

Hubungan Disfungsi Otonom Dengan Derajat Keparahan Penderita Parkinsonisme

Imelda Floransia, Corry N. Mahama, Herlyani Khosama,
Rizal Tumewah

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP
Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

Abstrak

Pendahuluan: Disfungsi otonom merupakan salah satu gejala non-motorik parkinsonisme namun belum menjadi perhatian klinis. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan disfungsi otonom dengan derajat keparahan penderita parkinsonisme.

Metode: Sebanyak 121 subyek rawat jalan di Poliklinik Saraf RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, diikutsertakan secara konsekutif pada studi potong lintang analitik. Dilakukan pencatatan karakteristik penderita, gejala dan pemeriksaan disfungsi otonom. Data dianalisis menggunakan Chi Square, Mann Whitney U, Kruskal-Wallis dan regresi logistik.

Hasil: Hampir seluruh variabel pengukur fungsi otonom cenderung menunjukkan derajat keparahan parkinsonisme lebih tinggi ($p < 0,001$). Setiap kenaikan nilai SCOPA-AUT INA cenderung meningkatkan odds stadium Hoehn and Yahr ($OR > 1$) juga pada perbedaan tekanan darah tes ortostatik yang semakin besar, usia lebih tua, masa sakit yang lama, periode terapi lebih panjang, dan penggunaan kombinasi obat antiparkinson.

Kesimpulan: Disfungsi otonom berhubungan bermakna dengan derajat keparahan parkinsonisme

Kata Kunci: Disfungsi Otonom, Hoehn and Yahr, Parkinsonisme, SCOPA-AUT

Relationship of Autonomic Dysfunction with The Severity of Parkinsonism Patients

Imelda Floransia, Corry N. Mahama, Herlyani Khosama,
Rizal Tumewah

Neurology Department, Medical Faculty of Sam Ratulangi University/
Prof.Dr. R.D. Kandou Hospital, Manado

Abstract

Introduction: Autonomic dysfunction is one of the non-motor symptoms of parkinsonism but has not been of clinical concern. The purpose of this study was to assess the relationship of autonomic dysfunction with the severity of parkinsonism patients.

Method: A total of 121 outpatient subjects in the Neurology Clinic of Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado, sample selection is done consecutively in analytic cross-sectional studies. The patient characteristics, symptoms and examination of autonomic dysfunction are recorded. Data were analyzed using chi square, Mann Whitney U, Kruskal-Wallis and logistic regression.

Result: Almost all variables measuring autonomic function tended to show a higher degree of severity of parkinsonism ($p < 0.001$). Each increase in the SCOPA-AUT INA score tends to increase the odds of the Hoehn and Yahr stage ($OR > 1$) also in the greater orthostatic blood pressure difference test, older age, longer illness, longer treatment period, and use of a combination of antiparkinson drugs.

Conclusion: Autonomic dysfunction is significantly related to the severity of parkinsonism

Keywords: Autonomic Dysfunction, Hoehn and Yahr, Parkinsonism, SCOPA-AUT

Pendahuluan

Penyakit parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif, bagian dari sindroma parkinsonisme. Sindrom parkinsonisme adalah sindrom yang ditandai oleh tremor waktu istirahat, rigiditas, bradikinesia dan hilangnya refleks postural akibat penurunan kadar dopamin dengan berbagai macam sebab.¹ Disfungsi otonom merupakan salah satu kelompok kardinal dari gejala non motorik pada parkinsonisme, yang mencakup domain kardiovaskular, gastrointestinal, urogenital, dan termoregulasi. Perubahan otonom muncul hampir pada seluruh organ penting pada penderita parkinsonisme.^{2,3}

Penilaian derajat keparahan penyakit parkinsonisme secara umum menggunakan klasifikasi *modified Hoehn and Yahr* (HY).¹ Gejala disfungsi otonom pada parkinsonisme dapat dinilai dengan *Scale for Outcomes in Parkinson Disease - Autonomic* versi Indonesia (SCOPA-AUT INA).⁴ Pemeriksaan fungsi otonom sering digunakan dalam

penelitian klinis, di antaranya manuver Valsalva, respon terhadap respirasi dalam, tes ortostatik, latihan isometrik, dan tes simpatis kulit.⁵ Walau banyak tes yang mudah untuk dilakukan, interpretasi dari hasil tes tersebut menjadi cukup rumit karena kompleksitas jaras yang terlibat dan banyak faktor yang mempengaruhi respon otonom.

