

TESIS

**HUBUNGAN HIPOTENSI ORTOSTATIK DENGAN
GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA
PENYAKIT PARKINSON
DI POLIKLINIK NEUROLOGI**



MINDA NUR'AINI

04072722125001

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

TESIS

**HUBUNGAN HIPOTENSI ORTOSTATIK DENGAN
GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA
PENYAKIT PARKINSON
DI POLIKLINIK NEUROLOGI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Neurologi pada**

UNIVERSITAS SRIWIJAYA



MINDA NUR'AINI

04072722125001

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN
HUBUNGAN HIPOTENSI ORTOSTATIK DENGAN GANGGUAN
KOGNITIF PADA PENDERITA PENYAKIT PARKINSON DI
POLIKLINIK NEUROLOGI

TESIS

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Neurologi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Neurologi

Oleh:
MINDA NUR'AINI
04072722125001

Palembang, Januari 2025

Pembimbing I


dr. Selly Marisdina, SpS(K), MARS
NIP. 198211162010122001

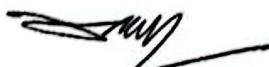
Pembimbing II


dr. Yusril, SpS(K)
NIP. 197210132002121003

Pembimbing III

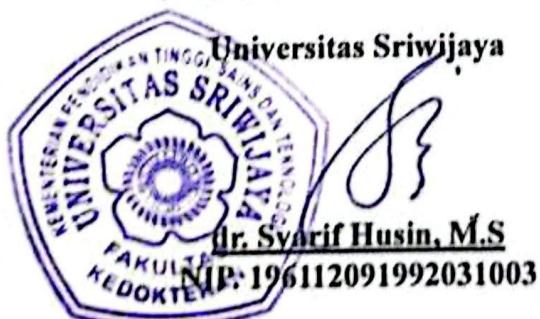

dr. Rini Nindela, SpN, M.Kes
NIP. 198607212010122010

Pembimbing IV


Prof. DR.dr. Mgs.Irsan Saleh,M.Biomed
NIP. 196609291996011001

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis dengan judul " Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Neurologi" telah dipertahankan di hadapan Tim Pengujii Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 07 Januari 2025.

Palembang, 07 Januari 2025

Tim Pengujii Karya tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua

1. dr. H. Achmad Junaidi, SpS(K), MARS
NIP. 197206282002121004

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Anggota

2. dr. H.M. Hasnawi Haddani, SpS(K)
NIP. 198510122020122003
3. dr. Andika Okparasta, SpS(K)
NIP. 198510122020122003
4. dr. Selly Marisdina, SpS(K), MARS
NIP. 198211162010122001
5. dr. Yusril, SpS(K)
NIP. 197210132002121003
6. dr. Rini Nindela, SpN, M.Kes
NIP.198607212010122010
7. Prof. DR.dr. Mgs.Irsan Saleh,M.Biomed
NIP. 196609291996011001

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya



dr. Syarif Husin, M.S
NIP. 196112091992031003

Kepala Program Studi Neurologi
RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

dr. Pinto Desri Ramadholi, SpS(K),FINA
NIP. 198306282016071201

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Minda Nur'aini

NIM : 04072722125001

Prodi : Spesialis Neurologi

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Tesis yang berjudul Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Neurologi adalah 7%.

Dicek oleh operator *①Dosen Pembimbing

2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggungjawabkan.

Palembang, Januari 2025

Menyetujui
Dosen pembimbing

dr. Selly Marisdina, SpS(K), MARS
NIP. 198211162010122001



Yang menyatakan,

dr. Minda Nur'aini
NIM. 04072722125001

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Minda Nur'aini

NIM : 04072722125001

Judul : Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Neurologi

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan / *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan / *plagiat* dalam tesis 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, Januari 2025



Minda Nur'aini

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Minda Nur'aini

NIM : 04072722125001

Judul : Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada
Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Neurologi

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*).

Palembang, Januari 2025



Minda Nur'aini

NIM : 04072722125001

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat izin-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson di Poliklinik Neurologi” ini dengan baik. Sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam beserta para keluarga, sahabat, serta orang-orang yang berpegang teguh pada sunnah Beliau hingga hari kiamat kelak.

Penulisan penelitian ini adalah sebagai salah satu sarana pembelajaran dan sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penulis bersyukur karena banyak sekali bantuan serta bimbingan dari berbagai pihak sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Taufik Marwa, SE. M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya beserta jajarannya yang telah memberikan izin bagi saya untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. dr. Syarif Husin, MS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya saat ini beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
3. dr. Siti Khalimah, Sp.KJ, MARS selaku Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya yang telah memberikan saya kesempatan untuk menjalani pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S (K), FINA selaku Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas arahan, masukan dan ilmu yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

