

SKRIPSI
GAMBARAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN
PADA PASIEN PENYAKIT PARKINSON



Oleh:

DERI RAHMATULLAH
04011281823125

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022

GAMBARAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN PADA PASIEN PENYAKIT PARKINSON

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



DERI RAHMATULLAH
04011281823125

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022

HALAMAN PENGESAHAN

**GAMBARAN FAKTOR RISIKO LINGKUNGAN PADA
PASIEN PENYAKIT PARKINSON**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Deri Rahmatullah

04011281823133

Palembang, 16 Januari 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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



Pembimbing II

dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes
NIP. 198509272010122006



Penguji I

dr. Yusril, Sp.S(K)
NIP. 197210132002121003



Penguji II

dr. Bintang Arroyantri Prananjaya, Sp.KJ
NIP. 198702052014042002



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Gambaran Faktor Risiko Lingkungan pada Pasien Penyakit Parkinson” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Januari 2023.

Palembang, 16 Januari 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

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

NIP. 198211162010122001



Pembimbing II

dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes

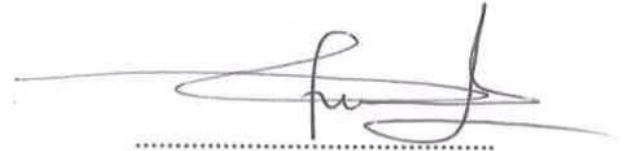
NIP. 198509272010122006



Penguji I

dr. Yusril, Sp.S(K)

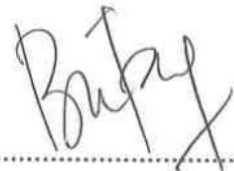
NIP. 197210132002121003



Penguji II

dr. Bintang Arroyantri Prananjaya, Sp.KJ

NIP. 198702052014042002



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



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

NIP 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Deri Rahmatullah
NIM : 04011281823125
Judul : Gambaran Faktor Risiko Lingkungan Pada Pasien
Penyakit Parkinson

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, 27 Juli 2022



(Deri Rahmatullah)

ABSTRAK

Gambaran Faktor Risiko Lingkungan pada Pasien Penyakit Parkinson

Deri Rahmatullah, 16 Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Penyakit Parkinson (PP) pertama kali ditemukan pada tahun 1817, selama 1 abad terakhir pemahaman tentang PP berkembang pesat. Hilangnya pigmentasi pada substansia nigra merupakan ciri terjadi PP kemudian berkembang hingga hilangnya dopamin di sirkuit motorik subkortikal terlibat dalam gangguan gerak pada PP. Jumlah kasus PP meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi kasus PP meningkat dua kali lipat dalam 25 tahun terakhir, prevalensi PP tertinggi ditemukan di beberapa negara termasuk Indonesia pada tahun 2019. Penyebab PP juga dikaitkan dengan penggunaan pestisida, herbisida, dan lingkungan sekitar pabrik industri yang terakumulasi di mitokondria. Oksidasi dan pembentukan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada inti talamus. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui gambaran faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson.

Metode: Penelitian ini dilaksanakan di Poli saraf RS PUSRI kota Palembang. Penelitian ini mengikutsertakan sebanyak 25 pasien penyakit parkinson. Data diambil menggunakan data primer dan sekunder, berupa wawancara secara langsung dengan pasien atau keluarga pasien (*caregiver*) dan rekam medik.

Hasil: Mayoritas kelompok usia mengalami PP pada usia 60 tahun ke atas. Pada jenis kelamin perempuan mayoritas mengalami PP. Pasien mengalami PP mayoritas terjadi selama kurun waktu <5 Tahun. Paparan pestisida menunjukan tidak ada riwayat kemudian terdapat riwayat trauma kepala ringan sebelum di diagnosis PP. Pasien dengan PP mayoritas pernah berdomisili di desa agraris pada awal kehidupan. Tidak ditemukan adanya riwayat pekerjaan pertanian yang bermakna. Penggunaan air sumur dalam kehidupan sehari-hari mayoritas menggunakan selama 15 tahun.

