

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson atau *Parkinson's Disease* (PD) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif dengan jumlah penderita terbanyak yaitu sebanyak 6 juta orang secara global, dan diprediksi bahwa prevalensi ini akan meningkat sebanyak 2 kali lipat pada tahun 2040 (Day & Mullin, 2021; GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Di Indonesia, tingkat kematian akibat penyakit PD adalah sebesar 3490 jiwa, dengan prevalensi 146.236 pada tahun 2016 (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Penyakit ini dapat bermanifestasi dalam bentuk familial (terdapat riwayat keluarga tingkat pertama atau *first-degree relative* dengan PD), ataupun terjadi secara sporadik.

Saat ini, penanganan PD semakin bersifat personal pada era kedokteran presisi atau *precision medicine*. Pada salah satu review kami mengungkapkan fakta bahwa informasi genetik menjadi semakin krusial untuk optimasi deteksi maupun terapi pada PD dan berbagai gangguan neurologis lainnya (Akbar et al., 2022). Saat ini teridentifikasi 100 gen yang terlibat dalam kejadian PD, baik varian umum maupun langka (Hill et al., 2022). Sekitar 10-20% pasien PD memiliki bentuk *monogenic PD* dengan pola pewarisan Mendelian, dan sisanya merupakan kasus sporadik. Pada bentuk monogenik, terdapat beberapa gen utama yakni *alpha-synuclein* (*SNCA*), *leucine-rich repeat kinase-2* (*LRRK2*), *vacuolar protein sorting 35 retromer complex component* (*VPS35*), *Parkion RBR E3 ubiquitin protein ligase* (*PARK 2*), *PTEN induced putative kinase 1* (*PINK1*), dan *parkinson protein 7* atau *PARK7* (dikenal sebagai *DJ-1*) (Kalinderi et al., 2016). Sedangkan beberapa gen utama yang teridentifikasi sebagai faktor resiko genetik baik yang *common* maupun baru (*novel/rare*) untuk PD adalah *SNCA*, *LRRK2 microtubule-associated protein tau* (*MAPT*), dan *acid beta-glucosidase* (*GBA*) (Kalinderi et al., 2016).

Selain dari gen klasik diatas, upaya selama beberapa tahun terakhir bertujuan untuk mengkarakterisasi peran gen lain. Salah satu gen yang menarik adalah Apolipoprotein E (APOE), khususnya status alel APOE $\epsilon 4$. Secara klasik, alel APOE $\epsilon 4$ dikenal sebagai salah satu penentu genetik paling umum dari Demensia Alzheimer (AD) (Sullivan et al., 2011), namun pada PD, masih belum jelas peran alel $\epsilon 4$ dalam suseptibilitas PD dan usia onset (Federoff et al., 2011). Selain itu, penelitian mengenai arah dan perkembangan penyakit (Jo et al., 2021), serta faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan penyakit (Aarsland & Kurz, 2010; Fagan & Pihlstrøm, 2017) pasien PD dengan alel $\epsilon 4$ juga telah banyak diteliti. Penelitian ini membahas konteks perkembangan awal PD Demensia (Pang et al., 2022).



Meskipun ketertarikan terhadap peran APOE ϵ 4 pada PD meningkat, gen tersebut jarang dikarakterisasi pada populasi Indonesia. Studi genetik sebelumnya pada populasi Indonesia sehat menunjukkan frekuensi APOE ϵ 3 dan ϵ 4 yang lebih tinggi ditemukan di wilayah Indonesia Timur, relatif terhadap wilayah barat dan tengah (Hastuti et al., 2015). Sebagian besar penelitian fokus pada peran APOE dalam beberapa patomekanisme jantung dan demensia, namun, belum ada penelitian yang mengkarakterisasi gen APOE pada populasi PD Indonesia hingga saat ini.