Evaluasi disfungsi otonom pada penderita parkinsonisme penting dilakukan karena dapat berdampak pada kualitas hidup selanjutnya.⁶ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara disfungsi otonom dengan derajat keparahan penderita parkinsonisme.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain analitik potong lintang pada penderita sindrom parkinsonisme yang datang ke Instalasi Rawat Jalan SMF Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado. Penelitian telah mendapatkan persetujuan komite etik RSUP Prof. Dr. R. D

Kandou Manado dan dimulai pada bulan Januari 2019 hingga Maret 2019.

Sampel: Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan kriteria inklusi adalah penderita sindrom parkinsonisme sesuai kriteria *Hoehn and Yahr*, dalam keadaan sadar dan kooperatif, usia 40-80 tahun. Subyek yang mempunyai riwayat penyakit diabetes melitus, gagal jantung, aritmia jantung, trauma medula spinalis, sedang menggunakan obat *beta-blocker*, pecandu alkohol akan dieksklusi dari penelitian. Dilakukan pencatatan berupa identifikasi karakteristik penderita, lama sakit, stadium *Hoehn and Yahr*, gejala disfungsi otonom (kuesioner SCOPA-AUT INA), jenis antiparkinson yang digunakan, durasi pengobatan, dan riwayat penyakit penyerta.

Disfungsi otonom dinilai sebagai gangguan pada komponen simpatis (tes ortostatik, tekanan darah terhadap latihan isometrik, dan atau tes simpatis kulit), atau parasimpatis (aritmia respiratorik dan atau rasio Valsalva), atau keduanya. Subyek dinyatakan mengalami disfungsi otonom bila ditemukan gangguan pada minimal 2 pemeriksaan yang dilakukan.⁷

Pemeriksaan SCOPA-AUT INA: Subyek diminta mengisi kuesioner SCOPA-AUT INA (total 26 pertanyaan). Domain yang dinilai adalah gastrointestinal, urinarius, kardiovaskular, termoregulator, pupilomotor, disfungsi seksual dan konsumsi obat. Pilihan respon untuk setiap pertanyaan adalah 0 (tidak pernah), 1 (kadang-kadang), 2 (teratur), 3 (sering). Pemeriksa menghitung total nilai, semakin tinggi nilainya menunjukkan disfungsi otonom yang semakin berat.⁴

Tes ortostatik: Subyek diminta berbaring telentang di ranjang pemeriksaan selama 2 menit, kemudian dilakukan pengukuran tekanan darah. Subyek diminta berdiri selama 3 menit, kemudian dilakukan pengukuran tekanan darah. Pemeriksa menghitung selisih antara tekanan darah sistolik saat berbaring dengan berdiri dan selisih antara tekanan darah diastolik saat berbaring dengan berdiri. Normal bila perbedaan tekanan darah sistolik <20 mmHg dan atau perbedaan tekanan darah diastolik <10 mmHg.^{5,7}

Pemeriksaan aritmia respiratorik: Subyek diminta berbaring telentang di ranjang pemeriksaan selama 2 menit. Subyek diinstruksikan untuk bernafas dengan kecepatan enam kali per menit (5 detik inspirasi dan 5 detik ekspirasi). Pemeriksa mencatat nilai denyut jantung terendah dan

tertinggi pada *pulse oxymeter* dalam 1 menit selama pasien bernafas dengan kecepatan tersebut. Pemeriksa menghitung perbedaan deselerasi terbesar denyut jantung (pada saat akhir ekspirasi dan akhir inspirasi) selama periode 1 menit. Normal nilai minimum aritmia respiratorik adalah e"10 denyut/menit untuk usia 40-49 tahun, e"9 denyut/ menit untuk usia 50-59 tahun, e"7 denyut/ menit untuk usia 60-69 tahun.^{5,7}

Latihan isometrik: Pemeriksa mengembungkan manset sfigmomanometer hingga tekanan 20mmHg. Subyek diminta menggenggam sekuat tenaga manset yang telah digembungkan. Nilai maksimal tekanan genggam subyek dicatat. Pemeriksa menghitung sepertiga kekuatan tekanan genggam subyek dengan membagi tiga selisih nilai maksimal tekanan genggam dengan 20mmHg kemudian ditambahkan 20mmHg. Subyek berbaring telentang di ranjang pemeriksaan selama 2 menit. Tekanan darah subyek saat berbaring diukur. Subyek diminta menggenggam manset sfigmomanometer yang telah digembungkan pada tekanan 20mmHg dengan sepertiga kekuatan genggam selama 3 menit. Pemeriksa mengukur tekanan darah subyek pada 30 detik terakhir. Normal bila tekanan darah diastolik selama pemeriksaan dengan tekanan diastolik saat istirahat berbeda >15 mmHg.^{5,7}

