

GAMBARAN GEJALA NON MOTORIK PADA PASIEN PENYAKIT PARKINSON DI KOTA PALEMBANG

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked)**



Oleh:

**JASMINE KEZIA ALDORA
04011381823225**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

Gambaran Gejala Non Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson di Kota

Palembang

Oleh:

Jasmine Kezia Aldora

040113811823225

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana
kedokteran

Palembang, 14 Desember 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N

NIP. 198607212010122010

Pembimbing II

dr. Divya Syauki Ikhwan, Sp.KJ

NIP. 198503092009121004

Pengaji I

dr. Selly Marisdina, Sp.S(K), MARS

NIP. 198211162010122001

Pengaji II

dr. Eka Febri Zalijastiana, M.Bmd

NIP. 19880219 2010122001

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.

NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, So.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001



Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini, komisi pembimbing dan penguji skripsi dari mahasiswa:

Nama : Jasmine Kezia Aldora
NIM : 04011381823225
Judul Skripsi : Gambaran Gejala Non Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson di Kota Palembang

dengan ini menyatakan bahwa skripsi ini sudah layak untuk dipublikasikan.

Palembang, 14 Desember 2021

Pembimbing I

dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N
NIP. 198607212010122010

Pembimbing II

dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ
NIP. 198503092009121004

Penguji I

dr. Selly Marisdina, Sp.S(K), MARS
NIP. 198211162010122001

Penguji II

dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Bmd
NIP. 19880219 2010122001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 14 Desember 2021

Yang membuat pernyataan

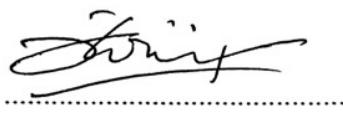


(Jasmine Kezia Aldora)

Mengetahui,

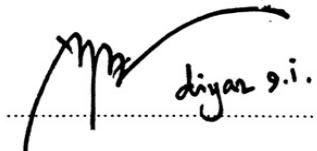
Pembimbing I

Pembimbing II



dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N

NIP. 198607212010122010



dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ

NIP. 198503092009121004

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jasmine Kezia Aldora
NIM : 04011381823225
Judul : Gambaran Gejala Non Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson di
Kota Palembang

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 14 Desember 2021



(Jasmine Kezia Aldora)

ABSTRAK

GAMBARAN GEJALA NON MOTORIK PADA PASIEN PENYAKIT PARKINSON DI KOTA PALEMBANG

(*Jasmine Kezia Aldora*, November 2021, 86 halaman)

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif bersifat kronik progresif yang dicirikan dengan empat gejala motorik utama, namun pengaruh penyakit ini tidak hanya terbatas pada gangguan motorik saja. Diketahui bahwa beberapa gejala non motorik dapat mendahului gejala motorik dan diagnosis penyakit parkinson dalam beberapa tahun. Diketahui bahwa beberapa gejala non motorik dapat mendahului gejala motorik dan diagnosis penyakit parkinson dalam beberapa tahun. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.

Metode: Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian yang digunakan adalah observasional deskriptif dengan rancangan penelitian potong lintang. Tiga puluh satu pasien penyakit Parkinson dari beberapa RS di Kota Palembang diikutsertakan dalam penelitian. Seluruh pasien diwawancara melalui telepon selama kurang lebih 20 menit per subjek dengan menggunakan alat skrining berupa *Non Motor Symptom Questionnaire* (NMSQuest).

Hasil: Seluruh pasien memiliki lebih dari satu gejala non motorik. Gejala non motorik penyakit Parkinson yang paling sering dikeluhkan pasien adalah gejala gangguan tidur berupa *Restless Leg Syndrome* (RLS) (74.2%), diikuti gejala disfungsi otonom berupa hipotensi ortostatik (71.0%), gejala neuropsikiatrik berupa gangguan memori (67.7%), dan gejala disfungsi sensorik berupa nyeri muskuloskeletal (67.7%). Mayoritas pasien mengalami gejala prodromal (90.3%). Bentuk gejala prodromal non motorik yang paling umum ditemukan berupa disfungsi otonom (38.7%).

Kesimpulan: Gejala non motorik dan gejala prodromal merupakan keluhan yang umum pada subjek penelitian. Seluruh subjek penelitian mengalami lebih dari satu gejala non motorik dengan keluhan paling umum berupa gangguan tidur dan gejala prodromal berupa disfungsi otonom.