Selain itu, predisposisi genetik tertentu telah dikaitkan juga dengan kejadian *motor levodopa induced complication* (MLIC). Sekitar 40% pasien dengan levodopa akan mengalami MLIC dalam bentuk *levodopa induced dyskinesia* (LID) atau *motor fluctuation* (MF) yang mempersulit terapi. Polimorfisme yang paling menonjol dalam kejadian MLIC mencakup gen yang terlibat dalam metabolisme dopamin dan fungsi *signalling* dopamin (Comi, 2017). Dalam hal fungsi metabolik, gen yang berperan adalah yang meregulasi katekol-o-metiltransferase (COMT) dan enzim monoamina oksidase (MAO) yang mencakup sub tipe MAO-A dan MAO-B dan memainkan peran penting dalam deaminasi oksidatif monoamina. Selain itu, gen yang terlibat dalam fungsi *signalling* dopamin adalah *dopamine transporter/solute carrier-6* (DAT/SLC6) yang bertanggung jawab atas pengangkutan dopamin melintasi membran plasma, dan gen yang mengkode famili reseptor dopamin D1 (DRD1, DRD5) D2 (DRD2, DRD3, DRD4) yang krusial agar dopamin dapat menjalankan fungsi fisiologisnya (Hisahara & Shimohama, 2011). Selain itu, jalur lain juga dapat memengaruhi efektivitas dopamin adalah *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang memainkan peran penting dalam meningkatkan kelangsungan hidup neuron dopaminergik yang berada di dalam substansia nigra (Kalinderi et al., 2019).

Namun hingga saat ini, penelitian genetik tentang PD sebagian besar berasal dari populasi Amerika atau Eropa, sehingga terdapat kesenjangan terkait investigasi maupun manajemen PD di Asia pada umumnya (Bhidayasiri et al., 2022), dan Indonesia pada khususnya. Saat ini, belum pernah dilakukan analisis genetik terhadap subyek PD di Indonesia. Oleh karena itu, studi ini dilakukan sebagai upaya untuk memahami arsitektur genetik PD di Indonesia dan untuk mengakselerasi implementasi *precision medicine* secara global.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Isalah

- 1. APOE ϵ 4 merupakan varian APOE yang dapat ditemukan pada penderita PD di Indonesia?
- 2. Apakah terdapat perbedaan umur onset, severitas, dan fungsi kognitif pada penderita PD *carrier* APOE ϵ 4 versus *non-carrier*?

- 1.2.3 Apakah terdapat asosiasi antara varian gen metabolisme dan *signalling* dopamin terhadap kejadian *motor-levodopa induced complication* pada PD?

1.3 Hipotesis Penelitian

- 1.3.1 Gen APOE ϵ 4 merupakan varian APOE yang dapat ditemukan pada populasi penderita PD di Indonesia.
- 1.3.2 Terdapat perbedaan umur onset, severitas, dan fungsi kognitif pada subjek penderita PD *carrier* APOE ϵ 4 versus *non-carrier*.
- 1.3.3 Terdapat hubungan antara varian gen metabolisme dan *signalling* dopamin terhadap kejadian *motor-levodopa induced complication* (MLIC) pada subjek penderita PD.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Melakukan analisis genetik terhadap gen yang terlibat dalam suseptibilitas terhadap PD, severitas PD, dan respon terapi PD.

1.4.2 Tujuan Khusus

Studi 1

1. Melakukan *genotyping* APOE dan karakterisasi klinis pada subjek penderita PD familial di Indonesia.
2. Menentukan perbedaan umur onset penyakit, severitas penyakit, dan fungsi kognitif pasien PD yang merupakan *carrier* gen APOE ϵ 4 versus *non-carrier*.

Studi 2:

3. Menilai hubungan antara *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang berperan pada jalur metabolisme serta jalur sinyal dopamin dengan kejadian *motor-levodopa induced complication* pada subjek PD.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Menjadi penelitian awal untuk mengkarakterisasi genotipe APOE pasien PD di Indonesia.
2. Memperjelas peran APOE ϵ 4 pada pasien PD.
3. Berkontribusi terhadap upaya global untuk memahami arsitektur PD yang kompleks.



Langkah awal dalam implementasi *precision medicine* dalam neurologi di Indonesia, khususnya pada PD.

Langkah awal dalam implementasi *precision medicine* dalam neurologi di Indonesia, khususnya pada PD.

1.6 Kajian dan Kerangka Teori

1.6.1 Penyakit Parkinson dan Diagnosis Klinisnya

Penyakit Parkinson atau Parkinson's Disease (PD) adalah salah satu penyakit neurodegeneratif dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebanyak 6 juta secara global, dan diprediksi bahwa prevalensi ini akan meningkat sebanyak 2 kali lipat pada tahun 2040 (Day & Mullin, 2021; GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Selain itu, terdapat variasi geografis, dengan prevalensi lebih tinggi dilaporkan di Eropa, Amerika Utara, dan Amerika Selatan dibandingkan dengan negara-negara Afrika, Asia, dan Arab. Penyakit Parkinson adalah penyakit multifaktorial, akibat dari aspek genetik maupun lingkungan. Faktor lain yang berperan namun membutuhkan penelitian lebih lanjut diantaranya adalah merokok, kafein, pestisida, herbisida, dan logam berat (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015).

