

Gambaran *Magnetic Resonance Imaging Small Vessel Disease* pada *Parkinson's Disease*

Selly Marisdina¹, Kenny Merryn¹, RM. Faisal², Alwi Shahab¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

sellymarisdina@yahoo.com

Abstrak

Diagnosis *Parkinson's Disease* (PD) hanya berdasarkan pemeriksaan neurologi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat menjadi alat diagnostik untuk menemukan hubungan antara gambaran *Small Vessel Disease* (SVD) dan gejala motorik pada PD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara gambaran SVD pada MRI kepala dan insiden PD. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *case control*. Subjek terdiri dari 20 pasien dengan PD dan 20 subjek normal. Semua subjek dilakukan MRI kepala 1,5 tesla untuk menganalisis deskripsi SVD. Dari hasil penelitian didapatkan usia rata-rata pasien dengan PD adalah 66 tahun dan 70% adalah pria (14/20). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara usia dan jenis kelamin pada grup PD dan grup subjek normal ($p=0,642$ dan $p=0,634$). Sejumlah 75% grup PD didapatkan nilai MOCA-INA yang abnormal dan 85% grup normal didapatkan nilai MOCA-INA yang normal. Usia onset pertama kali gejala parkinson adalah 50 tahun dan 60% telah menderita PD selama kurang dari 5 tahun. Gambaran SVD pada penelitian ini ditemukan pada 17 (85%) subjek pada grup PD dan 10 (50%) pada subjek normal. Terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran SVD dan PD ($p=0,020$; $OR=5,67$). Dapat disimpulkan bahwa gambaran SVD pada MRI kepala berhubungan dengan insiden PD.

Kata kunci: *Parkinson's Disease; Small Vessel Disease; Magnetic Resonance Imaging*

Abstract

Diagnosis of *Parkinson's Disease* (PD) is only based on a neurological examination. Previous studies have shown that head *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) can be a diagnostic tool for found a relationship between the small vessel disease (SVD) appearance and motor symptoms in PD. As PD is a neurodegenerative disease, it is hypothesized that PD is also related to the SVD. This study aims to determine the relationship between the head MRI of SVD appearance and incidence of PD. This study was an observational study with case control design. The subjects were 20 patients with PD and 20 normal subjects. All subjects were carried out 1.5 tesla head MRI to analyze the description of the SVD. The average age of PD patients is 66 years and 70% are male (14/20). No significant difference between age and sex in PD group and the normal subject group ($p = 0.642$ and $p = 0.634$). Seventy five percents of PD group had abnormal MOCA-INA values. Eighty percents of normal group had normal MoCA-INA values. First onset of *Parkinson's* symptoms were above the age of 50 years and 60% had PD for less than 5 years. Appearance of SVD in this study was found in 17 (85%) subjects in PD group and 10 (50%) subjects in normal group. There was a significant relationship between the SVD appearance and PD ($p = 0.020$; $OR=5.67$). Head MRI of small vessel disease is associated with the incidence of *Parkinson's* disease.

Keywords: *Parkinson's Disease; Small Vessel Disease; Magnetic Resonance Imaging*

1. Pendahuluan

Selama ini diagnosis Penyakit Parkinson hanya berdasarkan pemeriksaan klinis neurologis. Standar baku emas pada Penyakit Parkinson adalah didapatkan gambaran inklusi sitoplasmik eosinofilik (*Lewy bodies*) pada otopsi paska mortem. Ada beberapa kriteria klinis penegakkan Penyakit Parkinson, antara lain *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* dan *MDS Clinical criteria* tahun 2015.¹ Pemeriksaan *imaging* biasanya hanya dilakukan untuk mencari penyebab parkinsonisme lainnya. MRI kepala merupakan salah satu pemeriksaan non-invasif yang dilakukan untuk membantu penegakkan diagnosis Penyakit Parkinson dan menyingkirkan diagnosis parkinsonisme lainnya. Penelitian Ying Wan, dkk pada tahun 2018 menemukan hubungan antara gambaran SVD dan gejala motorik pada Penyakit Parkinson.² Gambaran SVD ini dapat berupa hiperintensitas substansia alba, infark lakunar, perdarahan serebral mikro dan atrofi serebri. Sedangkan hubungan gambaran SVD dan insiden Penyakit Parkinson di Indonesia belum banyak diteliti.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian *observational* dengan desain *case control*. Penelitian ini dilakukan di instalasi rawat jalan dan bagian radiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tanggal 1 Oktober 2018 sampai dengan 31 Maret 2019. Subjek penelitian adalah 20 orang pasien dengan penyakit parkinson dan 20 orang subjek normal. Kontrol dilakukan pencocokan (*matching*) berdasarkan usia dan jenis kelamin. Kriteria inklusi grup kasus adalah usia diatas 30 tahun, Penderita Penyakit Parkinson yang memenuhi kriteria *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*.