Kata kunci: *Penyakit Parkinson, Gejala Non Motorik, Gejala Prodromal, Gangguan tidur, Disfungsi otonom*

ABSTRACT

PROFILE OF NON MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE IN PALEMBANG

(*Jasmine Kezia Aldora*, November 2021, 86 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by four major motor symptoms, but the effects of this disease are not limited only to motor disorders. It is known that some non motor symptoms can precede motor symptoms and the diagnosis of Parkinson's disease by several years. The purpose of this study was to determine the profile of non motor symptoms in patients with Parkinson's disease in several hospitals in Palembang.

Methods: This research was conducted in the Outpatient Department of Dr. Mohammad Hoesin Palembang. In this cross-sectional observational study, thirty one patients with Parkinson's disease in Palembang were included as research subjects. All patients were interviewed by phone for approximately 20 minutes using the Non Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest) screening tool.

Results: All patients experienced more than one non motor symptom. The most frequent non motor symptoms that patients complain about are sleep disturbances such as Restless Leg Syndrome (RLS) (74.2%), followed by autonomic dysfunction such as orthostatic hypotension (71.0%), neuropsychiatric symptoms such as memory disturbances (67.7%), and sensory dysfunction such as musculoskeletal pain (67.7%). The majority of patients had prodromal symptoms (90.3%). The most common form of non motor prodromal symptoms found was autonomic dysfunction (38.7%).

Conclusion: Non motor symptoms and prodromal symptoms are common in research subjects. All subjects experienced more than one non motor symptom with the most common finding being sleep disturbances and prodromal symptoms such as autonomic dysfunction.

Keywords: *Parkinson's disease, Non motor symptoms, Prodromal symptoms, Sleep disturbances, Autonomic dysfunction*

RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, Desember 2021

Jasmine Kezia Aldora; Dibimbing oleh dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N dan dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.
xix + 100 halaman, 25 tabel, 3 gambar, 10 lampiran.

RINGKASAN

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif bersifat kronik progresif yang dicirikan dengan empat gejala motorik utama, namun pengaruh penyakit ini tidak hanya terbatas pada gangguan motorik saja. Diketahui bahwa beberapa gejala non motorik dapat mendahului gejala motorik dan diagnosis penyakit parkinson dalam beberapa tahun. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang. Penelitian ini termasuk penelitian observasional deskriptif dengan rancangan penelitian potong lintang. Tiga puluh satu pasien penyakit Parkinson dari beberapa RS di Kota Palembang diikutsertakan dalam penelitian. Seluruh pasien diwawancara melalui telepon selama kurang lebih 20 menit per subjek dengan menggunakan alat skrining berupa *Non Motor Symptom Questionnaire* (NMSQuest). Hasil penelitian menunjukkan seluruh pasien memiliki lebih dari satu gejala non motorik. Gejala non motorik penyakit Parkinson yang paling sering dikeluhkan pasien adalah gejala gangguan tidur berupa *Restless Leg Syndrome* (RLS) (74.2%). Mayoritas pasien mengalami gejala prodromal (90.3%). Bentuk gejala prodromal non motorik yang paling umum ditemukan berupa disfungsi otonom (38.7%). Dapat disimpulkan bahwa gejala non motorik dan gejala prodromal merupakan keluhan yang umum pada subjek penelitian. Seluruh subjek penelitian mengalami lebih dari satu gejala non motorik dengan keluhan paling umum berupa gangguan tidur dan gejala prodromal berupa disfungsi otonom.

Kata kunci: *Penyakit Parkinson, Gejala Non Motorik, Gejala Prodromal, Gangguan tidur, Disfungsi otonom*

SUMMARY

MEDICAL EDUCATION STUDY PROGRAM, FACULTY OF MEDICINE,
SRIWIJAYA UNIVERSITY

Scientific paper in the form of skripsi, December 2021

Jasmine Kezia Aldora; Supervised by dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N and dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xix + 100 pages, 25 tables, 3 pictures, 10 attachments.