Kesimpulan: Pasien dengan riwayat paparan pestisida tidak didapatkan riwayat. Akan tetapi terdapat mayoritas riwayat riwayat trauma kepala ringan, kehidupan pedesaan, dan penggunaan air sumur terhadap PP.

Kata kunci: *Penyakit parkinson, paparan pestisida, faktor risiko lingkungan, trauma kepala, air sumur.*

ABSTRACT

Overview of Environmental Risk Factors in Parkinson's Disease Patients

Deri Rahmatullah, December 16, 2022
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Parkinson's disease (PP) was first discovered in 1817, during the last century the understanding of PP has developed rapidly. Loss of pigmentation in the substantia nigra is a feature of PP and then progresses to loss of dopamine in the subcortical motor circuits involved in movement disorders in PP. The number of cases of PP increases with age. The prevalence of PP cases has doubled in the last 25 years, the highest prevalence of PP was found in several countries including Indonesia in 2019. The cause of PP is also associated with the use of pesticides, herbicides, and the environment around industrial factories which accumulate in mitochondria. Oxidation and formation of free radicals can cause damage to the nuclei of the thalamus. The purpose of this study was to describe environmental risk factors in patients with Parkinson's disease. The aim of this study was to describe environmental risk factors in patients with Parkinson's disease.

Methods: This research was carried out at the PUSRI Hospital in Palembang. This study included 25 patients with Parkinson's disease. Data was collected using primary and secondary data, in the form of direct interviews with patients or patient families (caregivers) and medical records.

Results: It was found that the age group experience PP at the age of 60 years and over. In the female sex, the majority experienced PP. The majority of patients experiencing PP occur during a period of <5 years. Pesticide exposure showed no history, then there was a history of mild head trauma before being diagnosed with PP. The majority of patients with PP have lived in an agrarian village early in life, no significant history of agricultural occupation was found. The use of well water in daily life is mostly used for 15 years.

Conclusion: Patients with a history of exposure to pesticides did not have a history. However, the majority had a history of mild head trauma, rural life, and use of well water for PP.

Keywords: *Parkinson's disease, exposure to pesticides, environmental risk factors, head trauma, well water.*

RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 16 Desember 2022.

Deri Rahmatullah: Dibimbing oleh dr. Selly Marisdina, Sp.S(K),MARS dan dr.
Puji Rizki Suryani, M.Kes

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Ringkasan

Penyakit Parkinson (PP) pertama kali ditemukan pada tahun 1817, selama 1 abad terakhir pemahaman tentang PP berkembang pesat. Hilangnya pigmentasi pada substansia nigra merupakan ciri terjadi PP kemudian berkembang hingga hilangnya dopamine di sirkuit motorik subkortikal terlibat dalam gangguan gerak pada PP. Jumlah kasus PP meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi kasus PP meningkat dua kali lipat dalam 25 tahun terakhir, prevalensi PP tertinggi ditemukan di beberapa negara termasuk Indonesia pada tahun 2019. Penyebab PP juga dikaitkan dengan penggunaan pestisida, herbisida, dan lingkungan sekitar pabrik industri yang terakumulasi di mitokondria. Oksidasi dan pembentukan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada inti talamus. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui gambaran faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson. Penelitian ini dilaksanakan di Poli saraf RS PUSRI kota Palembang. Penelitian ini mengikutsertakan sebanyak 25 pasien penyakit parkinson. Data diambil menggunakan data primer dan sekunder, berupa wawancara secara langsung dengan pasien atau keluarga pasien (*caregiver*) dan rekam medik. Mayoritas kelompok usia mengalami PP pada usia 60 tahun ke atas. Pada jenis kelamin perempuan mayoritas mengalami PP. Pasien mengalami PP mayoritas terjadi selama kurun waktu <5 Tahun. Paparan pestisida menunjukkan tidak ada riwayat kemudian terdapat riwayat trauma kepala ringan sebelum di diagnosis PP. Pasien dengan PP mayoritas pernah berdomisili di desa agraris pada awal kehidupan. Tidak ditemukan adanya riwayat pekerjaan pertanian yang bermakna. Penggunaan air sumur dalam kehidupan sehari-hari mayoritas menggunakan selama 15 tahun.