Penyakit ini yang merupakan bagian dari parkinsonisme, yang secara patologis ditandai oleh degenerasi ganglia basalis terutama di substansia nigra pars kompakta yang disertai adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik (Lewy Bodies). Parkinsonisme sendiri adalah suatu sindrom yang ditandai oleh *resting tremor* atau tremor waktu istirahat, rigiditas, bradikinesia, dan hilangnya refleks postural, diakibatkan oleh penurunan kadar dopamin, dengan berbagai macam sebab (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015).

Penyakit Parkinson memiliki gejala kardinal atau juga disebut gejala motorik yang dapat disertai oleh gejala non-motorik (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015; Stoker & Greenland, 2018). Gejala motorik khas pada pasien PD meliputi tremor, rigiditas, dan bradikinesia. Gejala primer motorik pertama yang paling mudah dikenali pada penyakit Parkinson yaitu tremor khas "*pill-rolling*" (pronasi atau supinasi). Dimulai pada salah satu ekstremitas tangan lalu berkembang meluas pada tungkai sisi yang sama hingga sisi kontralateral. Pada stadium awal, tremor sering dialami saat sedang beristirahat. Gejala motorik lain adalah rigiditas yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas motor neuron alfa, lebih berat dan menyeluruh bila digerakkan secara pasif, sehingga timbul tahanan pada persendian pasien PD stadium lanjut (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015). Istilah yang biasa digunakan untuk menggambarkan fenomena ini pada pasien PD adalah "*cogwheel rigidity*" berupa ketegangan pada otot seperti sentakan kecil (*ratchet*) saat digerakkan secara pasif. Kekakuan PD dapat mempengaruhi bagian tubuh lainnya selain anggota badan, seperti wajah, dan sebagai ekspresi "*masked*" atau hipomimia (Bloem et al.,



merupakan gejala motorik lain pada PD, sebagai akibat dari neuron motorik (Rodriguez-Oroz et al., 2009) yang berakibat kecepatan gerak spontan. Ditemukan perlambatan gerak yang menyulitkan permulaan gerakan sehingga gerak semakin kecil

(hipokinesia) biasa bermanifestasi sebagai langkah kaki atau tampilan tulisan tangan semakin mengecil (*micrographia*). Pada stadium lanjut PD terlihat sikap posisi kepala fleksi ke arah dada, bahu condong ke depan, punggung melengkung ke depan, lengan tidak melenggang bila berjalan, bicara ikut melambat dan monoton dengan volume suara kecil dan penurunan mimik wajah atau ekspresi muka (*hipomimia* atau muka topeng) diikuti penurunan frekuensi kedipan mata (Stoker & Greenland, 2018). Pada stadium lanjut juga sering terjadi instabilitas postural, kemungkinan akibat kegagalan integrasi saraf proprioseptif, labirin dan sebagian kecil impuls mata pada level talamus dan basal ganglia. Akibatnya, pasien PD sering jatuh, mengalami cedera patah tulang pinggul, dan menjadi penyebab utama disabilitas pada pasien PD (Váradi, 2020).

Selain gejala motorik diatas, PD juga dapat disertai gangguan fungsi kognitif, gangguan neuropsikiatri (depresi, kecemasan), dan disfungsi otonom. Defisit kognitif yang sering ditemukan pada pasien PD adalah gangguan memori jangka panjang, fungsi eksekutif, visuospasial dan bahasa (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Ketidakseimbangan neurotransmitter dopamin, serotonin, dan norepinefrin pada regio otak yang mengalami proses degenerasi berdampak pada perubahan emosi (timbul perasaan sedih, tidak berdaya dan cemas), motivasi, penurunan nafsu makan dan gangguan regulasi tidur. Proses neurodegenerasi lanjutan menyebabkan gangguan fungsi otonom, dengan manifestasi kardiovaskular seperti hipotensi ortostatik dan aritmia, manifestasi gastrointestinal seperti konstipasi, kegagalan fungsi menelan karena disfagia atau sialorrhea, penurunan berat badan, manifestasi sistem urogenital seperti disfungsi urin, disfungsi seksual seperti impoten dan penurunan hasrat seksual, dan disfungsi sudomotor serta termoregulator seperti hiperhidrosis, *nocturnal sweating* dan intoleransi suhu (Chen et al., 2021).

