

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif tersering kedua setelah demensia Alzheimer. Dicirikan dengan gejala motorik klasik yaitu bradikinesia, rigiditas, dan tremor serta gejala non motorik, salah satunya gangguan tidur. Sepanjang perjalanan penyakitnya, hampir semua penderitanya mengalami gangguan siklus tidur-bangun (Cheryl, 1999; Happe, 2007; PERDOSSI, 2013). Gangguan tidur pada penyakit Parkinson mencapai 40-90% (Alatrisme-Booth, 2015; Suzuki, 2011; Suzuki, 2018). Kondisi ini memberi dampak pada disabilitas berat dan berpengaruh serius pada kualitas hidup penderitanya (PERDOSSI, 2013; Ylikoski, 2017).

Degenerasi terjadi di banyak area seperti bulbus olfaktori, hipotalamus, dan batang otak kemungkinan besar mendahului proses degenerasi dopaminergik di midbrain sehingga menyebabkan gejala awal dari penyakit Parkinson berupa anosmia dan gangguan tidur. Peran hipotalamus khususnya memiliki pengaruh yang potensial dalam proses tidur yang berlebihan, banyak nukleus yang berperan memicu tidur maupun neurokimia yang dihasilkan, termasuk neuron yang mengaktifasi tidur di ventrolateral dan area preoptik median. (Albers, 2017).

Sistem hipocretin merupakan salah satu neurokimia yang dihasilkan di hipotalamus dimana terlibat dalam patofisiologi penyakit Parkinson, terutama berkontribusi dalam kondisi gangguan tidur *excessive daytime sleepiness* (EDS). Hipocretin dikenal juga dengan orexin adalah suatu hormon neuropeptide yang diekspresikan oleh sejumlah sel neuron di hipotalamus dorsolateral. Hipocretin disekresikan oleh sel neuron lateral dan posterior hipotalamus. Hormon ini mengatur berbagai fungsi fisiologi seperti siklus tidur-bangun, respon kardiovaskuler, denyut jantung dan hipertensi (Hagan, 1999; Imperatore, 2017; Wienecke, 2012). Konsentrasi hipocretin maupun sel neuron penghasilnya memiliki kadar rendah pada penderita

penyakit Parkinson dibandingkan individu normal, terlihat pada identifikasi pengurangan jumlah sel neuron hipocretin hipotalamus *post-mortem* yang diakui sebagai *gold standar* dan kadar hipocretin ini berhubungan dengan derajat penyakit Parkinson. Beberapa variabel penyakit ini yang sering ditemukan berkaitan dengan gangguan tidur pada penyakit Parkinson diantaranya durasi penyakit, umur penderita, beratnya manifestasi motorik, depresi, gangguan kognitif dan *non-tremor dominant motor phenotype*, meskipun tidak semua data epidemiologi yang menunjukkan keterkaitan yang sama (Fronczek, 2007; Yousaf, 2018).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk menentukan peranan hipocretin terhadap gangguan tidur pada penderita penyakit Parkinson. Thannickal *et al* (2007) melaporkan hilangnya sel neuron hipocretin pada penderita penyakit Parkinson. Publikasi lain yang di temukan oleh Baumann *et al* (2005) dan grup peneliti lain melaporkan gangguan tidur yang berhubungan dengan penyakit Parkinson dalam proporsi yang cukup besar diantaranya menyerupai narkolepsi seperti *sleep attack* dan *nocturnal insomnia* tetapi juga *REM sleep behavior*. Penelitian terdahulu mengenai narkolepsi, hilangnya sel hipocretin yang menimbulkan gejala sebesar 91% (86-94%) rata-rata pada umur 41 tahun (31-51 tahun) (Thannickal, 2000). Data publikasi yang ada, tidak menentukan batas kadar hilangnya sel hipocretin saat onset gejala narkolepsi atau apakah hilangnya sel hipocretin bersifat progresif setelah gejala awal narkolepsi. Bagaimanapun, penelitian mengenai hubungan hilangnya sel hipocretin dengan severitas gejala narkolepsi termasuk *cataplexy*, *hallucination*, *sleep paralysis*, *REM sleep behavior disorder*, *daytime sleep attacks* dan *nocturnal insomnia* masih relatif sedikit dengan kesimpulan yang terbatas (Billiard, 2007). Kadar hipocretin cairan serebrospinal (CSS) dalam penelitian eksperimental pada mencit tidak berhubungan secara linear dengan hilangnya sejumlah sel hipocretin, namun 56-86% hilangnya sel hipocretin pada mencit menunjukkan suatu abnormalitas tidur (Gerashchenko, 2003). Hilangnya sel hipocretin pada penderita narkolepsi disertai dengan penurunan inervasi sel grup yang menerima hipocretin (Thannickal, 2003). Beberapa penelitian juga ada yang melaporkan bahwa kadar hipocretin yang normal pada stadium awal penyakit

Parkinson. Fronczek *et al* dan Drouot *et al* (2003) melaporkan bahwa kadar hipocretin CSS yang menurun di sistem ventrikel pada penderita penyakit Parkinson (Fronczek, 2007).

Beberapa hasil penelitian mengenai hubungan kadar hipocretin dengan gangguan tidur terutama rasa kantuk yang berlebihan pada penderita penyakit Parkinson masih belum memuaskan, disebabkan masih banyaknya kontroversi temuan yang didapatkan. Untuk itu penulis bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar hipocretin plasma dengan gangguan tidur pada penderita penyakit Parkinson. Penilaian kadar hipocretin pada plasma merupakan salah satu upaya identifikasi biomarker dengan cara yang lebih mudah dan biaya yang lebih murah dalam mengidentifikasi molekul biomarker dari CSS. Adanya faktor sawar darah otak terhadap CSS akan menyebabkan penurunan konsentrasi molekul spesifik otak di dalam darah dibandingkan dengan yang ditemukan di CSS, hal ini diperkirakan pemeriksaan kadar hipocretin plasma pada penelitian ini memiliki nilai yang ditemukan lebih rendah dibandingkan kadar pada CSS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar hipocretin plasma dengan gangguan tidur pada penderita penyakit Parkinson.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar hipocretin plasma dengan gangguan tidur pada penderita penyakit Parkinson.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar hipocretin plasma penderita penyakit Parkinson.
2. Mengetahui perbedaan kadar hipocretin plasma penderita penyakit Parkinson dengan gangguan tidur dibandingkan tanpa gangguan tidur.
3. Mengetahui perbedaan kadar hipocretin plasma diantara gangguan tidur EDS ringan, sedang dan berat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk pengembangan ilmu pengetahuan

Menambah wawasan tenaga medis mengenai hubungan kadar hipocretin plasma dengan gangguan tidur pada penderita penyakit Parkinson.

1.4.2 Untuk kepentingan pelayanan

1. Mengembangkan pengetahuan klinisi dalam menegakkan diagnosis penyakit Parkinson berkaitan dengan gangguan tidur.
2. Dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan penunjang tambahan untuk menegakkan diagnosis, hubungan dengan gangguan tidur dan prognosis penyakit Parkinson.