Kata kunci: *Penyakit parkinson, paparan pestisida, faktor risiko lingkungan, trauma kepala. air sumur.*

SUMMARY

MEDICAL EDUCATION STUDY PROGRAM, FACULTY OF MEDICINE,
SRIWIJAYA UNIVERSITY

Scientific paper in the form of skripsi, December 2021

Deri Rahmatullah: Supervised oleh dr. Selly Marisdina, Sp.S(K),MARS dan dr.
Puji Rizki Suryani, M.Kes

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Parkinson's disease (PP) was first discovered in 1817, during the last century the understanding of PP has developed rapidly. Loss of pigmentation in the substantia nigra is a feature of PP and then progresses to loss of dopamine in the subcortical motor circuits involved in movement disorders in PP. The number of cases of PP increases with age. The prevalence of PP cases has doubled in the last 25 years, the highest prevalence of PP was found in several countries including Indonesia in 2019. The aim of this study was to describe environmental risk factors in patients with Parkinson's disease. This research was carried out at the PUSRI Hospital in Palembang. This study included 25 patients with Parkinson's disease. Data was collected using primary and secondary data, in the form of direct interviews with patients or patient families (caregivers) and medical records. It was found that the age group experience PP at the age of 60 years and over. In the female sex, the majority experienced PP. The majority of patients experiencing PP occur during a period of <5 years. Pesticide exposure showed no history, then there was a history of mild head trauma before being diagnosed with PP. The majority of patients with PP have lived in an agrarian village early in life, no significant history of agricultural occupation was found. The use of well water in daily life is mostly used for 15 years.

Keywords: Parkinson's disease, exposure to pesticides, environmental risk factors, head trauma, well water.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya yang senantiasa dilimpahkan kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Gambaran Faktor Risiko Lingkungan Pada Pasien Penyakit Parkinson” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) Jurusan Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran di Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak menerima bantuan dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada;

1. Dr. Selly Marisdina, SpS(K), MARS selaku pembimbing I dan dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes selaku pembimbing II atas saran dan ilmu yang diberikan serta kesediaan meluangkan waktu serta kesabaran untuk membimbing penulis hingga skripsi ini selesai dibuat.
2. Junaidi, S.T dan Hairunisa, SST selaku kedua orang tua penulis, kakak, adik, teman-teman yang selalu memberikan dukungan baik secara material, moril, dan spiritual yang tiada henti.
3. Semua dosen yang telah mendidik, mengajar, dan membimbing penulis selama masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Karena itu, semua saran dan kritik yang diberikan sangat dibutuhkan untuk menyempurnakan karya tulis ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat. Akhir kata, saya ucapkan terima kasih.

Palembang, 27 Juli 2022



(Deri Rahmatullah)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.	v
ABSTRAK.....	vi
RINGKASAN.....	viii
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	2
1.4.2 Manfaat Kebijakan.....	3
1.4.3 Manfaat Subjek.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Parkinson.....	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Epidemiologi.....	4
2.1.3 Etiologi Dan Faktor Risiko.....	5
2.1.4 Patofisiologi.....	9
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	12
2.1.6 Tatalaksana.....	13
2.2 Faktor Lingkungan.....	13
2.2.1 Paparan Pestisida.....	14
2.2.1.1 Rotanon.....	15
2.2.1.2 Parakuat.....	15
2.2.1.3 Organoklorin.....	15
2.2.2 Trauma Kepala.....	16
2.2.3 Kehidupan Perdesaan.....	17
2.2.4 PekerjaanPertanian.....	17
2.2.5 Penggunaan Air Sumur.....	17
2.4 Kerangka Teori.....	18
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	19
3.1 Jenis Penelitian.....	19
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	19
3.3 Populasi Dan Sampel.....	19
3.3.1 Populasi.....	19