Pemeriksaan manuver Valsalva: Subyek diminta menarik nafas dalam dan meniup tube sfigmomanometer hingga tekanan 40 mmHg dan dipertahankan selama 15 detik. Denyut jantung tertinggi (maksimum) yang terlihat pada *pulse oxymeter* selama subyek meniup tube dicatat. Setelah selesai subyek diminta bernafas biasa. Denyut jantung terendah (minimum) yang terlihat pada *pulse oxymeter* dalam kurun waktu 30 detik setelah subyek selesai meniup tube dicatat. Rasio Valsalva dihitung dengan membagi denyut jantung maksimum dengan denyut jantung minimum. Normal bila pada usia 40-49 tahun : rasio Valsalva >1.51 untuk perempuan dan >1.44 untuk laki-laki, usia 50-59 tahun : rasio Valsalva >1.47 untuk perempuan dan >1.36 untuk laki-laki, usia 60-69 tahun : rasio Valsalva >1.39 untuk perempuan dan >1.29 untuk laki-laki.^{5,7}

Tes simpatis kulit / Sympathetic Skin Test (SSR): Ruangan pemeriksaan berada pada suhu 25°C dengan cahaya redup. Pengaturan mesin EMNG berada pada 0.1 Hz untuk *low frequency filter* dan 500 Hz untuk *high frequency filter*. Subyek berbaring rileks di ranjang pemeriksaan selama 2 menit. Perekaman pada ekstremitas atas: elektrode aktif terpasang pada regio palmar manus kanan subyek dan elektrode *reference*

pada dorsum manus kanan, stimulus elektrik diberikan pada nervus medianus kanan. Hal yang sama dilakukan pada manus kiri dengan stimulasi elektrik pada nervus medianus kiri. Perekaman pada ekstremitas bawah: elektrode aktif terpasang pada regio plantar pedis kanan dan elektrode *reference* pada dorsum pedis kanan, stimulus elektrik diberikan pada nervus tibialis kanan. Hal yang sama dilakukan pada pedis kiri dengan stimulasi elektrik pada nervus tibialis kiri. Stimulus elektrik diberikan dengan durasi 0.1-0.2 milidetik, secara acak, interval 20-30 detik, dan intensitas 10-30 mA. Penilaian diambil dengan gambaran potensial yang terbaik. Normal stimulasi pada saraf medianus menghasilkan latensi $1,52 \pm 0,135$ detik dan amplitudo $479 \pm 105 \mu V$. Normal stimulasi pada saraf tibialis menghasilkan latensi $2,07 \pm 0,165$ detik dan amplitudo $101 \pm 40 \mu V$.⁸

Analisis Data: Pengolahan data dan analisis statistik dilakukan dengan *software* statistik R versi 3.5.1. Data dianalisis secara deskriptif menggunakan *chi square* dan *Mann*

Whitney U. Hubungan derajat keparahan parkinsonisme dengan disfungsi otonom diuji secara global melalui ANOVA ataupun uji nonparametrik *Kruskal Wallis* untuk variabel numerik. Tingkat kemaknaan ditentukan pada $\alpha = 0,05$. Kuat hubungan setiap variabel disfungsi otonom dengan derajat keparahan parkinsonisme dinilai dengan model regresi odds proporsional dan nilai odds rasio (OR).

Hasil

Data penelitian dikumpulkan dari 132 penderita dengan 11 penderita dieksklusi. Proporsi laki-laki dan perempuan relatif seimbang (51% vs 49%). Rerata penderita berusia 65 tahun dengan variasi kurang lebih 7 tahun. Median lama menderita penyakit adalah 36 bulan, di mana setengah dari penderita telah menjalani terapi parkinsonisme selama 24 bulan. Jenis terapi paling sering diterima adalah kombinasi antiparkinson (72%). Sepertiga dari para penderita memiliki riwayat hipertensi. Riwayat stroke dialami oleh 8 penderita. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik Penderita Parkinsonisme dalam Penelitian