SUMMARY

Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by four major motor symptoms, but the effects of this disease are not limited only to motor disorders. It is known that some non motor symptoms can precede motor symptoms and the diagnosis of Parkinson's disease by several years. The purpose of this study was to determine the profile of non motor symptoms in patients with Parkinson's disease in several hospitals in Palembang. In this cross-sectional observational study, thirty one patients with Parkinson's disease from several hospitals in Palembang were selected as research subjects, thirty-one patients with Parkinson's disease from several hospitals in Palembang were selected as research subjects. All patients were interviewed by phone for approximately 20 minutes using the Non Motor Symptom Questionnaire (NMSQuest). The results showed that all patients had more than one non motor symptom. Non motor symptoms that most patients complain about are symptoms of sleep disturbances such as Restless Leg Syndrome (RLS) (74.2%). The majority of patients had prodromal symptoms (90.3%). The most common form of non motor prodromal symptoms found was autonomic dysfunction (38.7%). It can be concluded that non motor symptoms and prodromal symptoms are common findings in research subjects. All subjects experienced more than one non motor symptom with the most common being sleep disturbances and prodromal symptoms such as autonomic dysfunction.

Keywords: *Parkinson's disease, Non motor symptoms, Prodromal symptoms, Sleep disturbances, Autonomic dysfunction*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Gambaran Gejala Non Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson di Kota Palembang” dengan baik. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan skripsi ini, terkhusus kepada dr. Rini Nindela, M.Kes., Sp.N selaku pembimbing 1 dan dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp.KJ selaku pembimbing 2 yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing penulis sehingga dapat lebih terarah dalam penggarapan skripsi ini. Terima kasih penulis ucapkan kepada orang tua, saudara, keluarga besar, dan sahabat-sahabat penulis yang telah menjadi sumber motivasi dan inspirasi serta dukungan dan do'a yang senantiasa dicurahkan pada penulis sampai detik ini.

Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu, terutama para pasien penyakit Parkinson yang telah berbaik hati meluangkan waktunya untuk melakukan wawancara demi rampungnya skripsi ini. Semoga Bapak dan Ibu selalu dalam keadaan yang baik dan senantiasa dalam lindungan Allah SWT. Penulis menyadari skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Maka dari itu, penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran konstruktif untuk skripsi ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Palembang, 14 Desember 2021



Jasmine Kezia Aldora

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jasmine Kezia Aldora
NIM : 04011381823225
Judul : Gambaran Gejala Non Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson di
Kota Palembang

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 14 Desember 2021



(Jasmine Kezia Aldora)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK.....	vi
RINGKASAN.....	viii
KATA PENGANTAR	x
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Tatalaksana.....	4
1.4.3 Manfaat Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi.....	5
2.2 Epidemiologi.....	6
2.3 Etiologi.....	7

2.4 Klasifikasi	10
2.5 Patofisiologi	11
2.6 Manifestasi Klinis	17
2.6.1 Gejala Motorik.....	18
2.6.2 Gejala Non Motorik.....	19
2.6.2.1 Disfungsi Sensorik	20
2.6.2.2 Disfungsi Otonom	23
2.6.2.3 Gejala Neuropsikiatrik	29
2.6.2.4 Gangguan Tidur.....	33
2.7 Diagnosis.....	34
2.8 Terapi	37
2.9 Kerangka Teori	40
BAB III METODE PENELITIAN	41
3.1 Jenis Penelitian.....	41
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	41
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	41
3.3.1 Populasi Penelitian.....	41
3.3.2 Sampel Penelitian	41
3.3.2.1 Besar Sampel.....	42
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel	42
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
3.4 Variabel Penelitian.....	43
3.5 Definisi Operasional	44
3.6 Rencana Pengumpulan Data	47
3.7 Rencana Pengolahan Data.....	47
3.8 Alur Kerja Penelitian	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1 Hasil	49
4.1.1 Gambaran Umum Pelaksanaan Pengambilan Data	49
4.1.2 Distribusi Proporsi Pasien berdasarkan Usia.....	50
4.1.3 Distribusi Proporsi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin	50