3.3.2 Sampel.....	19
3.3.2.1 Besar Sampel.....	19
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	20
3.3.3 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	21
3.4 Variabel Penelitian.....	21
3.5 Definisi Operasional.....	22
3.6 Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data.....	24
3.7 Cara Pengolahan Dan Analisis Data.....	24
3.8 Kerangka Operasional.....	25
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1 Hasil.....	26
4.1.1 Gambaran Umum Pelaksanaan Pengambilan Data.....	26
4.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	27
4.1.3 Gambaran Karakteristik Faktor Risiko Lingkungan pada Pasien Penyakit Parkinson	28
4.2 Pembahasan.....	29
4.2.1 Karakteristik Sosiodemografi Pasien Penyakit Parkinson	29
4.2.2 Karakteristik Karakteristik Faktor Risiko Lingkungan pada Pasien Penyakit Parkinson.....	34
4.3 Keterbatasan Penelitian	38
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
5.1 Kesimpulan.....	39
5.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	48
BIODATA.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Manifestasi klinis berdasarkan tingkat kecacatan	12
Tabel 2.2	Manifestasi klinis berdasarkan patologi	12
Tabel 3.1	Definisi operasional	22
Tabel 4.1	Distribusi subjek penelitian pasien penyakit parkinson	27
Tabel 4.2	Distribusi faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	hasil studi epidemiologi mengenai berbagai paparan lingkungan meningkatkan (OR > 1) atau menurunkan (OR < 1) risiko.	6
Gambar 2.2	Perubahan terkait parkinsonisme dalam keseluruhan di sirkuit motorik ganglia-thalamocortical basal	10
Gambar 2.3	Mekanisme potensial yang terlibat dalam pengembangan PP	11

DAFTAR SINGKATAN

ADORA2A	<i>Adenosine A2a Receptor</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
DAT	<i>Dopamine Transporter</i>
DDT	<i>Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GPe	<i>Globus Pallidus External</i>
GPi	<i>Globus Pallidus Internal</i>
LBs	<i>Lewy Bodies</i>
NSAID	<i>Non Steroid Anti Inflammation Drug</i>
PP	Penyakit Parkinson
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SN	<i>Substantia Nigra</i>
SNpc	<i>Substantia Nigra Pars Compacta</i>
SNpr	<i>Substantia Nigra Pars Reticulata</i>
STN	<i>Nucleus Subthalamic</i>
TBI	<i>Traumatic Brain Injury</i>
VP	<i>Ventral Pallidum</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson (PP) pertama kali ditemukan oleh dokter bernama James Parkinson yang berasal dari Inggris pada tahun 1817. Selama 1 abad terakhir, pemahaman tentang etiologi Penyakit Parkinson (PP) berkembang pesat. Pada tahun 1919, hilangnya pigmentasi pada substansia nigra otak tengah merupakan salah satu ciri pemeriksaan otak post-mortem pada pasien PP. Pada tahun 1950-an, dopaminergik adalah neuron berpigmen yang hilang di substansia nigra, hilangnya dopamin di sirkuit motorik subkortikal terlibat dalam mekanisme gangguan gerakan pada PP.^{1,2,3}