Terdapat 3 kriteria diagnosis PD yang sering digunakan yakni kriteria Hughes, kriteria Holler, dan kriteria *UK Parkinsons Disease Society Brain Bank Diagnostic criteria* (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015) yang terangkum pada **Tabel 1**, dan saat ini juga terdapat kriteria diagnosis terbaru dari *Movement Disorder Society* (Postuma et al., 2015). Setelah penentuan diagnosis PD, maka severitas atau stadium klinis nya dapat ditentukan dengan kriteria Hoehn dan Yahr (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015), atau dengan *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Goetz et al., 2008)



Tabel 1. Penegakan diagnosis Penyakit Parkinson berdasarkan Kriteria Hughes, Kriteria Holler, dan Kriteria UKPD *Brain Bank Society*. (Kelompok Studi Movement Disorders, 2015)

Kriteria Hughes		
<i>Possible</i>	<i>Probable</i>	<i>Definite</i>
<p>Terdapat salah satu dari gejala utama</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tremor istirahat 2. Rigiditas 3. Bradikinesia 4. Kegagalan Refleks Pistural 	<p>Bila terdapat kombinasi dua gejala utama (termasuk kegagalan refleks postural). Alternatif lain: tremor istirahat simetris, rigiditas asimetris, bradykinesia asimetris sudah cukup</p>	<p>Bila terdapat kombinasi 3 dari 4 gejala Atau Dua gejala dengan satu gejala lain yang tidak simetris (tiga tanda cardinal) Atau Dua dari tiga tanda tersebut dengan satu dari ketiga tanda pertama, asimetris. Bila semua tanda tidak jelas sebaiknya dilakukan pemeriksaan ulangan beberapa bulan kemudian</p>
Kriteria Holler		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Terdapat 2 dari 3 tanda kardinal gangguan motorik yang berlangsung satu tahun atau lebih dan 2. Berespon terhadap terapi levodopa dan/atau dopamine agonis <p>Levodopa 1000 mg/hari selama 1 bulan yang diberikan sampai perbaikan sedang dan lama perbaikan satu tahun atau lebih</p>		
UKPD Society Bank's Clinical Criteria for Probable Parkinson's Disease		
<p>Step 1 – Diagnosis dari Sindrom Parkinson</p> <p>Bradikinesia + setidaknya salah satu dari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rigiditas 2. 4-6 Hz <i>resting tremor</i> 3. Ketidakstabilan postural yang tidak disebabkan oleh disfungsi visual, vestibular, cerebellar, atau proprioseptif <p>Step 2 – Kriteria eksklusi untuk PD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riwayat stroke berulang 2. Riwayat trauma kepala berulang 		



9. Babinski (+)
 10. Adanya tumor otak pada CT scan
 11. Tidak respon terhadap levodopa
- Step III – Minimal 3 dari kriteria suportif berikut:
1. Resting tremor
 2. Perjalanan penyakit progresif
 3. Gejala asimetri menetap pada Sebagian besar onset
 4. Memberikan respon yang baik (70-100%) dengan pemberian levodopa
 5. Timbul khorea berat yang diinduksi levodopa
 6. Memberikan respon terhadap levodopa selama 5 tahun atau lebih
 7. Perjalanan klinis 10 tahun atau lebih

1.6.2 Dasar Genetik Parkinson's Disease

Varian genetik dalam PD dapat secara langsung menjadi kausa penyakit, resiko penyakit, atau mempengaruhi progresivitas penyakit. Telah ditemukan bahwa gen tertentu dapat terlibat sebagai kontributor patofisiologis utama dalam perkembangan PD, dibuktikan melalui analisis asosiasi untuk mengungkap pola pewarisan autosomal dominan atau autosomal resesif dalam penelitian berbasis keluarga. Selain bentuk yang diwariskan, gen tertentu juga dapat menjadi faktor risiko perkembangan PD. **Tabel 2** menunjukkan varian genetik yang telah resmi tercatat dalam *database* resmi *Movement Disorders Society* sebagai varian-varian yang terkait dengan etiologi dan patogenesis PD. Disamping itu, dalam beberapa dekade terakhir, penemuan telah menunjukkan peran genetika tidak hanya sebagai faktor penyebab dalam perkembangan PD, tetapi juga dalam farmakogenetika komplikasi terkait pengobatan seperti *motor levodopa induced complication* (MLIC) berupa fluktuasi motorik (MF) atau diskinesia yang diinduksi Levodopa (LID).