4.1.4 Distribusi Proporsi Pasien berdasarkan Pekerjaan	51
4.1.5 Distribusi Proporsi Riwayat Keluarga dengan Keluhan Serupa pada Responden	51
4.1.6 Gambaran Durassi Penyakit Parkinson pada Responden	53
4.1.7 Gambaran Gejala Prodromal Non Motorik Penyakit Parkinson pada Responden	54
4.1.8 Gambaran Gejala Non Motorik Penyakit Parkinson pada Responden	56
4.1.9 Gambaran Gejala Motorik Awal Penyakit Parkinson pada Responden	59
4.2 Pembahasan.....	60
4.2.1 Karakteristik Sosiodemografis Pasien Penyakit Parkinson di Beberapa RS di Kota Palembang.....	60
4.2.2 Sebaran Gejala Prodromal Non Motorik yang Dialami oleh Pasien Penyakit Parkinson di Beberapa RS di Kota Palembang.....	63
4.2.3 Sebaran Gejala Non Motorik yang Dialami oleh Pasien Penyakit Parkinson di Beberapa RS di Kota Palembang.....	64
4.2.4 Sebaran Gejala Motorik Awal yang Dialami oleh Pasien Penyakit Parkinson di Beberapa RS di Kota Palembang.....	65
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1 Kesimpulan	67
5.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	78
BIODATA	100

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Sindrom Parkinsonisme.....	10
Tabel 2.2 Tanda dan gejala utama pada pasien penyakit Parkinson.....	18
Tabel 2.3 Kriteria diagnosis berdasarkan <i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Bank</i>	34
Tabel 2.4 Skala penilaian <i>Movement Disorder Society-The Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	36
Tabel 2.5 Pilihan terapi untuk penyakit Parkinson	37
Tabel 3.1 Definisi Operasional	44
Tabel 4.1 Distribusi proporsi responden berdasarkan usia	50
Tabel 4.2 Distribusi proporsi responden berdasarkan jenis kelamin	50
Tabel 4.3 Distribusi proporsi responden berdasarkan pekerjaan	51
Tabel 4.4 Distribusi proporsi riwayat keluarga dengan keluhan serupa pada responden	51
Tabel 4.5 Distribusi proporsi riwayat keluarga dengan keluhan serupa berdasarkan usia.....	52
Tabel 4.6 Distribusi proporsi riwayat keluarga dengan keluhan serupa berdasarkan jenis kelamin.....	52
Tabel 4.7 Gambaran durasi penyakit Parkinson	53
Tabel 4.8 Gambaran durasi penyakit Parkinson berdasarkan usia	53
Tabel 4.9 Gambaran durasi penyakit Parkinson berdasarkan jenis kelamin ...	54
Tabel 4.10 Gambaran proporsi responden yang mengalami gejala prodromal non motorik penyakit Parkinson	54
Tabel 4.11 Gambaran gejala prodromal non motorik pasien penyakit Parkinson	54
Tabel 4.12 Gambaran gejala prodromal non motorik pasien penyakit Parkinson berdasarkan usia.....	55
Tabel 4.13 Gambaran gejala prodromal non motorik pasien penyakit Parkinson berdasarkan jenis kelamin.....	56
Tabel 4.14 Gambaran gejala non motorik pasien penyakit Parkinson	56

Tabel 4.15 Gambaran gejala non motorik pasien penyakit Parkinson berdasarkan usia.....	58
Tabel 4.16 Gambaran gejala non motorik pasien penyakit Parkinson berdasarkan jenis kelamin.....	58
Tabel 4.17 Gambaran gejala motorik awal pasien penyakit Parkinson.....	59
Tabel 4.18 Gambaran gejala motorik awal pasien penyakit Parkinson berdasarkan usia.....	59
Tabel 4.19 Gambaran gejala motorik awal pasien penyakit Parkinson berdasarkan jenis kelamin.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Konversi MPTP menjadi MPP+ oleh MAO-B	9
Gambar 2. Sirkuit motorik ganglia basalis	12
Gambar 3. Visualisasi hipotesis Braak terkait penyakit Parkinson	15
Gambar 4. Distribusi dan frekuensi gejala disfungsi otonom.....	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan dan <i>Informed Consent</i>	78
Lampiran 2. Lembar Daftar Pertanyaan Wawancara.....	80
Lampiran 3. Lembar <i>Checklist</i> Penelitian.....	83
Lampiran 4. Lembar Kuesioner Gejala Non Motorik Penyakit Parkinson.....	84
Lampiran 5. Hasil Analisis Data SPSS	86
Lampiran 6. Sertifikat Layak Etik	95
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian	96
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	97
Lampiran 9. Surat Persetujuan Sidang.....	98
Lampiran 10. Lembar Konsultasi	99