Sebuah Studi yang dilakukan oleh *Journal of the American Medical Association* (JAMA) menunjukkan bahwa kejadian parkinsonisme dan PP telah meningkat pada tahun 1976 dan 2005, terutama pada pria berusia diatas 70 tahun. Pada tahun 2005 prevalensi PP di negara-negara terpadat di seluruh dunia sebanyak 4 juta kasus, diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat sebesar dua kali lipat menjadi 9 juta kasus. Frekuensi PP meningkat seiring bertambahnya usia. WHO 2020 secara global menyatakan bahwa kecacatan dan kematian akibat PP meningkat lebih cepat daripada gangguan neurologis lainnya. Prevalensi PP meningkat dua kali lipat dalam 25 tahun terakhir. Prevalensi tertinggi didapatkan pada enam negara terpadat di Asia (Indonesia, India, China, Pakistan, Bangladesh, dan Jepang) pada tahun 2019 tercatat sebanyak 5,8 juta kasus kecacatan diakibatkan oleh PP dan menyebabkan mortalitas sebanyak 329.000.^{6,7,8,9,11}

PP ditandai dengan gejala klinis seperti tremor istirahat, kekakuan (kaku), bradikinesia (melambat), ketidakstabilan postural ketika berjalan, kesulitan berbicara, gangguan menelan, gangguan mood, disfungsi tidur, gangguan kognitif, dan demensia. PP secara patologis ditandai dengan hilangnya persarafan dopaminergik nigrostriatal dan melibatkan sel-sel yang terletak di daerah lain dari jaringan saraf. Patologi yang meluas membuat PP menjadi gangguan yang bersifat heterogen. Saat ini, diagnosis PP didasarkan pada gejala klinis dengan kriteria

diagnosis klinis seperti tremor saat istirahat, bradikinesia, kekakuan dan/atau ketidakstabilan postural.^{1,3,4,5}

Penyebab PP juga dikaitkan dengan penggunaan pestisida, herbisida, dan lingkungan sekitar pabrik industri yang terakumulasi di mitokondria. Oksidasi dan pembentukan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada inti talamus. Perkembangan pemahaman terhadap PP yang telah dikemukakan diatas menjadi latar belakang untuk mengetahui gambaran faktor risiko lingkungan pada pasien PP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan fakta yang telah diuraikan, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

1. Bagaimana gambaran karakteristik pasien berdasarkan sosiodemografi pasien penyakit parkinson?
2. Bagaimana gambaran karakteristik faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi faktor sosiodemografi pada pasien penyakit parkinson
2. Mengidentifikasi faktor risiko lingkungan pada pasien penyakit parkinson

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi atau landasan ilmiah untuk masyarakat dan peneliti mengenai gambaran faktor risiko lingkungan pada pasien PP.

1.4.2 Manfaat Kebijakan

Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi keparahan serta upaya preventif sehingga dapat melakukan tatalaksana yang optimal terhadap kejadian penyakit parkinson.

1.4.3 Manfaat Subjek

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat sehingga dapat mengenali faktor-faktor risiko lingkungan yang berhubungan dengan kejadian Penyakit Parkinson.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jameson JL. Harrison's Principles 20th Edition Of Internal Medicine. 2018
2. Basjiruddin A. Profil penderita Penyakit Parkinson di Sumatra Barat. Maj. Kedok. Unibraw 2002; 18(1).
3. Zafar Saman, dkk. Parkinson Disease in statpearl NCBI NIH. 2021.
4. Safica Rodolfo, dkk. Time Trends in Incidence Of Parkinson Disease. JAMA Neurol 2016; 73(8): 981-989.
5. Beitz JM. Parkinson s disease a review. Frontiers in Bioscience 2014; 6(1): 65–74.
6. World Health Organization (WHO). Parkinson Disease. 2022
7. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. European Journal of Neurology 2020; 27(1): 27–42.
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association 2020; 323(6): 548–560.
9. Tan LCS. Epidemiology of parkinson's disease. Neurology Asia 2013; 18(3): 231–238.
10. Jankovich Joseph. Parkinson Disease and Other Movement Disorders. Bradley and Daroff's Neurology and Clinical Practice ^{8th edition} 96, 1498-1534.e5
11. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission 2017; 124(8): 901–905.
12. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's disease and the environment. Frontiers in Neurology . 2019.
13. Bellou Vanesha, Dkk. 2015. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. Elsevier Parkinsonism and Related Disorders 23 (2016).
14. Kyrozis A, Ghika A, Stathopoulos P, Vassilopoulos D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. European Journal of Epidemiology 2013; 28(1): 67–77.

15. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2012; 72(6): 893–901.
16. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Movement Disorders* 2019; 34(6): 801–811.
17. van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120(3): 340–347.
18. Ullah I, Zhao L, Hai Y, Fahim M, Alwayli D, Wang X, Li H. "Metal elements and pesticides as risk factors for Parkinson's disease - A review." *Toxicology Reports* 2021; 607–616.
19. Shen L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients* 2015; 7(9): 7197–7208.
20. Wang A, Lin Y, Wu Y, Zhang D. Macronutrients intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Geriatrics and Gerontology International* 2015; 15(5): 606–616.
21. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: A meta-analysis. *Neurology* 2010; 74(12): 995–1002.
22. Undela K, Gudala K, Malla S, Bansal D. Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Neurology* 2013; 260(1): 158–165.
23. Lv Z, Qi H, dkk. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* 2014; 35(11).
24. Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: Evidence from meta-analysis. *BMJ* 2013; 3(11).
25. Bloem Bastian R, dkk. *Parkinson's Disease*. 2021
26. Galvan A, Wichmann. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119 (7), 1459-1474.
27. Okun Michael S, & Lang Anthony E. *Parkinsonism*. Goldman-Cecil Medicine^{26th} edition; 381, 2416-2423.

28. Singer Harvey S, Mink Jonathan W, dkk. Basal Ganglia Anatomy, Biochemistry, and Physiology. Movement Disorders in Childhood^{2nd} edition, Chapter 1, 3-12
29. Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17(5), 427–427.
30. Kachko Robert ND, LAc and Pina LoGiudice ND, Lac. Parkinson's Disease. Textbook of Natural Medicine^{5th} edition; 205, 1666-1674.e3
31. Haq Ihtsham U, Tate Jessica A, dkk. Clinical Overview of Movement Disorders. *Youmans and Winn Neurological Surgery*, 84, 573-585.
32. Brown T. P, Rumsby P. C, dkk. 2005. Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link?. *Environmental Health Perspectives* 2005; 114(2), 156–164.
33. Ascherio A, & Schwarzschild M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* 2016; 15(12), 1257–1272.
34. Uversky Vladimir N, Li Jie, Fink Anthony L. Metal-triggered Structural Transformations, Aggregation, and Fibrillation of Human α -Synuclein A POSSIBLE MOLECULAR LINK BETWEEN PARKINSON'S DISEASE AND HEAVY METAL EXPOSURE. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276 (47), 44284-44296.
35. Palin Olive, Herd Clare. Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Elsevier Parkinsonism and Related Disorders* 2015; 243-248.
36. Nag N, & Jelinek G. A. A Narrative Review of Lifestyle Factors Associated with Parkinson's Disease Risk and Progression. *Neurodegenerative Diseases* 2019; 1–9.
37. Van der Mark, M, Nijssen P. C. G, dkk. A Case-Control Study of the Protective Effect of Alcohol, Coffee, and Cigarette Consumption on Parkinson Disease Risk: Time-Since-Cessation Modifies the Effect of Tobacco Smoking. 2014, 9(4), p-95297.
38. Samii A, Etminan, M, dkk. NSAID Use and the Risk of Parkinson's Disease. *Drugs & Aging* 2009; 26(9), 769–779.
39. Gao X, Chen H, Schwarzschild M. A, & Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2011; 76(10), 863–869.