5. dr. Selly Marisdina, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sekaligus pembimbing akademik dan pembimbing saya dalam penulisan dan penyusunan tesis ini atas arahan, masukan dan ilmu yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
6. dr. H. Achmad Junaidi, Sp.S (K), MARS selaku Ketua Staf Medik Neurologi Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan nasihat selama saya menempuh pendidikan di Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya / RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
7. dr. Yusril, SpS (K) selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penulisan dan penyusunan tesis ini. Beliau membimbing dan mengarahkan saya, serta selalu memberikan solusi atas segala kendala yang saya hadapi selama proses penyusunan tesis ini.
8. dr. Rini Nindela, Sp.N, M.Kes selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penulisan dan penyusunan tesis ini. Beliau membimbing dan mengarahkan saya, serta selalu memberikan solusi atas segala kendala yang saya hadapi selama proses penyusunan tesis ini.
9. Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penulisan dan penyusunan proposal tesis ini. Beliau membimbing dan mengarahkan saya, serta selalu memberikan solusi atas segala kendala yang saya hadapi selama proses penyusunan tesis ini.
10. Semua Guru yang saya hormati dr. Alwi Shahab, Sp.S(K), dr. H.A.R. Toyo, Sp.S(K), dr. Billy Indra Gunawan, Sp.S(K), dr. Chrisianto Asnawi, Sp.S(K), M.Kes, dr. H. Hasnawi Haddani, Sp.S(K), dr Theresia Christin, SpS (K), dr. Yunni Diansari, Sp.S(K), dr. Afriani, Sp.S, dr. Henry Sugiharto, Sp.S(K), dr. Andika Okparasta Sp.S (K), dr. Masita, Sp.S(K), dr. Rini Nindela, Sp.N, M.Kes, dan dr. Dya Anggraeni, Sp.N, dr. Lenny Oktavinawaty, Sp.N, FINA, dr Rizka Aprillia, Sp.N, dr Fulvian, SpN, FINA terima kasih atas kesediaannya untuk memberikan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

11. dr. Yusril, Sp.S (K) dan dr Dian Destriyanah, SpN sebagai pembimbing saya selama distase Muara Enim, terima kasih atas bimbingan, nasihat, pengalaman yang telah banyak diberikan selama saya menjalani stase/proses pendidikan di RSUD Dr. H.M Rabain Muara Enim. Terima kasih juga saya ucapkan untuk segenap pimpinan, direksi, staf serta perawat yang telah banyak membantu selama saya menempuh pendidikan di RSUD Dr. H.M Rabain Muara Enim.
12. dr. Nursaenah, SpN, dr. Laila Zamhariro, Sp.S dan dr. Fulvian Budi Azhar, Sp.N sebagai pembimbing saya selama distase Sekayu. Terima kasih atas bimbingan, nasihat, pengalaman yang telah banyak diberikan selama saya menjalani stase/proses pendidikan di RSUD Sekayu. Terima kasih juga saya ucapkan untuk segenap pimpinan, direksi, staf serta perawat yang telah banyak membantu selama saya menempuh pendidikan di RSUD Sekayu.
13. Semua Guru yang saya hormati dr. Msy. Rita Dewi, Sp.A(K), dr. R.M Indra, SpA (K), Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD-KKV, FINASIM, dr. Mediarty, Sp.PD- KHOM, FINASIM, Dr. dr. Zulkhair Ali, Sp.PD-KGH, FINASIM, dr. Alwi Shahab, Sp.PD-KEMD, FINASIM, dr. R.M. Faisal, Sp.Rad(K), dr. Jalalin, Sp.KFR, dan dr. Abdullah Sahab, Sp.KJ, MARS, terimakasih atas bimbingannya selama penulis menjalani stase di bagian Guru sekalian.
14. Semua senior-senior saya, dr. Bayu Haswatty, Sp.N, dr. Novy Rosalia Chandra, Sp.N, dr. Sri Yani, Sp.N, dr. Satalina Mutiara, Sp.N, dr. Dian Destriyanah, Sp.N, dr. Magista, Sp.N, dan dr. Riski Amanda, Sp.N, dr. Rafika, Sp.N, dr. Ashita, Sp.N, dr. Nova, Sp.N, dr. Hediaty, Sp.N, dr. Ika, Sp.N, dan dr. Andra, Sp.N, dr. Try Susanti, Sp.N, dr. Asep Riswandi, SpN, dr. Renard Cristian, SpN, dr. M. Ramadhandie Odiesta, SpN, dr. Muchtar Leonardi, SpN, dr. Dedi France, dr. Daryl, dr. Eka Azwinda, Sp.N, dr Rizka Aprilia, SpN, dr. Daniel Mahendra, Sp.N dan dr. Boby Suryawan, Sp.N yang telah lebih dulu menyelesaikan pendidikannya di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Sriwijaya.
15. Teman-teman seperjuangan saya dr. Bharmatisna, dr. Agustina, dr. Fera dan dr. Diah terima kasih atas kebersamaan dan segenap bantuannya selama proses pendidikan ini.
16. Seluruh teman-teman residen, dr. Syaukat, dr. Yohanes, dr. Nabila, dr. Fithry, dr. Citra, dr. Devi, dr. Safitri, dr. Nurlia, dr. Atika, dr. Wahyudo, dr. Hutomo, dr.

Rachmat, dr. Hendra, dr. Sakinah, dr. Neni, dr. Miftahul Jannah, dr. Rifka, dr. Karina, dr. Barkah, dr. Amira, dr. Ardy, dr. Dini, dr. Emelda, dr. Puri, dr. Hawari, dr. Uswati, dr. Febryana, dr. Tryvanie, dr. Taufan, dr. Vidia, dr. Tania, dr. Hany, dr. Kifeb, dr. Tia, dr. Gita, dr. Shifa, dr. Usmel, dr. Etha, dr. Uli, dr. Dona, dr. Pipit, dr. Anas, dr. Fira, dr. Aji, dr. Uty, dr. Gilvi, dr. Balkis, dr. Sihan, dr. Dwi, dr. Ressi, dr. Elian, dr. Yaya, dr. Arma, dr. Ghozi, dr. Chandra, dr. Sasa, dr. Sarah dan dr. Fizha tetap semangat dan semoga diberikan kelancaran dan kemudahan dalam menjalani proses pendidikannya.