Tabel 2. List varian genetik yang resmi tercatat pada database *Movement Disorder Society*.

Jenis PD	Varian Gen
Classical parkinsonism, dominant form	<i>LRRK2, SNCA, VPS35</i>
Early-onset parkinsonism	<i>DJ1, Parkin, PINK1</i>
Atypical parkinsonism	<i>ATP13A2, DCTN1, DNAJC6, FBXO7, SYNJ1, VPS13C</i>



varian genetik resmi, masih banyak gen lain yang t berperan dalam PD. APOE ε4 menarik perhatian khusus ya dengan Demensia. Khususnya pada populasi PD, alel ε4 peningkatan risiko demensia (Monsell et al., 2014) dan

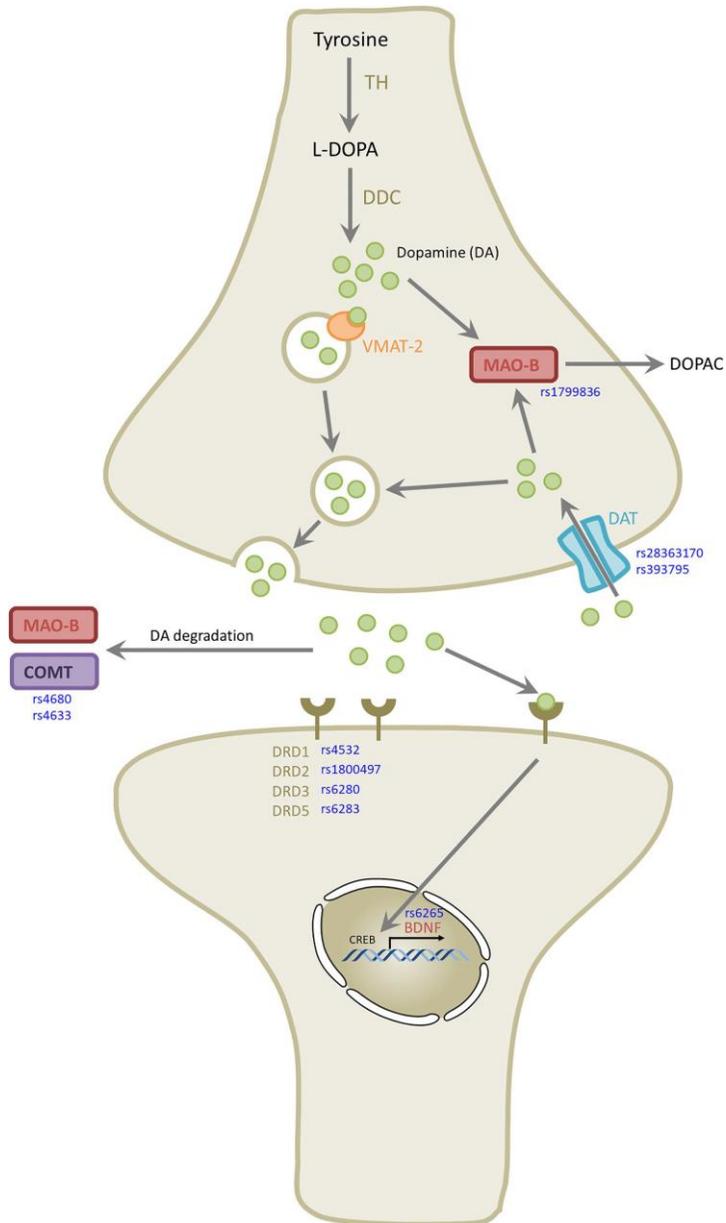
penurunan fungsi kognitif secara keseluruhan. Dalam studi terkini, APOE $\epsilon 4$ dikaitkan dengan penurunan kognitif dini atau cepat, dan dikaitkan dengan penurunan motorik (Jo et al., 2021). Alel $\epsilon 4$ juga telah terbukti sebagai prediktor penurunan kognitif dalam kohort longitudinal (Umeh et al., 2022)

Selain peran varian genetik dalam kejadian PD, diketahui bahwa terdapat juga peran varian genetik dalam metabolisme dan transmisi sinyal dopaminergik yang dapat mempengaruhi efektivitas terapi. Hingga saat ini, terapi dopamin *replacement* masih merupakan standar dalam penanganan awal PD. Namun, sebagian besar dari pasien mengalami komplikasi *motor levodopa induced complication (MLIC)* dalam bentuk *levodopa induced dyskinesia (LID)* atau *motor fluctuations (MF)*. Pada **Gambar 1** ditampilkan beberapa gen krusial dalam mekanisme pembentukan dan transportasi dopamine yang sejauh ini telah dikaitkan dengan kejadian MLIC.