40. Caudle WM. Occupational exposures and parkinsonism. In Handbook of Clinical Neurology Elsevier B.V. 2015; 1(131).
41. Kamel F. Paths from pesticides to Parkinson's. Science. 2013; 341(6147): 722–723.
42. Gardner RC, Byers AL, Barnes DE, Li Y, Boscardin J, Yaffe K. 2018. Mild TBI and risk of Parkinson disease: A Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Study. Neurology. 2018 May 15;90(20):e1771-e1779.
43. Pezzoli, G., & Cereda, E. 2013. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. Neurology 2013; 80(22): 2035–2041.
44. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. International Journal of Environmental Research and Public Health 2016; 13(9).
45. Alexis E, Jazcqueline C, et.al. Professional exposure to pesticides and parkinson disease. American neurological association. 2009.
46. Li FJ, Ji HF, Shen L. A meta-analysis of tea drinking and risk of parkinson's disease. The Scientific World Journal 2012.
47. Shi Y, Zhang K & Ye M. Well-Water Consumption and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of 15 Observational Studies. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2021; 17: 3705–3714.
48. Oktavius T, Selly M, Erial B. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Penderita Penyakit Parkinson Dengan Menggunakan Parkinson's Disease Questionnaire-39. Neurona 2021; 38(4): 270-276.
49. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Acuan panduan praktis klinis neurologi. 2016.
50. Oktariza Y, Amalia L, Sobaryati S, Kurniawati MY. Evaluasi Kualitas Hidup Pasien Parkinson Berdasarkan Terapi Berbasis Levodopa. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy 2019; 8(4): 246.
51. Hustad E, Myklebust T, Gulati S, Aasly J. 2021. Increased Mortality in Young-Onset Parkinson's Disease. J Mov Disord. 2021 Sep; 14(3): 214-220.
52. Post B, Heuvel L, Prooije T, dkk. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. J Parkinsons Dis. 2020; 10(Suppl 1): S29-S36.

53. Dorset E, Elbaz A, et al. 2018. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov; 17(11): 939–953.
54. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. 2009. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Asia. *J Epidemiol.* 2009; 19(6): 281–293.
55. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell.* 2015 Jun;14(3):293-308.
56. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, Ciarambino T, Politi C, Ambrosino I, Ragusa R, Marranzano M, Biondi A, Vacante M. Gender Differences and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2020
57. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Mov Disord.* 2017 Jul;32(7):983-990.
58. Cerri S, Mus L, Blandini F. 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?. *J Parkinson's Dis.* 2019; 9(3): 501–515.
59. Sriyono. 2015. PENGARUH TINGKAT PENDIDIKAN DAN PEMAHAMAN MASYARAKAT TENTANG IKAN BERFORMALIN TERHADAP KESEHATAN MASYARAKAT. *Faktor Exacta* 8(1): 79-91, 2015 ISSN: 1979-276X
60. Hellqvist C, Berterö C, Dizdar N, Levander M, Hagell P. 2020. Self-Management Education for Persons with Parkinson's Disease and Their Care Partners: A Quasi-Experimental Case-Control Study in Clinical Practice. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 6920943.
61. Simonsa G, Thompson S, Pasqualinic M. 2006. An innovative education programme for people with Parkinson's disease and their carers. *Parkinsonism & Related Disorders* Volume 12, Issue 8, December 2006, Pages 478-485.
62. Bhidayasiri R, Saksornchai K, Kaewwilai L, Phanthumchinda K. A census of movement disorders at a Thai university hospital. *J Neurol Sci.* 2011 Feb 15;301(1-2):31-4.
63. Viwattanakulvanid P, Somrongthong R, et al. 2020. Predictors and Level of Knowledge Regarding Parkinson's Disease among Patients: A Cross-sectional Study from Thailand. *Int J Prev Med.* 2020; 11: 25.