Kriteria eksklusi grup kasus adalah penderita penyakit parkinson atau keluarganya menolak untuk ikut serta dalam penelitian, penderita dengan riwayat stroke, tumor intrakranial, infeksi otak dan memiliki riwayat operasi dengan pemasangan implan logam selain

titanium dan/atau stainless. Kriteria inklusi grup kontrol adalah usia diatas 30 tahun, dan subjek dalam kondisi sehat dan tidak memiliki riwayat gangguan gerak, stroke, tumor intrakranial, infeksi otak. Kriteria eksklusi grup kontrol adalah subjek menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian, pada pemeriksaan fisik didapatkan defisit neurologis, nilai MOCA-INA tidak normal (<26), dan memiliki riwayat operasi dengan pemasangan implan logam selain titanium dan/atau stainless.

Variabel terikat penelitian ini adalah gambaran SVD pada MRI kepala, variabel bebasnya adalah Pasien dengan Penyakit Parkinson. Dan variabel perancunya adalah usia, jenis kelamin, usia onsets, durasi penyakit, kriteria klinis hughes, derajat penyakit parkinson (Hoehn dan Yahr), Nilai MOCA-INA, gejala non motorik yang dialami, *Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)*.

Pada kelompok penderita penyakit parkinson yang datang ke instalasi rawat jalan dilakukan anamnesa dan pemeriksaan neurologi lengkap. Subjek penelitian akan dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pada kelompok kontrol, subjek akan dilakukan pencocokan (*matching*) sesuai usia dan jenis kelamin, selanjutnya dilakukan anamnesa dan pemeriksaan neurologi yang lengkap untuk skrining. Data awal subjek penelitian meliputi identitas, usia onsets, durasi penyakit, gejala non motorik dan obat yang digunakan. Subjek penelitian kemudian dilakukan pemeriksaan MOCA-INA. Subjek penelitian selanjutnya dilakukan penjadwalan MRI kepala dan diminta untuk datang kembali sesuai jadwal untuk dilakukan pemeriksaan MRI kepala tanpa kontras 1,5 Tesla. Gambaran MRI kepala yang diambil berupa gambaran *T1-weighted images*, *T2-weighted images*, FLAIR, DWI, dan SWI baik potongan sagital maupun potongan koronal. Hasil MRI kepala akan dinilai oleh satu orang spesialis radiologi yang telah ditetapkan. Data deskriptif disajikan dengan menggunakan analisis univariat dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat dilakukan dengan *chi square*.

3. Hasil

Pada penelitian ini, sampel penderita penyakit parkinson dari periode 1 Oktober 2018 hingga 31 Maret 2019 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang didapatkan 32 subjek, namun terdapat 12 orang subjek yang dieksklusi karena terdapat kontraindikasi untuk dilakukan pemeriksaan MRI kepala, dan menolak ikut serta sehingga didapatkan hanya 20 subjek yang memenuhi kriteria. Sampel subjek normal didapatkan 20 orang dengan pencocokan sesuai usia dan jenis kelamin.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Penyakit Parkinson (n=20)	Subyek normal (n=20)	p value
Usia	66 ± 10,2	65,5 ± 8,9	
≤ 60 tahun	5 (25%)	5 (25%)	0,642
> 60 tahun	15 (75%)	15 (75%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	14 (70%)	14 (70%)	0,634
Perempuan	6 (30%)	6 (30%)	
MoCA-INA	17,8 ± 7,3	26 ± 3,9	
Normal	5 (25%)	16 (80%)	0,001
Tidak Normal	15 (75%)	4 (20%)	
Usia saat onset	58,5 ± 11,5		
≤ 60 tahun	13 (65%)		
> 60 tahun	7 (35%)		
Durasi penyakit			
< 1 tahun	2 (10%)	-	-
1 – 3 tahun	6 (30%)		
4 – 6 tahun	6 (30%)		
> 6 tahun	6 (30%)		
Kriteria Penyakit Parkinson			
Possible	2 (10%)	-	-
Probable	5 (25%)		
Definit	13 (65%)		
Derajat Hoehn dan Yahr			
1	3 (15%)	-	-
2	4 (20%)		
3	8 (40%)		
4	5 (25%)		
5	0 (0%)		
Gejala non-motoric			
Normal	0 (0%)	-	-
Ringan	4 (20%)		
Sedang	7 (35%)		
Berat	4 (20%)		
Sangat berat	5 (25%)		
Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD)	323,25 ± 99,16		