Karakteristik	Total (N = 121)		Laki-laki (n = 62)		Perempuan (n = 59)		p ^a
	n (%)	Med (Q1 - Q3)	n (%)	Med (Q1 - Q3)	n (%)	Med (Q1 - Q3)	
Usia, M ± SD	65,2 ± 7,3	*	65,1 ± 6,9		65,3 ± 7,8		0,886
Lama sakit (bulan)	*	36,0 (12,0 - 48,0)	*	30,0 (12,0 - 48,0)	*	36,0 (12,0 - 48,0)	0,834
Lama terapi (bulan)	*	24,0 (12,0 - 48,0)	*	24,0 (12,0 - 48,0)	*	24,0 (12,0 - 48,0)	0,898
Terapi antiparkinson							
Levodopa	12 (10)	*	3 (5)	*	9 (15)	*	0,107
Agonis dopamin	12 (18)	*	12 (19)	*	10 (17)	*	0,915
Kombinasi	87 (72)	*	47 (76)	*	40 (68)	*	0,437
Riwayat penyakitdahulu							
Hipertensi	40 (33)	*	24 (39)	*	16 (27)	*	0,245
Stroke	8 (7)	*	3 (5)	*	5 (8)	*	0,484
SCOPA-AUT INA							
GIT	106 (87)	3,0 (2,0 - 6,0)	55 (88)	3,0 (1,2 - 5,0)	51 (86)	3,0 (2,0 - 6,0)	0,806
Urin	113 (93)	3,0 (2,0 - 6,0)	61 (98)	3,0 (2,0 - 6,0)	52 (88)	3,0 (1,0 - 5,5)	0,236
Kardio	56 (46)	0,0 (0,0 - 2,0)	32 (51)	1,0 (0,0 - 2,8)	24 (40)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,188
Termo	81 (67)	1,0 (0,0 - 3,0)	45 (72)	2,0 (0,0 - 3,0)	36 (61)	1,0 (0,0 - 3,0)	0,196
Pupil	74 (61)	1,0 (0,0 - 1,0)	36 (58)	1,0 (0,0 - 1,0)	38 (64)	1,0 (0,0 - 1,0)	0,578
Seksual	30 (25)	0,0 (0,0 - 0,0)	21 (33)	0,0 (0,0 - 1,8)	9 (15)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,010
Obat	78 (64)		41 (66)		37 (63)		
Total	*	12,0 (6,0 - 19,0)	*	13,0 (7,0-19,0)	*	12,0 (5,0 - 18,0)	0,193
Tes ortostatik (mmHg)							
Sistolik	*	10,0 (0,0 - 20,0)	*	10,0 (0,0 - 20,0)	*	10,0 (0,0 - 15,0)	0,299
Diastolik	*	10,0 (0,0 - 10,0)	*	10,0 (0,0 - 10,0)	*	10,0 (0,0 - 10,0)	0,813
Aritmia respiratorik (denyut/menit)	*	2,0 (2,0 - 4,0)	*	2,5 (2,0 - 4,0)	*	2,0 (2,0 - 3,5)	0,185
Latihan isometrik (mmHg)							
Sistolik	*	10,0 (10,0 - 20,0)	*	10,0 (10,0 - 20,0)	*	10,0 (10,0 - 20,0)	0,533
Diastolik	*	10,0 (0,0 - 20,0)	*	10,0 (10,0 - 17,5)	*	10,0 (0,0 - 15,0)	0,239
Rasio Valsalva	*	1,2 (1,1 - 1,2)	*	1,2 (1,1 - 1,2)	*	1,2 (1,1 - 1,2)	0,060
Tes simpatis kulit							
Tangan Kanan							

Karakteristik	Total (N = 121)		Laki-laki (n = 62)		Perempuan (n = 59)		p ^a
	n (%)	Med (Q1 - Q3)	n (%)	Med (Q1 - Q3)	n (%)	Med (Q1 - Q3)	
Latensi (detik)	*	1,1 (0,6 – 1,5)	*	1,1 (0,5 – 1,4)	*	1,2 (0,6 – 1,5)	0,214
Amplitudo (mV)	*	0,4 (0,3 – 0,6)	*	0,5 (0,3 – 0,7)	*	0,4 (0,3 – 0,6)	0,240
Tangan kiri							
Latensi (detik)	*	1,2 (0,8 – 1,5)	*	1,2 (0,6 – 1,4)	*	1,3 (0,9 – 1,6)	0,009
Amplitudo (mV)	*	0,4 (0,3 – 0,6)	*	0,4 (0,2 – 0,7)	*	0,4 (0,3 – 0,6)	0,752
Kaki Kanan							
Latensi (detik)	*	1,2 (0,2 – 1,7)	*	1,1 (0,1 – 1,6)	*	1,2 (0,4 – 2,0)	0,304
Amplitudo (mV)	*	0,2 (0,1 – 0,4)	*	0,2 (0,1 – 0,4)	*	0,2 (0,1 – 0,3)	0,688
Kaki Kiri							
Latensi (detik)	*	1,3 (0,0 – 1,9)	*	1,3 (0,0 – 1,8)	*	1,3 (0,0 – 2,1)	0,431
Amplitudo (mV)	*	0,2 (0,0 – 0,4)	*	0,2 (0,0 – 0,4)	*	0,2 (0,0 – 0,4)	0,764
Stadium Hoehn and Yahr							
Stadium I	27 (22)	*	14 (23)	*	13 (22)	*	0,549
Stadium II	52 (43)	*	30 (48)	*	22 (37)	*	
Stadium III	34 (28)	*	15 (24)	*	19 (32)	*	
Stadium IV	8 (7)	*	3 (5)	*	5 (8)	*	