17. Kepada semua rekan paramedis di *Brain and Heart Center* (BHC) dan poliklinik Neurologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang terima kasih atas semua bantuannya
18. Yuk Elyn, Kak Budi, dan Yuk Lia terima kasih atas bantuannya dalam proses administrasi selama saya menempuh proses pendidikan.
19. Saya juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua saya tercinta, Yuliarni, Raden Mochammad Nur, Masnun (alm) dan Jauhari atas doa, kasih sayang, dan dukungan serta bantuannya selama saya menjalani pendidikan. Terima kasih juga kepada seluruh keluarga besar Wawat. Edo, Yuk Yus, Kak Daus, Yuk Eli, Mas Irvan, Hadi, Ayu, Yuk Dewi terima kasih atas dukungannya sehingga saya bisa mencapai ke titik ini.
20. Terima kasih yang tak terhingga kepada suamiku, Heri Admadiansyah atas ridhonya, segala dukungan, doa, kesabaran, semangat dan bantuannya selama saya menjalani proses pendidikan PPDS ini. Terima kasih pengertiannya atas segala keluh kesah, keterbatasan, dan kesibukan saya sehingga saya bisa terus bertahan menyelesaikan pendidikan ini.
21. Terima kasih kepada dua amanah Allah kesayangan Mama, Hanin Putri Igamo dan Eshal Putri Igamo, yang menjadi alasan dan penyemangat Mama untuk tetap bertahan menyelesaikan sekolah ini. Terima kasih Nak atas pengertian, kerjasama dan doanya untuk semua kelancaran sekolah Mama. Terima kasih karena mengizinkan Mama untuk melanjutkan PPDS ini.

22. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang turut membantu saya dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Universitas Sriwijaya.

Palembang, Januari 2025

Penulis

RINGKASAN

HUBUNGAN HIPOTENSI ORTOSTATIK DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA PENYAKIT PARKINSON DI POLIKLINIK NEUROLOGI

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 07 Januari 2025

Minda Nur'aini; Dibimbing oleh Selly Marisdina, Yusril, Rini Nindela dan Mgs. Irsan Saleh.

xxi + 144 halaman, 15 tabel

Latar belakang : Salah satu gejala non motorik paling memberatkan pada penyakit Parkinson adalah hipotensi ortostatik, dimana terjadi penurunan setidaknya 20 mmHg pada tekanan darah sistolik atau 10 mmHg pada tekanan darah diastolik dalam waktu 3 menit berdiri atau kepala dimiringkan 60 derajat. Hipotensi ortostatik pada penyakit Parkinson memiliki prevalensi yang cukup tinggi (9,6% – 64,9%) namun sering diabaikan oleh klinisi. Hipotensi ortostatik pada penyakit Parkinson dikatakan mampu mempercepat terjadi gangguan kognitif.

Tujuan : Mengidentifikasi hubungan antara hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi.

Metode : Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan disain cross sectional dengan data primer dari wawancara berdasarkan daftar tilik, kuesioner, dan pemeriksaan tekanan darah. Subjek penelitian terdiri dari 33 penderita penyakit Parkinson dengan hipotensi ortostatik dan 34 penderita penyakit Parkinson tanpa hipotensi ortostatik.

Hasil : Berdasarkan analisis multivariat didapatkan hipotensi ortostatik memiliki hubungan yang signifikan terhadap gangguan kognitif pada penderita penyakit Parkinson ($p=0.003$, $OR=6.33$) dengan faktor perancu usia belum dapat disingkirkan. Gangguan domain atensi memiliki perbedaan yang signifikan pada kelompok hipotensi ortostatik ($p=0.045$, $Z=-2.001$).

Simpulan : Terdapat hubungan yang signifikan antara hipotensi ortostatik dengan gangguan kognitif pada penderita penyakit Parkinson terutama domain atensi.

Kata Kunci : Hipotensi ortostatik, penyakit Parkinson, gangguan kognitif.

SUMMARY

ASSOCIATION ORTHOSTATIC HYPOTENSION WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON DISEASE PATIENTS AT NEUROLOGY POLYCLINIC

Scientific paper in the form of a thesis, 07 Januari 2025

Minda Nur'aini; supervised by Selly Marisdina, Yusril, Rini Nindela dan Mgs. Irsan Saleh.

xxi + 144 pages, 15 tables

Background: One of the most debilitating non-motor symptoms of Parkinson's disease is orthostatic hypotension, characterized by a decrease of at least 20 mmHg in systolic blood pressure or 10 mmHg in diastolic blood pressure within 3 minutes of standing or tilting the head by 60 degrees. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease has a relatively high prevalence (9.6%–64.9%), however is often overlooked by clinicians. It is believed that orthostatic hypotension in Parkinson's disease can accelerate cognitive impairment.

Aim: To identify the association between orthostatic hypotension with cognitive impairment in Parkinson's disease patients at a neurology outpatient clinic.

Methods: This was an analytic observational study with a cross-sectional design using primary data from interviews based on checklists, questionnaires, and blood pressure examinations. The study subjects consisted of 33 Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension and 34 Parkinson's disease patients without orthostatic hypotension.

Results: Multivariate analysis revealed a significant relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease patients ($p=0.003$, $OR=6.33$), although the confounding factor of age could not be excluded. A significant difference in the attention domain was observed in the orthostatic hypotension group ($p=0.045$, $Z=-2.001$).