Penderita penyakit parkinson rata-rata berusia 66 tahun, 25% berusia 60 tahun kebawah dan 75% berusia diatas 60 tahun. Kebanyakan penderita penyakit parkinson berjenis kelamin laki-laki (70%). Usia rata-rata subjek normal yang telah dilakukan pencocokan didapatkan usia rata-rata 65,5 dan 70% subjek normal berjenis kelamin laki-laki (Tabel 1).

Gambaran SVD pada penelitian ini didapatkan 17 (85%) subjek dengan Penyakit parkinson dan 10 (50%) subjek pada grup normal. Terdapat hubungan bermakna antara SVD dengan Penyakit Parkinson dengan nilai $p=0,020$. Selain itu didapatkan nilai rasio odd sebesar 5,67, yang berarti subjek dengan SVD berisiko 5,67 kali untuk mengalami penyakit parkinson (tabel 2).

Tabel 2. Analisis Bivariat Gambaran *Small Vessel Disease* pada Penyakit Parkinson

	Penyakit Parkinson (n=20)	Normal (n=20)	Total	p value	OR (CI 95%)
<i>Small Vessel Disease</i>					
Ya	17 (85%)	10 (50%)	27 (100%)	0,020	5,67 (1.25-25.60)
Tidak	3 (15%)	10 (50%)	13 (100%)		

4. Pembahasan

Penyakit parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang kejadiannya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada penelitian ini didapatkan kejadian pada laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan yaitu 70%. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Frederic M, et al mendapatkan hasil bahwa kejadian penyakit parkinson pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan rasio 1,23-1,67.³ Penjelasan mengenai lebih rendahnya kejadian pada perempuan dikarenakan efek protektif dari estrogen. Aktivitas estrogen yang lebih tinggi pada perempuan mempengaruhi kadar dopamin di striatum yang lebih banyak. Hal ini juga dapat terlihat pada wanita yang telah dilakukan ooforektomi

memilik risiko terkena parkinsonisme yang lebih tinggi.⁴ Onset pertama kali gejala penyakit parkinson pada penelitian ini adalah kurang dari 60 tahun (65%) dengan rata-rata usia 58,5 tahun. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Tamara P, et al yang mendapatkan bahwa onset pertama kali terkena penyakit parkinson yang paling sering adalah diatas 60 tahun.⁴ Liu CC, et al juga mendapatkan rata-rata usia onset menderit penyakit parkinson adalah $72,9 \pm 9,7$ tahun, dengan puncaknya pada usia 70-79 tahun.⁵ Faktor yang mempengaruhi terjadinya perbedaan usia rata-rata onset terjadinya penyakit parkinson antara lain faktor demografis, sosioekonomi, genetik, dan ras/etik.

Derajat keparahan berdasarkan Hoehn dan Yahr terbanyak pada penelitian ini adalah derajat 3 yaitu 40%. Laurie KM, et al menemukan 51,2% subjek penelitiannya mengalami penyakit parkinson dengan derajat Hoehn dan Yahr 1.⁵ Perbedaan ini dipengaruhi oleh lama menderita penyakit, tata laksana yang diberikan, demografis, dan faktor genetik.

Pemeriksaan MOCA-INA yang abnormal (dibawah 26) ditemukan pada 75% penderita penyakit parkinson pada penelitian ini. Hoop S, et al juga mendapatkan sebagian besar (59,8%) penderita penyakit parkinson yang ditelitinya didapatkan nilai MOCA-INA dibawah normal.⁶ Etiopatogenesis penyebab penurunan fungsi kognitif pada penyakit parkinson belum jelas. Beberapa literatur menyebutkan bahwa substrat neuropatologi yang berperan pada gangguan kognitif penderita penyakit parkinson adalah imunohistokimia alfa sinuklein yang memvisualisasikan badan lewy, terutama pada sistem limbik dan neokorteks yang berperan pada fungsi kognitif. Pada penelitian radiologi fungsional juga ditemukan bahwa gejala kognitif tidak hanya dikarenakan kematian neuron dopaminergik di substansia nigra, tapi juga adanya keterlibatan area otak yang lain seperti korteks prefrontal, hipokampus dan amigdala berupa patologi terkait lewy body yang difus.⁷