CATATAN : M mean, SD standar deviasi, Med median, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III, SCOPA-AUT INA Scale for Outcomes in Parkinson Disease -Autonomic versi Indonesia, GIT gastrointestinal tract, a Uji U Mann-Whitney pada variabel numerik, uji χ^2 pada variabel kategori.

Median nilai pemeriksaan SCOPA-AUT INA untuk setiap sistem fungsi otonom yang diuji berkisar antara 0 hingga 3. Di antara 62 penderita laki-laki 88% mengeluhkan adanya gangguan gastrointestinal, juga di antara 59 penderita perempuan 86% mengeluhkan adanya gangguan gastrointestinal. Nilai total SCOPA-AUT INA adalah 12 (IQR 6-19).

Pemeriksaan tes ortostatik, tampak bahwa median perbedaannya hampir sama pada tekanan darah sistolik dan diastolik yakni 10 mmHg. Hal tersebut terulang untuk perbedaan tekanan darah latihan isometrik. Variasi nilai tes simpatis kulit pada setiap ekstremitas tidak berbeda jauh untuk latensi (1,1 hingga 1,3 detik) maupun amplitudo (0,2 hingga 0,4 mV).

Penderita parkinsonisme dalam penelitian baik laki-laki maupun perempuan relatif tidak berbeda dalam hal karakteristik mereka dan pemeriksaan fungsi otonom. Mayoritas penderita (n = 86) berada pada stadium II dan III menurut *Hoehn and Yahr*. Jumlah penderita pada tiap kategori keparahan penyakit *Hoehn and Yahr* tidak terbukti memiliki perbedaan menurut jenis kelamin (p = 0,549).

Tabel 2. menunjukkan 58% sampel mengalami hipotensi ortostatik, 96% sampel mendapatkan hasil aritmia respiratorik yang abnormal, 75% sampel mendapatkan hasil latihan isometrik yang abnormal, 95% sampel memiliki rasio Valsava yang abnormal, dan 86% sampel memiliki hasil tes simpatis kulit yang abnormal.

Tabel 2. Prevalensi Disfungsi Otonom menurut Jenis Kelamin

Fungsi Otonom	Total (N = 121)	Laki-laki (n = 62)	Perempuan (n = 59)
	n (%)	n (%)	n (%)
Hipotensi ortostatik	71 (58)	40 (33)	31 (25)
Aritmia respiratorik	118 (96)	59 (48)	59 (48)
Latihan isometrik	91 (75)	46 (38)	45 (37)
Rasio Valsalva	117 (95)	58 (47)	59 (48)
Tes simpatis kulit	105 (86)	50 (41)	55 (45)

Hampir seluruh variabel pengukur fungsi otonom terdapat paling tidak satu kategori stadium *Hoehn and Yahr* yang nilai mediannya (ataupun proporsi, tergantung jenis variabel) berbeda bermakna dengan kategori-kategori lainnya. Jadi, terdapat *trend* nilai total SCOPA-AUT INA yang meningkat untuk derajat parkinsonisme yang lebih parah. Tes ortostatik menunjukkan bahwa perbedaan tekanan darah sistolik saat berbaring-berdiri cenderung meningkat terutama pada stadium *Hoehn and Yahr* lanjut. Hal sebaliknya terjadi untuk perbedaan sistolik setelah latihan isometrik. Nilai latensi cenderung naik sedangkan besar amplitudo turun di stadium *Hoehn and Yahr* lebih tinggi pada tes simpatis kulit di tangan. (Tabel 3).