Conclusion: There is a significant relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease patients, particularly in the attention domain.

Keywords: Orthostatic hypotension, Parkinson's disease, cognitive impairment.

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Pernyataan	v
Kata Pengantar	viii
Ringkasan	xiii
Summary	xiv
Daftar Isi	xv
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Tabel	xix
Daftar Singkatan	xx
Bab I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Definisi Penyakit Parkinson.....	6
2.1.1 Epidemiologi Penyakit Parkinson	6
2.1.2 Klasifikasi Parkinson	7
2.1.3 Patofisiologi Penyakit Parkinson	8
2.1.4 Manifestasi Klinis Penyakit Parkinson	15
2.1.5 Penegakan Diagnosis Penyakit Parkinson	23
2.2 Hipotensi ortostatik pada Penyakit Parkinson.....	28
2.2.1 Epidemiologi Hipotensi Ortostatik pada Penyakit Parkinson.....	28
2.2.2 Patofisiologi Hipotensi Ortostatik pada Penyakit Parkinson.....	29
2.2.3 Manifestasi Klinis dan Penegakan Diagnosis Hipotensi Ortostatik pada Penyakit Parkinson.....	33
2.2.4 Skrining Hipotensi Ortostatik	36

2.2.5 Obat-obatan yang dapat Menyebabkan Hipotensi Ortostatik	40
2.3 Pemeriksaan Fungsi Kognitif.....	42
2.3.1 Atensi	42
2.3.2 Eksekutif	46
2.3.3 Visuospatial	47
2.3.4 Bahasa	47
2.3.5 Memori.....	48
2.4 Patofisiologi Hipotensi Ortostatik pada Penyakit Parkinson yang Menyebabkan Gangguan Kognitif.....	49
2.5 Epidemiologi Domain Gangguan Kognitif yang Terganggu pada Penderita penyakit Parkinson yang Mengalami Hipotensi Ortostatik	55
2.6 Beberapa Faktor lain yang Mempengaruhi Gangguan Kognitif pada Penyakit Parkinson.....	58
2.7 Penatalaksanaan Hipotensi Ortostatik pada Penyakit Parkinson	62
2.8 Kerangka Teori.....	66
2.9 Kerangka Konsep	66
BAB III METODE PENELITIAN.....	67
3.1 Jenis Penelitian.....	67
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	67
3.3 Populasi dan Sampel	67
3.3.1 Populasi	67
3.3.2 Sampel	67
3.3.3 Besar dan Cara Pengambilan Sampel	67
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	68
3.4.1 Kriteria Inklusi	68
3.4.2 Kriteria Eksklusi	68
3.5 Variabel Penelitian	68
3.6 Definisi Operasional	70
3.7 Alat dan Bahan	74
3.8 Cara Kerja	74
3.9 Parameter Keberhasilan	75

3.10 Pengolahan Data dan Analisis Data	75
3.10.1 Pengolahan Data	75
3.10.2 Analisis Data	75
3.11 Penyajian Data	76
3.12 Alur Penelitian	76
3.13 Tim Peneliti	76
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	77
4.1 Hasil Penelitian	77
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	77
4.1.2 Analisis Bivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	80
4.1.3 Analisis Bivariat Hubungan Faktor-faktor Perancu dengan Gangguan Kognitif ada Penderita Penyakit Parkinson	81
4.1.4 Analisis Multivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik serta Faktor-faktor Perancu dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	82
4.1.5 Analisis Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Domain Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	83
4.2 Pembahasan	84
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	84
4.2.2 Analisis Bivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik dan Faktor-faktor Perancu dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	91
4.2.3 Analisis Multivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik dan Faktor-faktor Perancu dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	97
4.2.4 Analisis Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Domain Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson	102
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	107
DAFTAR PUSTAKA	109
LAMPIRAN	117

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Sirkuit ganglia basal	10
Gambar 2.	Proses degenerasi berdasarkan hipotesis Braak	14
Gambar 3.	Perjalanan penyakit Parkinson	21
Gambar 4.	Progresi penyakit Parkinson dan tatalaksananya.....	22
Gambar 5.	Gangguan neurotransmiter pada penyakit Parkinson	30
Gambar 6.	Kegagalan otonom pada penyakit Parkinson	32
Gambar 7.	<i>Clock drawing test, line bisection, dan line cancellation.</i>	46
Gambar 8.	Representasi teori yang menerangkan hubungan antara hipotensi ortostatik dengan gangguan kognitif pada a-synucleinopathi.	52
Gambar 9.	Pengaruh lokasi lesi terhadap gangguan kognitif	53
Gambar 10.	Empat langkah penatalaksanaan hipotensi ortostatik neurogenik.	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium Perjalanan Penyakit Parkinson Menurut Hoehn dan Yahr	15
Tabel 2. Pemeriksaan Motorik berdasarkan UPDRS III	18
Tabel 3. Gejala Non Motorik Penyakit Parkinson	20
Tabel 4. Kriteria Aplikasi Penyakit Parkinson.....	27
Tabel 5. Perbedaan Karakteristik Hipotensi Ortostatik Neurogenik dan Non neurogenik	35
Tabel 6. Klasifikasi IMT Menurut WHO.....	39
Tabel 7. Daftar Obat yang dapat Menyebabkan Hipotensi ortostatik atau Mengeksaserbasi Gejala dari Hipotensi Ortostatik Neurogenik	40
Tabel 8. Protokol Kalkulasi total LED untuk Beberapa obat anti Parkinson yang umum digunakan	41
Tabel 9. Rekomendasi Obat untuk Hipertensi Supinasi terkait dengan Kejadian Hipotensi Ortostatik Neurogenik	64
Tabel 10. Terapi Non Farmakologis Hipotensi Ortostatik.....	65
Tabel 11. Karakteristik Subjek Penelitian.....	78
Tabel 12. Analisis Bivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson.....	80
Tabel 13. Analisis Bivariat Hubungan Faktor-faktor Perancu dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson.....	81
Tabel 14. Analisis Multivariat Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Gangguan Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson.....	82
Tabel 15. Analisis Hubungan Hipotensi Ortostatik dengan Domain Kognitif pada Penderita Penyakit Parkinson.....	83