Gejala non motorik pada penelitian ini didapatkan 20% penderita penyakit parkinson dengan gejala non motorik ringan, 35% sedang, 20% berat dan 25% sangat berat. Gejala non motorik yang dialami antara lain adalah gejala neuropsikiatri, gangguan tidur, kelelahan, gejala sensoris, disfungsi otonom, gejala gastrointestinal, gangguan perilaku dan fluktuasi non motorik. Disfungsi dopaminergik berkaitan dengan gejala-gejala non motorik. Namun gejala seperti apatis dan kecemasan terkait dengan transmisi hipodopaminergik dan membaik dengan pemberian levodopa. Selain keterlibatan dopaminergik, beberapa sistem non dopaminergik juga ikut berperan seperti serotoninergik, noradrenergik, dan kolinergik.⁸

Dosis harian levodopa pada penelitian ini didapatkan rata-rata 323,25 mg/hari. Pada penelitian Pieterman, et.al nilai rata-rata LEDD adalah $988,42 \pm 437$ mg.⁹ Nilai LEDD pada penelitian ini jauh lebih rendah dibandingkan penelitian Pieterman, et.al. Hal ini juga dipengaruhi oleh faktor demografi (usia), durasi penyakit, derajat penyakit, respon terhadap obat, komplikasi motorik dan non motorik yang terjadi.

SVD serebral merupakan gambaran MRI yang ditemukan adanya hiperintensitas substansia alba, infark lakunar, perdarahan mikro dan atrofi kortikal. Pada penelitian ini didapatkan 85% gambaran SVD pada penderita penyakit parkinson dan 50% gambaran SVD pada penderita kontrol. Hipotesis yang menjelaskan hubungan SVD dengan penyakit parkinson adalah terganggunya integritas struktural traktus substansia alba, termasuk terganggunya jaras talamokortikal, menurunnya pengaruh dari ganglia basalis terhadap korteks motorik, premotor, dan area motorik tambahan. Terganggunya hubungan ganglia basalis dan sirkuit thalamokortikal dapat menyebabkan atrofi kortikal, namun disisi lain SVD dapat menurunkan ambang terjadinya penyakit parkinson karena SVD menurunkan ambang patologi badan Lewy. Penelitian ini memiliki keterbatasan penelitian antara lain jumlah sampel yang sedikit. Walaupun pada awal

penelitian dilakukan pemilihan subjek tanpa defisit neurologi fokal, namun peneliti tidak melakukan evaluasi terhadap faktor risiko vaskular yang juga memiliki hubungan terhadap SVD.¹⁰

5. Kesimpulan

Terdapat hubungan yang signifikan antara ditemukannya gambaran *Small Vessel Disease* pada MRI kepala dengan kejadian penyakit parkinson.

References

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
2. Wan Y, Hu W, Gan J, et al. Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2019;9(4):1-8. doi:10.1002/brb3.1219
3. Moisan F, Kab S, Mohamed F, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):952-957. doi:10.1136/jnnp-2015-312283
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590. doi:10.1002/mds.25945
5. Liu K, Gu Z, Dong L, et al. Clinical profile of Parkinson's disease in the Gumei community of Minhang district, Shanghai. *Clinics.* 2014;69(7):457-463. doi:10.6061/clinics/2014(07)03
6. Joosten T, Bongers I, Janssen R. Application of lean thinking to health care: issues and observations. *Int J Qual Heal Care J Int Soc Qual Heal Care / Isqua, 2009 Oct; Vol21 (5), pp341-7Electronic Publ.* 2009;21(5):341-347.
7. Solari N, Bonito-Oliva A, Fisone G, Brambilla R. Understanding cognitive deficits in Parkinson's disease: Lessons from preclinical animal models. *Learn Mem.* 2013;20(10):592-600. doi:10.1101/lm.032029.113
8. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:1-15. doi:10.1155/2012/198316
9. Pieterman M, Adams S, Jog M. Method of levodopa response calculation determines strength of association with clinical factors in Parkinson disease. *Front Neurol.* 2018;9(MAY). doi:10.3389/fneur.2018.00260
10. Abe K, Bohnen NI, van der Holst HM, Muller MLTM, De Leeuw F-E. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: The RUN DMC study Author Response. *Neurology.* 2016;86(13):1268-1269. doi:10.1212/wnl.0000000000002554