DAFTAR SINGKATAN

5-HT4	: 5-hidroksitriptamin reseptor 4
6-OHDA	: 6-hidroksidopamin
COMTI	: <i>Catechol-O-methyltransferase inhibitor</i>
DA	: Neuron dopaminergik
EDS	: <i>Excessive Daytime Sleepiness</i>
GPe	: Globus pallidus eskterna
GPi	: Globus pallidus interna
HLA-DR	: <i>Human leukocyte antigen D-related</i>
IFN γ	: Interferon γ
MOA-B	: Monoamin oksidase B
MPP+	: 1-metil-4-fenilpiridinium
MPPP	: 1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidin
MPTP	: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
NOS	: <i>Nitrite oxide species</i>
RBD	: <i>REM sleep behavior disorder</i>
RLS	: <i>Restless leg syndrome</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SIBO	: <i>Small intestine bacterial overgrowth</i>
SNC	: Substansia nigra pars kompakta
SNR	: Substansia nigra pars retikulata
STN	: Nukleus subtalamikus
TGF β 1	: <i>Anti-inflammatory transforming growth factor β1</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor α</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif bersifat kronik progresif kedua yang paling umum ditemui setelah demensia Alzheimer dengan jumlah kasus yang seiring waktu kian meningkat.¹ Prevalensi global dari penyakit Parkinson diestimasikan sebanyak 10 juta jiwa, dengan angka kejadian di Amerikat Serikat sendiri mencapai 60.000 kasus baru per tahunnya.² Dari jumlah total penduduk Indonesia sebesar 238.452.952, diperkirakan 876.665 jiwa merupakan penyandang penyakit Parkinson.³ Prevalensi penyakit Parkinson mencapai 1% pada populasi lanjut usia (60 tahun ke atas), dan persentase ini akan meningkat secara eksponensial dengan pertambahan usia.⁴ Progresivitas penyakit Parkinson bervariasi pada tiap individu dengan *survival rate* berkisar antara 10 sampai 15 tahun.⁴ Penyakit Parkinson lebih sering dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 3 : 2.³ Penyakit ini juga memiliki peningkatan angka prevalensi, kecacatan, dan kematian tercepat dibandingkan penyakit neurodegeneratif lain.⁵

Penyakit yang dahulu juga dikenal dengan sebutan “shaking palsy” ini secara patologis dapat dicirikan oleh hilangnya neuron dopaminergik secara progresif pada ganglia basalis, terutama pada substansia nigra pars kompakta (SNc) disertai terbentuknya deposit α -synuclein intrastioplasmik (*Lewy bodies*) yang dikarakteristikkan dengan empat gejala motorik utama berupa tremor, rigiditas, bradikinesia, dan instabilitas postural. Bersama-sama manifestasi gejala-gejala ini menghasilkan sindrom parkinsonisme, di mana penyakit Parkinson bertanggung jawab sebanyak 70 – 75% dari total kejadian parkinsonisme.⁴ Pada perjalanan awal penyakit, gejala parkinson sering disalahartikan sebagai artritis atau bursitis, depresi, penuaan normal, penyakit Alzheimer, atau stroke. Penyakit Parkinson

pertama kali muncul secara unilateral dan tak jarang berprogresi menjadi bilateral.^{1,6}

Penyebab terjadinya penyakit Parkinson pada sebagian besar kasus sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti. Meskipun begitu beberapa faktor genetik belakangan dijumpai pada 5 – 10% pasien dengan penyakit Parkinson dan peningkatan risiko sebanyak tiga kali lipat pada individu yang memiliki anggota keluarga dengan penyakit Parkinson. Faktor lingkungan seperti asap rokok, alkohol, paparan pestisida, polusi udara, dan kadar asam urat juga diatribusikan sebagai faktor yang dapat memengaruhi risiko umum dari penyakit Parkinson.⁷

Gejala motorik masih menjadi kriteria esensial untuk penegakkan diagnosis terkait penyakit Parkinson, namun pengaruh penyakit ini tak hanya terbatas pada gangguan motorik saja. Data prospektif berdasarkan studi yang dilakukan oleh *Honolulu-Asia Aging Study* menunjukkan bahwa beberapa gejala non motorik, seperti gangguan olfaktori, konstipasi, depresi, dan disfungsi ereksi dapat mendahului gejala-gejala motorik dan diagnosis penyakit parkinson dalam beberapa tahun.⁸ Gejala non motorik lain berupa gangguan tidur termasuk *rapid eye movement* (REM) *behavior disorder* (RBD), ansietas, dan disfungsi otonom dapat terjadi pada stadium penyakit Parkinson manapun. Diduga gejala premotor ini erat kaitannya dengan abnormalitas pada sistem neurotransmitter di otak.^{6,9,10}