Model regresi univariat menunjukkan bahwa nilai OR >1 pada karakteristik responden terdapat pada jenis kelamin, usia, lama sakit, lama terapi, penggunaan antiparkinson kombinasi, dan riwayat penyakit stroke. Seluruh

variabel SCOPA-AUT INA menunjukkan OR >1, dan yang bermakna meningkatkan odds stadium *Hoehn and Yahr* ($p < 0,005$) adalah variabel gastrointestinal, urinari, kardiologi, termoregulator, pupilomotor, dan skor total. Pemeriksaan kardiovaskular dalam penelitian ini yang memiliki OR >1 dan bermakna

secara statistik hanya terlihat pada tes ortostatik. Variabel lama terapi menunjukkan odds 1,02 (CI 1,01 – 1,03) dan nilai total SCOPA-AUT INA menunjukkan odds 1,12 (CI 1,06 – 1,18) setelah variabel-variabel lain dikontrol pada model regresi multivariat. (Tabel 4).

Tabel 3. Distribusi Fungsi Otonom menurut Derajat Keparahan Parkinsonisme *Hoehn and Yahr*

Fungsi Otonom	Stadium <i>Hoehn and Yahr</i>					<i>p</i> ^a
	Total (n = 121)	I (n = 24)	II (n = 52)	III (n = 34)	IV (n = 8)	
	Med (Q1 - Q3)	Med (Q1 - Q3)	Med (Q1 - Q3)	Med (Q1 - Q3)	Med (Q1 - Q3)	
SCOPA-AUT INA						
GIT	3,0 (2,0 – 6,0)	2,0 (0,5 - 3,0)	3,0 (2,0 – 5,2)	4,5 (3,0 – 7,0)	6,5 (5,0 – 9,0)	<0,001
Urin	3,0 (2,0 – 6,0)	2,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (2,0 – 4,2)	5,0 (3,0 – 6,0)	7,0 (6,5 – 8,0)	<0,001
Kardio	0,0 (0,0 – 2,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 2,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	3,0 (2,5 – 5,2)	0,001
Termo	1,0 (0,0 – 3,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	2,0 (0,0 – 3,0)	2,0 (0,0 – 3,0)	3,0 (1,8 – 5,2)	0,054
Pupil	1,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 1,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	2,0 (1,0 – 2,0)	0,016
Seksual	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,2)	0,551
Obat	78 (64)	15 (56)	33 (63)	22 (65)	8 (100)	0,147
Total	12,0 (6,0 – 19,0)	7,0 (4,0 – 10,0)	12,0 (6,0 – 18,0)	15,5 (12,0 – 19,0)	22,5 (20,8 – 24,2)	<0,001
Tes ortostatik (mmHg)						
Sistolik	10,0 (0,0 – 20,0)	10,0 (0,0 – 10,0)	10,0 (0,0 – 12,5)	10,0 (2,5 – 20,0)	20,0 (20,0 – 30,0)	0,004
Diastolik	10,0 (0,0 – 10,0)	0,0 (0,0 – 10,0)	5,0 (0,0 – 10,0)	10,0 (0,0 – 10,0)	10,0 (10,0 – 10,0)	0,017
Aritmia respiratorik (denyut/menit)	2,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	2,0 (2,0 – 3,0)	2,0 (1,8 – 2,2)	0,111
Latihan isometrik (mmHg)						
Sistolik	10,0 (10,0 – 20,0)	10,0 (10,0 – 20,0)	10,0 (10,0 – 20,0)	10,0 (0,0 – 10,0)	0,0 (0,0 – 10,0)	0,001
Diastolik	10,0 (0,0 – 20,0)	20,0 (10,0 – 20,0)	10,0 (0,0 – 10,0)	10,0 (0,0 – 10,0)	0,0 (0,0 – 2,5)	<0,001
Rasio Valsalva	1,2 (1,1 – 1,2)	1,2 (1,1 – 1,2)	1,2 (1,1 – 1,3)	1,2 (1,1 – 1,2)	1,1 (1,0 – 1,2)	0,034
Tes simpatis kulit						
Tangan kanan						
Latensi (detik)	1,1 (0,6 – 1,5)	1,2 (0,8 – 1,5)	1,0 (0,5 – 1,3)	1,2 (0,8 – 1,4)	1,6 (1,5 – 1,8)	0,015
Amplitudo (mV)	0,4 (0,3 – 0,6)	0,6 (0,3 – 0,8)	0,4 (0,4 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,6)	0,3 (0,3 – 0,3)	0,013
Tangan kiri						
Latensi (detik)	1,2 (0,8 – 1,5)	1,4 (1,0 – 1,5)	1,2 (0,6 – 1,4)	1,3 (0,8 – 1,5)	1,4 (0,0 – 1,6)	0,382
Amplitudo (mV)	0,4 (0,3 – 0,6)	0,6 (0,5 – 0,8)	0,5 (0,4 – 0,7)	0,3 (0,2 - 0,5)	0,2 (0,0 – 0,2)	<0,001
Kaki kanan						
Latensi (detik)	1,2 (0,2 – 1,7)	1,6 (0,9 – 1,8)	1,2 (0,4 – 1,7)	0,9 (0,0 – 1,7)	0,0 (0,0 – 0,6)	0,103
Amplitudo (mV)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,5)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,2 (0,0 - 0,3)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,001
Kaki kiri						
Latensi (detik)	1,3 (0,0 – 1,9)	1,7 (0,1 – 2,0)	1,6 (0,1 – 1,9)	0,8 (0,0 – 1,9)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,014
Amplitudo (mV)	0,2 (0,0 – 0,4)	0,3 (0,2 – 0,4)	0,3 (0,1 – 0,5)	0,2 (0,0 - 0,3)	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001