Saat ini, informasi genetik memegang peran yang semakin penting dalam penanganan PD. Peran pertama adalah dalam penentuan patogenesis yang tentunya dapat mempengaruhi pengembangan dan penerapan terapi yang sesuai dengan *pathway* biologis. Yang kedua, adanya keragaman gambaran klinis pada PD memerlukan pendekatan genetik untuk membantu klasifikasi lebih akurat terhadap sindrom klinis. Terakhir, informasi genetik dapat dikaitkan dengan onset dan progresivitas penyakit (Day & Mullin, 2021).

Walaupun telah jelas diketahui peran informasi genetik dalam *precision medicine* PD, saat ini belum ada penelitian yang secara khusus menyediakan informasi terkait genetika pasien PD di Indonesia. Hal ini sangat penting untuk menjadi perhatian (Akbar et al., 2022), mengingat bahwa secara antropologis negara Indonesia merupakan negara dengan populasi tinggi, dengan ekspektasi umur masyarakat yang semakin meningkat, disertai dengan keragaman etnis, yang menjadikan penelitian genetik di negara ini semakin penting.





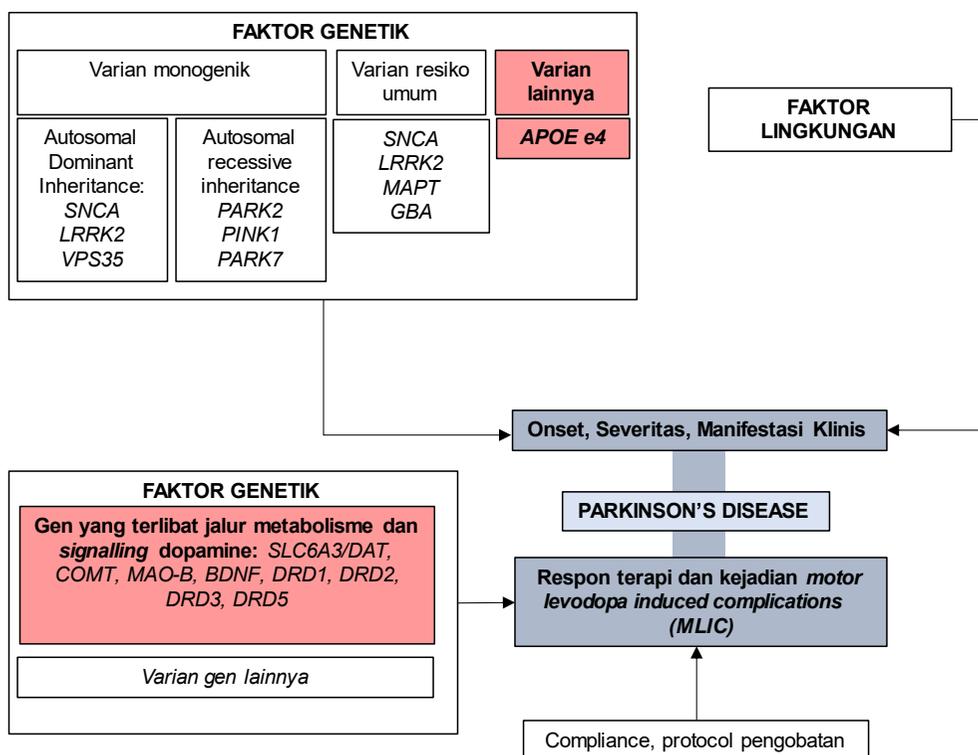
Gambar 1. Beberapa varian genetik pada jalur sintesis dan metabolisme dopamine yang dapat mempengaruhi respon pasien PD terhadap pengobatan levodopa.