DAFTAR SINGKATAN

OR	: Odds Ratio
MCI	: Mild Cognitive Impairment
SNC	: Substansia nigra pars compacta
WHO	: World Health Organisation
Mn	: Mangan
Mg	: Magnesium
MPTP	: 1-metil 4-fenil-1,2,3,6-trihidroksipirodin
CO	: Carbon Monoksida
ALS	: Amyotrophic Lateral Sclerosis
GPe	: Globus palidus eksternal
Gpi	: Globus palidus internal
STN	: Nukleus subthalamikus
SNr	: Substansia nigra pars retikulata
VA	: Ventral anterior
VL	: Ventrolateral
PPN	: Pedunculopontin
GABA	: Gamma-aminobutyric acid
PRKN	: Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase
PINK1	: PTEN Induced Kinase 1)
DJ-1	: Protein Deglycase 1
JNK	: c-Jun amino-terminal kinase
REM	: Rapid Eye Movement
UPDRS III	: Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III
RBD	: Rapid Eye Movement Sleep Disorder
PIGD	: Postural -Instability-Gait-Disorder
MDS	: Movement Disorder Society
aSyn	: A-synuclein
NE	: Norepinefrin
MAP	: Mean arterial pressure
LED	: Levodopa equivalent dose
IMT	: Index Masa Tubuh
ACEI	: Angiotensin converting enzyme Inhibitor
ARB	: Angiotensin receptor blocker
MAO B	: Monoamin oxidase tipe B
COMT	: Catechol-O-methyl transferase
TDS	: Tekanan darah sistolik
ADL	: Activity daily living
'ARAS	: Ascending reticular activating system
MoCA Ina	: Montreal cognitive assessment-Indonesia
MMSE	: Mini mental state examination
FDS	: Forward digit span
BDS	: Backward digit span
RR	: Relative risk

CI	: Confidence interval
WMH	: White matter hyperintense
CBF	: Cerebral blood flow
MRI	: Magnetic resonance imaging
SNCA	: Synuclein alpha
FOG	: Freezing of gait
DM	: Diabetes melitus
THP	: Trihexyphenidil
TCA	: Tricyclic antidepressant
SCD	: Subjective cognitive decline

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson merupakan suatu gangguan fungsi otak yang disebabkan oleh proses degenerasi ganglia basalis pada sel substansia nigra pars compacta (SNc) dan ditandai dengan karakteristik seperti tremor saat istirahat, kekakuan otot dan sendi (*rigidity*), perlambatan gerak dan bicara (bradikinesia) serta instabilitas posisi tegak (*postural instability*) yang disertai adanya inklusi sitoplasmik eosinofilik (Lewy Bodies). Tanda dan gejala tersebut dipakai sebagai acuan dalam menegakkan diagnosis penyakit Parkinson secara klinis termuat pada kriteria diagnosis penyakit Parkinson menurut *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*.¹ Penyakit Parkinson mempunyai karakteristik gejala motorik yaitu tremor (resting tremor), rigiditas, bradikinesia / akinesia, instabilitas postural dan gejala non motorik berupa gejala neuropsikiatri, gangguan tidur, gejala sensoris, gejala gastrointestinal dan gejala disfungsi otonom.²

Di antara manifestasi disfungsi otonom yang paling memberatkan pada penyakit Parkinson adalah hipotensi ortostatik, dimana terjadi penurunan tekanan darah yang berkelanjutan saat berdiri. Definisi hipotensi ortostatik berdasarkan konsensus *American Academy of Neurology (AAN)* dan *American Autonomic Society (AAS)* yaitu penurunan setidaknya 20 mm Hg pada tekanan darah sistolik atau 10 mm Hg pada tekanan darah diastolik dalam waktu 3 menit berdiri atau kepala dimiringkan 60 derajat. Hipotensi ortostatik dapat mengganggu perfusi ke organ di atas jantung, terutama otak, yang mengakibatkan gejala hipoperfusi jaringan.³

Hipotensi ortostatik itu sendiri dibedakan secara garis besar menjadi dua yaitu hipotensi ortostatik non neurogenik dan hipotensi ortostatik neurogenik, dimana yang berkaitan dengan penyakit Parkinson adalah hipotensi ortostatik neurogenik. Hipotensi ortostatik neurogenik terjadi akibat kegagalan fungsi otonom seperti vasokonstriksi dan peningkatan denyut jantung untuk mengkompensasi kondisi hipotensi ortostatik.⁴ Sedangkan pada kasus hipotensi ortostatik non

neurogenik terjadi akibat deplesi volume cairan tubuh seperti dehidrasi ataupun perdarahan, penggunaan obat antidepresan yang mempengaruhi sistem kardiovaskular, serta riwayat diabetes melitus.⁴