CATATAN: Q₁ kuartil I, Q₃ kuartil III, SCOPA-AUT INA *Scale for Outcomes in Parkinson Disease – Autonomic* versi Indonesia, GIT *gastrointestinal tract*, ^a Uji Kruskal-Wallis pada variabel numerik, uji ² variabel kategori.

Tabel 4. Model Proporsional Odd Tingkat Keparahan Parkinsonisme

Variabel	Odds Stadium <i>Hoehn and Yahr</i> Lebih Parah			
	Model Univariabel		Model Multivariabel	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Jenis kelamin	1,40 (0,72 - 2,71)	0,316	*	
Usia	1,06 (1,01 - 1,11)	0,019	*	
Lama sakit	1,02 (1,01 - 1,03)	< 0,001	*	
Lama terapi	1,03 (1,01 - 1,04)	< 0,001	1,02 (1,01 - 1,03)	0,004
Terapi antiparkinson				
Levodopa	0,45 (0,14 - 1,45)	0,180	*	
Agonis dopamin	0,29 (0,12 - 0,71)	0,007	*	

Variabel	Odds Stadium Hoehn and Yahr Lebih Parah			
	Model Univariabel		Model Multivariabel	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Kombinasi Riwayat penyakit dahulu	3,61 (1,64 - 7,98)	0,001	*	
Hipertensi	0,34 (0,16 - 0,69)	0,003	0,42 (0,19 - 0,93)	0,033
Stroke	1,65 (0,47 - 5,84)	0,436	*	*
SCOPA-AUT INA				
GIT	1,28 (1,13 - 1,45)	< 0,001	*	
Urin	1,50 (1,28 - 1,75)	< 0,001	*	
Kardio	1,27 (1,07 - 1,50)	0,006	*	
Termo	1,26 (1,05 - 1,50)	0,013	*	
Pupil	1,67 (1,16 - 2,41)	0,006	*	
Seksual	1,03 (0,81 - 1,30)	0,807	*	
Obat	1,75 (0,88 - 3,49)	0,109	*	
Total	1,14 (1,08 - 1,20)	< 0,001	1,12 (1,06 - 1,18)	< 0,001
Tes ortostatik (mmHg)				
Sistolik	1,06 (1,02 - 1,10)	0,002	*	
Diastolik	1,05 (1,00 - 1,10)	0,046	*	
Aritmia respiratorik (denyut/menit)	0,76 (0,62 - 0,93)	0,008	*	
Latihan isometrik (mmHg)				
Sistolik	0,93 (0,90 - 0,97)	< 0,001	*	
Diastolik	0,90 (0,86 - 0,94)	< 0,001	0,91 (0,86 - 0,95)	< 0,001
Rasio Valsalva	0,02 (0,00 - 0,45)	0,016	0,03 (0,00 - 1,24)	0,065
Tes simpatis kulit				
Tangan kanan				
Latensi (detik)	1,10 (0,70 - 1,72)	0,686	*	
Amplitudo (mV)	0,16 (0,05 - 0,54)	0,003	*	
Tangan kiri				
Latensi (detik)	0,85 (0,52 - 1,39)	0,513	*	
Amplitudo (mV)	0,10 (0,03 - 0,32)	< 0,001	*	
Kaki kanan				
Latensi (detik)	0,71 (0,49 - 1,02)	0,064	*	
Amplitudo (mV)	0,14 (0,03 - 0,53)	0,004	0,24 (0,06 - 1,03)	0,055
Kaki kiri				
Latensi (detik)	0,77 (0,56 - 1,06)	0,106	0,74 (0,52 - 1,05)	0,093
Amplitudo (mV)	0,24 (0,09 - 0,66)	0,006	*	

Catatan: OR odds rasio, CI confidence interval, SCOPA-AUT INA Scale for Outcomes in Parkinson Disease – Autonomic versi Indonesia, GIT gastrointestinal tract.