Seiring berkembangnya pemahaman dan maraknya penelitian yang menitikberatkan pada gejala non motorik penyakit Parkinson, maka semakin heterogen pula hasil yang didapatkan pada tiap penelitiannya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sullivan dkk, didapatkan gejala non motorik yang paling banyak dikeluhkan berupa kelelahan (72%), gangguan memori (65%), kurangnya motivasi (65%), dan depresi (54%).¹¹ Sedangkan menurut Rodriguez-Blazquez dkk, gejala non motorik yang paling umum adalah nyeri otot, sendi atau punggung (67,4%) dan yang paling jarang adalah sindrom disregulasi dopamin (2,2%).¹² Dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat disparitas sehubungan dengan prevalensi gejala non motorik antar penelitian dan belum terdapat konsesus yang secara gamblang memberikan penjelasan perihal ini.

Berkaca dari hal tersebut, ditambah masih minimnya data yang secara spesifik memaparkan gejala non motorik penyakit Parkinson di Indonesia, peneliti berkeinginan untuk mengkaji lebih dalam mengenai gambaran gejala non motorik penyakit Parkinson terkhusus di Kota Palembang. Penelitian ini penting untuk dilakukan guna meningkatkan kesadaran terhadap fenomena gejala non motorik yang dapat dijadikan sebagai predikator dari penyakit Parkinson yang lebih ekstensif, sehingga pasien dapat diberikan intervensi dini dan mencegah perburukan keadaan yang berimbang pada kualitas hidup pasien. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui angka kejadian, data sosiodemografis, dan gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini yakni bagaimana gambaran gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik sosiodemografis penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.
2. Mengetahui sebaran gejala prodromal yang dialami oleh pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang
3. Mengetahui sebaran gejala non motorik yang dialami oleh pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang

4. Mengetahui gejala motorik yang dialami oleh pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang sehingga dapat menjadi sumber data dan masukan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Tatalaksana

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan memperluas pengetahuan mengenai gambaran gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson di beberapa RS di Kota Palembang sehingga dapat dijadikan dasar dalam mendiagnosis penyakit Parkinson.

1.4.3 Manfaat Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta menumbuhkan kesadaran kepada masyarakat terhadap gejala non motorik pada penyakit Parkinson.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tibar H, El Bayad K, Bouhouche A, Haddou EHA Ben, Benomar A, Yahyaoui M, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's Disease and their impact on quality of life in a cohort of Moroccan patients. *Front Neurol.* 2018;9(APR):1–12.
2. Church FC. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. *Biomolecules.* 2021;11(4).
3. Tambun O. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Penderita Penyakit Parkinson dengan Menggunakan Parkinson's Disease Questionnaire-39. Universitas Sriwijaya RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang; 2020.
4. Widayastuti K. Cognitive Aspects of Parkinson Disease and other Neurodegenerative Movement Disorders. In: *Neurotrauma and Movement Disorders: Improving Knowledge for Saving Lives.* Bali: Udayana University Press; 2017. p. 52.
5. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol [Internet].* 2018 Nov 1 [cited 2021 Jun 26];17(11):939–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287051/>
6. Pahwa R, Lyons KE, editors. *Handbook of Parkinson's Disease Fifth Edition.* New York: CRC Press; 2013.
7. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124(8):901–5.
8. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor parkinson's: Integral to motor parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 2014;14(5):310–22.
9. Playfer J, Hindle J, editors. *Parkinson's Disease in the Older Patient 2nd Ed.* Angewandte Chemie International Edition, 6(11), 951–952. Auckland: CRC Press; 2016.

10. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: Genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6:193–222.
11. Sullivan KL, Ward CL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2007;13(8):545.
12. Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rizos A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Weintraub D. Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(2):231–9.
13. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;1(36):1–12.
14. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]. Codon Publications; 2018 [cited 2021 Jun 25]. p. 3–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702842/>
15. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):473–90.
16. 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):1583–90.
17. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):979–85.
18. Rouaud T, Corbillé AG, Leclair-Visonneau L, de Guilhem de Lataillade A, Lionnet A, Preterre C, et al. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more.... *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(3):260–71.
19. Bhardwaj R, Deshmukh R. Parkinson's Disease: An Insight into Mechanisms and Model Systems. *Int J Med Res Heal Sci [Internet].* 2018;7. Available

- from: www.ijmrhs.com
20. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795–808.
 21. Riley T. Merritt's Neurology Thirteenth Edition. *JAMA J Am Med Assoc*. 2016;284(24):3188–3188.
 22. Marino BLB, de Souza LR, Sousa KPA, Ferreira J V., Padilha EC, da Silva CHTP, et al. Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini-Reviews Med Chem*. 2019;20(9):754–67.
 23. DeLong M, Wichmann T. Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(2):61–7.
 24. Riva D, Taddei M, Bulgheroni S. The neuropsychology of basal ganglia. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2018;22(2):321–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.009>
 25. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.
 26. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):1459–74.
 27. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2019;1867(10):890–908. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.03.001>
 28. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 29];2(8). Available from: [/pmc/articles/PMC3405828/](https://PMC3405828/)
 29. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
 30. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121–34.
 31. Jellinger KA. Inflammation in parkinson's disease: Scientific and clinical

- aspects. In: *Neuropathology of Parkinson's Disease*. 2014. p. 25–74.
32. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in parkinson's disease. *J Immunol Res*. 2018;2018.
 33. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the: Substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285–91.
 34. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2015;91(1074):212–20.
 35. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2012;1822(2):261–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadi.2011.10.002>
 36. Georgopoulos C, Witt ST, Haller S, Dizdar N, Zachrisson H, Engström M, et al. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*. 2019;23(8):504–11.
 37. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;68:727–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>
 38. Reichmann H, Brandt MD, Klingelhofer L. The nonmotor features of Parkinson's disease: Pathophysiology and management advances. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(4):467–73.
 39. Ray Chaudhuri K, Tolosa E, Schapira AH V., Poewe W, editors. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
 40. Zhu M, Li M, Ye D, Jiang W, Lei T, Shu K. Sensory symptoms in Parkinson's disease: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *J Neurosci Res*. 2016;94(8):685–92.
 41. Goldman JG, Postuma R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2014;24(4):1–7. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
42. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Perez Lloret S, Dos Santos Ghilardi MG, Barbosa ER, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(2):151–65.
 43. Adewusi JK, Hadjivassiliou M, Vinagre-Aragón A, O'Connor KR, Khan A, Grünwald RA, et al. Sensory neuropathic symptoms in idiopathic Parkinson's disease: prevalence and impact on quality of life. *Acta Neurol Belg [Internet]*. 2018;118(3):445–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-018-0947-3>
 44. Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 134, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2017. 921–946 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.04.007>
 45. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain a J Neurol*. 2016;139(11):2827–43.
 46. Zhang Z, Chen S Di. Autonomic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, Potential Diagnostic Markers, and Treatment. *Parkinsons Dis*. 2020;2020.
 47. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis [Internet]*. 2020;134:104700. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>
 48. Kalf JG, Bloem BR, Munneke M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259(1):119–23.
 49. Metzger JM, Emborg ME. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clin Auton Res*. 2019;29(4):397–414.
 50. Palma J-A, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson's disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;36(1):53–67.
 51. Mu F, Jiao Q, Du X, Jiang H. Association of orthostatic hypotension with

- Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1419–26.
52. Jost WH. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms [Internet]. 1st ed. Vol. 134, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2017. 771–785 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.04.003>
 53. Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: A comparison with orthostatic hypotension. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(6):573–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.007>
 54. Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2016;26(2):97–105.
 55. Smith M, Seth J, Batla A, Hofereiter J, Bhatia KP, Panicker JN. Nocturia in Patients With Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(2):168–72.
 56. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):375–83.
 57. Pennington C, Duncan G, Ritchie C. Altered awareness of cognitive and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease and Dementia with Lewy Bodies: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(1):15–30.
 58. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis.* 2020;2020.
 59. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2020;36(1):93–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.012>
 60. Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(3):659–67.
 61. Dujardin K, Sgambato V. Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease: What Do We Know About the Role of Dopaminergic and Non-dopaminergic Systems? *Front Neurosci.* 2020;14(January).
 62. Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O'sullivan JD. An overview of sleep and

- circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res* [Internet]. 2018;27. Available from: <https://doi.org/10.1111/jsr.12673>
63. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess*. 2016;20(63):1–96.
 64. Holden SK, Finseth T, Sillau SH, Berman BD. Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(1):47–53.
 65. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–70.
 66. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(16):1670–83.
 67. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2013;27(4):259–72.
 68. Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, Milanov I, Relja M, Skorvanek M. Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2020 Mar 26;2020:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2020/9131474/>
 69. Tatang Y, Inggas MA. Advanced Parkinson's Disease Treatment The Role of Brain Stimulation. In: *Neurotrauma and Movement Disorders: Improving Knowledge for Saving Lives*. Jakarta Barat: Udayana University Press; 2017. p. 23–5.
 70. Nugraha P, Hamdan M. Profil Gejala Motorik dan Non-Motorik pada Pasien Penyakit Parkinson. *Aksona*. 2020;1(5):154–8.
 71. Goldman JG, Postuma R. Premotor and non-motor features of Parkinson's disease.

72. Wikandikta IPG, Putu D, Purwa G, Agung A, Meidiary A. Prevalensi gangguan tidur pada penderita parkinson di Poli Saraf RSUD Wangaya Denpasar tahun 2017. 2020;11(3):1085–90.
73. Silitonga R. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Saraf RS Dr. Kariadi(Thesis). Progr Pascasarj Magister Ilmu Biomedik dan Progr Pendidik Dr Spes I Ilmu Penyakit Saraf Univ Diponegoro. 2007;75.
74. Golbe LI, Leyton CE. Life expectancy in Parkinson disease. Neurology [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2021 Nov 24];91(22):991–2. Available from: <https://www.agingcare.com/articles/parkinsons-disease-how-long-can-a-person-live-after-diagnosis-123302.htm>
75. Arasen M, Dewati E, Sitorus F, Herqtanto. Gambaran Gangguan Otonom pada Pasien Parkinson di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RSUP Fatmawati. Neurona. 2013;30(4).
76. Tarukba febrilya R, Tumewah R, Maja J. Gambaran fungsi kognitif penderita parkinson. J E Clin. 2016;4(1):1–7.
77. Martikainen KK, Luukkaala TH, Marttila RJ. Parkinson's disease and working capacity. Mov Disord. 2006 Dec;21(12):2187–91.
78. Marisdina S, Shahab A, Faisal R, Bahar E, Merryn K. Karakteristik penderita penyakit Parkinson di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr . Moh . Hoesin Palembang. J Med Darussalam. 2018;1(1):26–33.
79. Warner TT, Schapira AHV, Tatton, Rascol, Kordower, Olanow, et al. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003;53(SUPPL. 3):16–25.
80. Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. A Family History of Parkinson's Disease and Its Effect on Other PD Risk Factors. Neuroepidemiology. 1999;(18):270–8.
81. Istarini A, Syafrita Y, Susanti R. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Subtipe Gejala Motorik Penyakit Parkinson. Hum Care J. 2020;5(1):343.
82. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's

- disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jun 26];26(7):979–85. Available from: [/pmc/articles/PMC6563450/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563450/)
83. Verbaan D, Marinus J, Visser M, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):333–41.
 84. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: Frequent but mild. *Mov Disord*. 2011;26(1):65–72.
 85. Jackson H, Anzures-Cabrera J, Simuni T, Postuma R, Pagano G. Disentangling prodromal from non-prodromal symptoms of Parkinson's disease - MDS Abstracts [Internet]. MDS Virtual Congress 2021. 2021 [cited 2021 Dec 20]. p. 954. Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/disentangling-prodromal-from-non-prodromal-symptoms-of-parkinsons-disease/>
 86. Abbott R., Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456–62.
 87. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(1):145–51.
 88. Chen H, Zhao EJ, Zhang W, Lu Y, Liu R, Huang X, et al. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. *Transl Neurodegener*. 2015;4(1):4–11.
 89. Pont-sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K. The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson ' s Disease (The ONSET PD Study). 2014;00(00):1–9.
 90. Kurniawan A. Gambaran Fungsi Kognitif dan Gejala Non Motorik Berdasarkan Derajat Penyakit Parkinson pada Penderita Penyakit Parkinson di Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya; 2019.