TH tyrosine hydroxylase, DDC dopa decarboxylase, VMAT-2 vesicular monoamine transporter, MAO-B monoamine oxidase-B, DOPAC dopacetic acid, DAT dopamine transporter, COMT catechol-O-methyltransferase, DRD1-5 dopamine receptors 1–5, BDNF brain derived factor.



1.6.3 Kerangka Teori

Pada **Gambar 2** dapat dilihat kerangka teori yang akan dieksplorasi pada penelitian ini. Saat ini PD diduga terjadi akibat mekanisme multifaktorial dan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Dari sudut pandang genetik, beberapa varian telah terimplikasi terhadap suseptibilitas, onset, severitas, dan manifestasi klinis PD yaitu varian monogenik (baik dengan pola pewarisan autosomal dominan atau resesif), varian faktor resiko umum (*common risk variants*) dan *novel/rare*, serta varian lainnya, dalam hal ini adalah APOE. Sedangkan beberapa faktor genetik yang dapat berdampak terhadap respon terapi adalah polimorfisme genetik yang terlibat dalam jalur metabolisme dan *signalling* dopamin.



Gambar 2. Kerangka Teori Penelitian

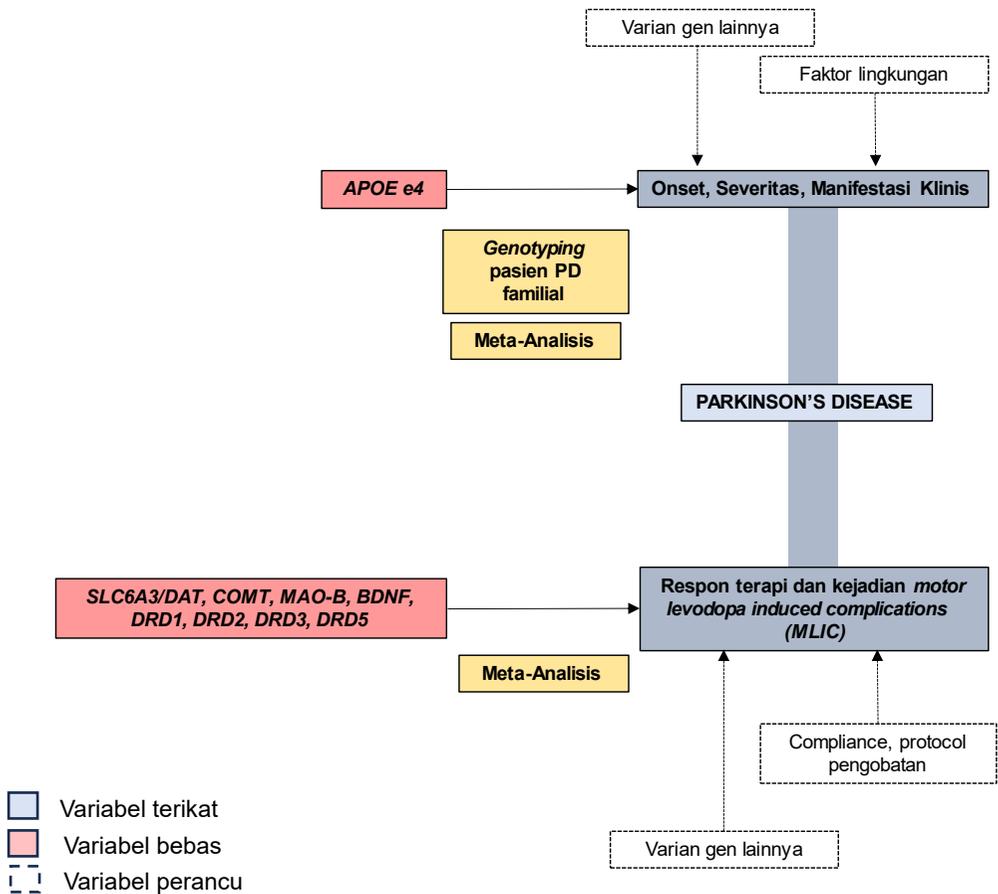


Optimized using
trial version
www.balesio.com

nsep

ar 3 tampak kerangka konsep penelitian. Pada penelitian ini or genetik yang berperan pada; (1) onset dan manifestasi terhadap (2) respon terapi dan kejadian MLIC melalui

pendekatan *genotyping* langsung terhadap subyek penderita PD Indonesia, serta pendekatan meta-analisis.



Gambar 3. Kerangka konsep penelitian.