64. Dahodwala N, Willis AW, Li P, Doshi JA. Prevalence and Correlates of Anti-Parkinson Drug Use in a Nationally Representative Sample. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;4(3):335– 41.
65. Alia S, Hidayati HB, Hamdan M, dkk. 2021. Penyakit Parkinson: Tinjauan Tentang Salah Satu Penyakit Neurodegeneratif yang Paling Umum. *Aksana Vol 1 No 2.*
66. Hadda F, Sawalha M, et al. 2018. Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules MDPI.*
67. Gandhi K R, Saadabadi A. 2022. Levodopa (L-Dopa). *StatPearls NIH NCBI.*
68. Zahoor insha, Shafi A, Haq E. 2018. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21.
69. Singh R, Pamar R. 2022. Pramipexole. *StatPearls NIH NCBI.*
70. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Parkinson's disease: Living with the early stages of Parkinson's disease. 2019.
71. Hassan, Anhar et al. 2015. The Profile of Long-term Parkinson's Disease Survivors with 20 Years of Disease Duration and Beyond. *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 5, no. 2, pp. 313-319, 2015.
72. Shrestha S, Parks CG, Umbach DM, Richards-Barber M, Hofmann JN, Chen H, Blair A, Beane Freeman LE, Sandler DP. Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environ Res.* 2020
73. Tanner C M, Kamel F, Ross W G, et al. 2011. Retenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *NIEHS ISSN 0091-6765.*
74. Dardiotis E, Aloizou AM, Sakalakis E, Siokas V, Koureas M, Xiromerisiou G, Petinaki E, Wilks M, Tsatsakis A, Hadjichristodoulou C, Stefanis L, Hadjigeorgiou GM. 2020. Organochlorine pesticide levels in Greek patients with Parkinson's disease. *Toxicol Rep.* 2020 Apr 8;7:596-601.
75. Delic V, Beck KD, Pang KCH, Citron BA. 2020. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2020 Apr 7;8(1):45. PMID: 32264976; PMCID: PMC7137235.

76. Nuryeni. 2019. E-Modul Geografi XII. Kementrian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.
77. Sade M, Zlotnik Y, Kloog I, Novack V, Peretz C, Ifergane G. 2015. Parkinson's Disease Prevalence and Proximity to Agricultural Cultivated Fields. *Parkinsons Dis.* 201; 2015: 576564.
78. Semchuk K, Love E, & Lee R. 1991. Parkinson's Disease and Exposure to Rural Environmental Factors: A Population Based Case-Control Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 18(3), 279-286.
79. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella, G, & Paris S. 1987. Ecogenetics of Parkinson's Disease: Prevalence and Environmental Aspects in Rural Areas. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 14(1), 36-41.
80. Moisan F, Spinosi J, Dupupet J, Delabre L, et al. 2011. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five french districts. *Mov Disord.* 2011 Feb; 26(2): 271–279.
81. Oktavia, et al. 2015. Penggunaan Pestisida dan Kandungan Residu Pada Tanah dan Buah Semangka (*Citrullus vulgaris*, Schard) (Studi di Kelompok Tani Subur Jaya Desa Mojosari Kecamatan Puger Kabupaten Jember). Universitas Jember.
82. Arif A. 2015. PENGARUH BAHAN KIMIA TERHADAP PENGGUNAAN PESTISIDA LINGKUNGAN. Universitas Hasanudin. *JF FIK UINAM: Vol.3(4)*.
83. Noerudin D, Hardian A, dkk. 2015. Residu Pestisida pada Air Sungai dan Air Sumur di Sentra Perkebunan Bandung. *UNJANI Prosiding Snija*. ISBN 978-602-70361-1-6.
84. Silver M, Racette B, Dube U, Faust I, Nielsena S. 2020. Well Water and Parkinson Disease in Medicare Beneficiaries: A Nationwide Case-Control Study. *J Parkinsons Dis*; 10(2): 693–705.
85. Çağaç A. 2020. Farming, well water consumption, rural living, and pesticide exposure in early life as the risk factors for Parkinson disease in Iğdır province. *Neurosciences (Riyadh)*.