Dalam studi kohort yang dilakukan Palma dkk, sebanyak 50% pasien dengan penyakit Parkinson memiliki hipotensi ortostatik.⁵ Pada studi metaanalisis yang dilakukan Mu di tahun 2016 dikatakan penderita penyakit Parkinson memiliki risiko terjadinya hipotensi ortostatik dengan OR 4,34.⁶ Satu penelitian metaanalisis mengungkapkan prevalensi hipotensi ortostatik pada penyakit Parkinson berkisar 9,6% – 64,9%.⁷ Studi *cross sectional* sebelumnya di tahun 2023 didapatkan angka kejadian hipotensi ortostatik pada dua RS di Palembang sebanyak 43,9% dengan sebagian besar bersifat asimptomatik.⁸ Selain itu Wu juga menyatakan dalam studinya hipotensi ortostatik sebagai gejala non motorik penyakit Parkinson umumnya ditemukan pada stadium lanjut/*advance*.⁹ Dalam sebuah studi yang dilakukan Umehara T, dkk disebutkan hipotensi ortostatik yang terjadi pada fase awal penyakit Parkinson menandakan subtipe penyakit Parkinson yang progresif cepat (dikenal sebagai *diffuse malignant*). Temuan ini dicurigai terjadi akibat keterlibatan alpha-synuclein pada struktur dopaminergik dan noradrenergik simpatis.¹⁰

Secara tidak langsung hipotensi ortostatik sangat berdampak pada kehidupan sehari-hari penderita penyakit Parkinson karena dapat menyebabkan risiko jatuh pada lansia sebanyak 2 kali lipat, gangguan fungsi motorik yang lebih parah, penurunan kognitif dini, sehingga menjadi hal yang cukup penting untuk mengidentifikasi dan mengelola hipotensi ortostatik.⁶

Pada dasarnya perjalanan penyakit Parkinson itu sendiri pada stadium *advance* akan mengalami gangguan kognitif seperti demensia. Masalah kognitif pada demensia penyakit Parkinson dikarakterisasi oleh sindroma diskoneksi termasuk interupsi pada area kortikal dan subkortikal.¹¹ Karakteristik gangguan kognitif pada demensia penyakit Parkinson yaitu kesulitan dalam perencanaan, abstraksi, fleksibilitas mental, dan apatis. Sebelumnya diawali dengan gangguan domain atensi, eksekutif dan visuospasial, dilanjutkan dengan gangguan memori episodik dan gangguan fungsi bahasa.¹² Sebelum terjadinya demensia atau

gangguan kognitif pada penyakit Parkinson dikatakan ada keterkaitan dengan kejadian hipotensi ortostatik yang mulai mengganggu beberapa domain fungsi kognitif. Studi Kang SH pada tahun 2022 menyatakan pasien dengan hipotensi ortostatik neurogenik dengan populasi penderita penyakit Parkinson (OR = 3.66, 95% CI = 2.06 - 6.47) secara independen berhubungan dengan kejadian MCI (*Mild Cognitive Impairment*).¹³ Studi Aarsland pada tahun 2021 memaparkan penderita Penyakit Parkinson secara alamiah sebanyak 80% akan mengalami demensia dalam waktu 20 tahun, dengan adanya hipotensi ortostatik akan meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif dini seperti MCI, selanjutnya hanya butuh waktu 5 tahun MCI akan berkembang menjadi demensia.¹² Penderita dengan hipotensi ortostatik neurogenik menunjukkan perburukan fungsi kognitif domain frontal-eksekutif dan visual memori dibandingkan dengan tanpa hipotensi ortostatik.¹³ Pileri dalam studinya di tahun 2013 menyatakan hipotensi ortostatik dikatakan dapat mencetuskan terjadinya hipoperfusi kronik ataupun episodik. Pada penderita penyakit Parkinson yang disertai hipotensi ortostatik ditemukan secara signifikan penurunan fungsi kognitif pada beberapa domain yaitu atensi dan visuospatial dibandingkan dengan kelompok tanpa hipotensi ortostatik. Hipotensi ortostatik pada penderita penyakit Parkinson tidak mempengaruhi seluruh domain fungsi kognitif, berbeda pada demensia penyakit Parkinson mempengaruhi seluruh domain fungsi kognitif.¹⁴ Selain mempengaruhi kualitas hidup penderita, secara tidak langsung hipotensi ortostatik pada penderita penyakit Parkinson akan mempengaruhi suatu kejadian *Freezing of Gait*, dimana gangguan fungsi kognitif domain atensi berhubungan dengan fenomena *Freezing Of Gait*. Hilangnya kemampuan otomatisme pada penderita penyakit Parkinson dengan *Freezing Of Gait* dapat meningkatkan kebutuhan kemampuan atensi terutama saat memulai langkah.¹⁵

Sampai saat ini di Indonesia belum banyak diteliti tentang hipotensi ortostatik pada penyakit Parkinson. Adanya kemungkinan keterkaitan pengaruh hipotensi ortostatik terhadap beberapa domain gangguan kognitif dapat menjadi suatu kewaspadaan bagi klinisi untuk menelaah kondisi penderita penyakit Parkinson lebih holistik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi hubungan antara hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengidentifikasi karakteristik awal kejadian hipotensi ortostatik pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi.

1.3.2.2 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain eksekutif pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi.

