 in the Development of Neurodegenerative Disease. Impuls: The Premier Journal for Undergraduate Publications in Neurosciences*; 2006.
26. Moore EL. *Mild Traumatic Brain Injury and Anxiety Sequela: A Review Of The Literature*. Lincoln: Department of Psychology University of Nebraska; 2005.