1.3.2.3 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain visuospatial pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi

1.3.2.4 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain atensi pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi

1.3.2.5 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain bahasa pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi

1.3.2.6 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain memori pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi

1.3.2.7 Mengidentifikasi hubungan hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif domain orientasi pada penderita penyakit Parkinson di poliklinik neurologi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat dalam bidang klinis

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan pertimbangan dalam tatalaksana penderita penyakit Parkinson yang disertai hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif.

1.4.2 Manfaat dalam bidang akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai pengaruh hipotensi ortostatik pada penyakit Parkinson dengan gangguan kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aninditha, Tiara; Wiratman W. *Buku Ajar Neurologi*. 1st ed. Yayasan Otak Sehat Indonesia; 2017.
2. Kelompok Studi Movement Disorder P. *Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson Dan Gangguan Gerak Lainnya*; 2015.
3. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):53-67. doi:10.1016/j.cger.2019.09.002
4. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948. doi:10.1093/euroheartj/ehy037
5. Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: How Much You Fall or How Low You Go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639-645. doi:10.1002/mds.26079
6. Mu F, Jiao Q, Du X, Jiang H. Association of orthostatic hypotension with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1419-1426. doi:10.1007/s10072-020-04277-w
7. Velseboer DC, Haan RJ de, Wieling W, Goldstein DS, Biea RMA de. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A parkinsonism Relat Disord systematic review and meta-analysis. *Med Image Anal*. 2016;116(8):1477-1490. doi:10.1016/j.media.2011.04.016. Prevalence
8. Nur'aini M, Marisdina S, Saleh I. *Angka Kejadian Hipotensi Ortostatik Pada Penyakit Parkinson Di Poliklinik Neurologi Palembang*. Universitas Sriwijaya; 2023.
9. Wu J jing, Jin H, Shao Y qi, Mao C jie, Chen J, Liu C feng. Cognition and transcranial sonography in Parkinson's disease patients with or without orthostatic hypotension. *Brain Behav*. 2021;11(8):1-7. doi:10.1002/brb3.2252
10. Umehara T, Oka H, Nakahara A, et al. Dopaminergic Correlates of Orthostatic Hypotension in de novo Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):665-673. doi:10.3233/JPD-202239

11. Boylan LS. Parkinson disease Dumbing down by standing up. Published online 2017:2016-2018.
12. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;374(2016):26-31. doi:10.1016/j.jns.2017.01.012
13. Kang SH, Chung SJ, Lee J, Koh SB. Independent effect of neurogenic orthostatic hypotension on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2022;32(1):43-50. doi:10.1007/s10286-021-00841-2
14. Pilleri M, Facchini S, Gasparoli E, et al. Cognitive and MRI correlates of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260(1):253-259. doi:10.1007/s00415-012-6627-y
15. Mandal M, Khan A. Attention switching deficit in patients of Parkinson's disease who experience freezing of gait. *Appl Neuropsychol*. 2023;30(4):389-400. doi:10.1080/23279095.2021.1951268
16. Stoker TB, Greenland JC. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publication; 2018. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.pr
17. Del Tredici K, Braak H. Sporadic Parkinson's disease: Development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):33-50. doi:10.1111/nan.12298
18. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Park Relat Disord*. 2011;17(8):625-628. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.020
19. Kobylecki C. Update on the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):393-398. doi:10.7861/CLINMED.2020-0220
20. 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

21. Senard JM, Raï S, Brefel C, Rascol O, Rascol a, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson ' s disease. *Psychiatry Interpers Biol Process.* Published online 1997;584-589.
22. Kaiserova M, Prikrylova H, Jan V, et al. Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson disease. *Clin Auton Res.* 2015;25(5):339-342. doi:10.1007/s10286-015-0302-1
23. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):572-580. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.025
24. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: Neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003;2(11):669-676. doi:10.1016/S1474-4422(03)00555-6
25. Magkas N, Tsiofis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens.* 2019;21(5):546-554. doi:10.1111/jch.13521
26. Eschlbock S, Wenning G, Facciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm.* 2017;124(12):1567-1605. doi:10.1007/s00702-017-1791-y
27. Klanbut S, Phattanarudee S, Wongwiwatthanakit S, Suthisisang C, Bhidayasiri R. Symptomatic orthostatic hypotension in Parkinson's disease patients: Prevalence, associated factors and its impact on balance confidence. *J Neurol Sci.* 2018;385(December 2017):168-174. doi:10.1016/j.jns.2017.12.037
28. Czarkowska H, Tutaj M, Rudzińska M, et al. Cardiac responses to orthostatic stress deteriorate in Parkinson disease patients who begin to fall. *Neurol Neurochir Pol.* 2010;44(4):339-349. doi:10.1016/S0028-3843(14)60293-0
29. Rudzińska M, Bukowczan S, Stozek J, et al. Causes and consequences of falls in Parkinson disease patients in a prospective study., *Neurol*

- Neurochir Pol.* 2013;47(5):423-430. doi:10.5114/ninp.2013.38222
30. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord.* 2018;33(3):391-397. doi:10.1002/mds.27268
 31. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S57-S64. doi:10.3233/JPD-202036
 32. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567-1582. doi:10.1007/s00415-016-8375-x
 33. Maule S, Milazzo V, Maule MM, Di Stefano C, Milan A, Veglio F. Mortality and prognosis in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Funct Neurol.* 2012;27(2):101-106.
 34. Li L, Guo P, Ding D, et al. Parkinson's disease with orthostatic hypotension: analyses of clinical characteristics and influencing factors. *Neurol Res.* 2019;41(8):734-741. doi:10.1080/01616412.2019.1610224
 35. Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Hirayama M, Katsuno M. Lower body mass index is associated with orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;372:14-18. doi:10.1016/j.jns.2016.11.027
 36. World Health Organization Expert Consultation. Appropriate body mass index for Asian populations and its implications. *Lancet.* 2004;363:157-163.
 37. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-2653. doi:10.1002/mds.23429
 38. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and

- Safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):343-345. doi:10.1002/mdc3.12921
39. Julien C, Hache G, Dulac M, et al. The clinical meaning of levodopa equivalent daily dose in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(3):620-630. doi:10.1111/fcp.12646
40. Nur A, ed. *Buku Referensi Neurobehavior Dasar.* Ilmiah Mutakhir Indonesia; 2022.
41. McNicholas T, Tobin K, Carey D, O'Callaghan S, Kenny RA. Is baseline orthostatic hypotension associated with a decline in global cognitive performance at 4-year follow-up? Data from TILDA (the irish longitudinal study on ageing). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19). doi:10.1161/jaha.118.008976
42. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic Hypotension Is Associated With Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Front Neurol.* 2020;11(September):1-8. doi:10.3389/fneur.2020.00897
43. Centi J, Freeman R, Gibbons CH, Neargarder S, Canova AO, Cronin-Golomb A. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology.* 2017;88(1):17-24. doi:10.1212/WNL.0000000000003452
44. Farrell MC, Shibao CA. Morbidity and mortality in orthostatic hypotension. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2020;229(August):102717. doi:10.1016/j.autneu.2020.102717
45. Yoo SW, Ha S, Oh YS, et al. Caudate-anchored cognitive connectivity pursuant to orthostatic hypotension in early Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-10. doi:10.1038/s41598-022-26811-w
46. Guo Y, Xu W, Liu FT, et al. Modifiable risk factors for cognitive impairment in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Mov Disord.* 2019;34(6):876-883. doi:10.1002/mds.27665
47. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive impairment in parkinson's disease: Epidemiology, clinical profile, protective and risk factors. *Behav Sci (Basel).* 2021;11(5).

- doi:10.3390/bs11050074
48. Udow SJ, Robertson AD, Macintosh BJ, et al. "Under pressure": Is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1311-1321. doi:10.1136/jnnp-2016-314123
 49. Sforza M, Assogna F, Rinaldi D, Sette G, Tagliente S, Pontieri FE. Orthostatic hypotension acutely impairs executive functions in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2018;39(8):1459-1462. doi:10.1007/s10072-018-3394-2
 50. McDonald MW, Black SE, Copland DA, et al. Cognition in Stroke Rehabilitation and Recovery Research: Consensus-Based Core Recommendations From the Second Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(11):943-950. doi:10.1177/1545968319886444
 51. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):45-48. doi:10.1016/j.jns.2010.08.056
 52. Kim JS, Oh YS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(13):1323-1331. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1acd
 53. Anang JBM, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF, Postuma RB. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(1):159-162. doi:10.3233/JPD-160925
 54. Rehermann B. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nat Publ Gr.* 2016;31(15):2015-2016. doi:10.1016/j.cger.2014.04.001.Dementia
 55. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(11):653-666. doi:10.1038/s41582-018-0070-3
 56. Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(4):217-231.

- doi:10.1038/nrneurol.2017.27
57. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1317-1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
 58. Naseri A, Sadigh-Eteghad S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Hajebrahimi S, Salehi-Pourmehr H. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Dement e Neuropsychol.* 2023;17:1-10. doi:10.1590/1980-5764-DN-2022-0053
 59. Hale JM, Schneider DC, Mehta NK, Myrskylä M. Cognitive impairment in the U.S.: Lifetime risk, age at onset, and years impaired. *SSM - Popul Heal.* 2020;11. doi:10.1016/j.ssmph.2020.100577
 60. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* 2015;10:687-693. doi:10.2147/CIA.S73922
 61. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58(8):1247-1255. doi:10.1212/WNL.58.8.1247
 62. Hommel ALAJ, Faber MJ, Weerkamp NJ, Van Dijk JG, Bloem BR, Koopmans RT. Prevalence and Prescribed Treatments of Orthostatic Hypotension in Institutionalized Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(4):805-810. doi:10.3233/JPD-160853
 63. Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Body weight and dysautonomia in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(5):560-567. doi:10.1111/ane.12633
 64. Jost WH, Augustis S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: No correlation with the duration of the disease. *Park Relat Disord.* 2015;21(3):314-316. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.12.016
 65. Jost WH, Altmann C, Fiesel T, Becht B, Ringwald S, Hoppe T. Influence of levodopa on orthostatic hypotension in Parkinson's

- disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(2):200-203. doi:10.5603/pjnns.a2020.0019
66. Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2014;20(8):815-818. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.007
67. Kurniawan A. *Korelasi Antara Derajat Hoehn Dan Yahr Dengan Fungsi Kognitif Menggunakan Skoring MoCA-Ina Pada Penderita Penyakit Parkinson.* Universitas Sriwijaya; 2020.
68. Pradnyaning PE, Ketut W, Laksmidewi AP, Trisnawati SY, Samatra DP, Sumada IK. Profil Gangguan Neurokognitif Pada Penderita Penyakit Parkinson Di Rumah Sakit Rujukan Di Kota Denpasar Tahun 2018. *Callosum Neurol.* 2020;3(1):22-28. doi:10.29342/cnj.v3i1.105
69. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):570-584. doi:10.1111/ane.12796
70. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3