Diskusi

Proporsi laki-laki dan perempuan dalam penelitian ini relatif seimbang. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian Ezhumalai, *et al*⁹ dan Malek, *et al*² yang mendapatkan penderita parkinsonisme mayoritas adalah laki-laki (65,2%). Rerata usia subyek penelitian ini adalah 65 tahun dengan variasi ± 7 tahun baik laki-laki maupun perempuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan epidemiologi penyakit parkinson dimana puncaknya terjadi pada dekade keenam dan risiko untuk menderita penyakit ini sama besar antara laki-laki dengan perempuan.

Berdasarkan klasifikasi *Hoehn and Yahr*, mayoritas subyek berada pada stadium II (43%) dan III (28%) dengan jumlah penderita pada tiap kategori keparahan penyakit *Hoehn and Yahr* tidak terbukti memiliki perbedaan menurut jenis kelamin (p=0,549). Hal ini berbeda dengan penelitian Ezhumalai, *et al*⁹ yang mendapatkan mayoritas penderita berada pada stadium I (37%) dan II (31%)

baik pada laki-laki maupun perempuan. Penelitian kami tidak mendapatkan subyek yang berada dalam stadium V karena hanya mengambil sampel pada poliklinik rawat jalan.

Setengah dari subyek penelitian telah menjalani terapi parkinsonisme selama 2 tahun dengan mayoritas menggunakan kombinasi levodopa dan agonis dopamin (72%), diikuti monoterapi agonis dopamin (18%), serta monoterapi levodopa (10%). Hal ini berbeda dengan studi Malek, *et al*² yang mendapatkan mayoritas pasien menggunakan levodopa tunggal (61,1%), dopamin agonis tunggal (34,2%), dan MAOB-I tunggal (27,3%). Agonis dopamin memiliki komplikasi motorik yang lebih kecil daripada levodopa, namun memiliki komplikasi non-motorik lebih besar termasuk halusinasi, somnolen, dan hipotensi ortostatik.¹ Penggunaan kombinasi obat pada penelitian ini lebih dominan karena sebagian besar sampel juga berusia > 60 tahun (76%).

Nilai total SCOPA-AUT INA penderita parkinsonisme pada penelitian ini adalah 12

(Tabel 3). Skor ini sesuai dengan studi oleh Bostantjopoulou S, *et al*¹⁰ yaitu 11,9, namun lebih rendah dibandingkan dengan studi oleh Verban, *et al*¹¹ dan Carod, *et al*¹² (skor 18-23). Hal ini dikarenakan tidak adanya penderita dengan stadium sangat lanjut pada penelitian ini.

Gejala otonom yang banyak dikeluhkan pada penelitian ini adalah domain gastrointestinal dan urinari. Hal ini juga terjadi pada semua studi yang mengevaluasi gejala otonom pada parkinsonisme berupa disfagia, sialorea, konstipasi, inkontinensia, retensi, atau urgensi urin.^{11,13} Gejala pada domain lain lebih jarang dikeluhkan oleh penderita karena sering dianggap sebagai hal yang wajar terjadi seiring dengan bertambahnya usia dan tidak vital mengganggu aktivitas sehari-hari. Walaupun telah diketahui bahwa denervasi kardiak merupakan tanda awal penyakit, namun gejala kardiovaskular sangat jarang dilaporkan oleh penderita. Adanya diskrepansi ini mungkin disebabkan subyek menyangkal dalam menjawab pertanyaan kuesioner atau tidak mengetahui/ menyadari gangguan kardiovaskular yang terjadi.

Penelitian ini menunjukkan 58% penderita mengalami hipotensi ortostatik (Tabel 2). Hal ini persis dengan penelitian Senard, *et al*.¹⁴ Hipotensi ortostatik dapat menjadi petanda kunci dari disfungsi otonom. Hipotensi ortostatik sering muncul pada parkinsonisme karena disfungsi neurogenik, merefleksikan denervasi kardiak dan ekstrakardiak simpatis noradrenergik dan kegagalan barorefleksi.¹⁵

Sejalan dengan skema Braak dalam hal patogenesis sekuens sinukleopati,^{16,17} parkinsonisme terjadi dengan keterlibatan awal dari lokus soruleus, nukleus raphe, dan hipotalamus bersamaan dengan deposisi α -sinuklein pada saraf simpatis noradrenergik jantung. Beberapa kelompok dari neuron noradrenergik, kolinergik, serotonin dan oreksin mengalir ekstensif pada setiap area otak. Gangguan dari sistem ini dapat mencetuskan hipotensi ortostatik. Disfungsi ini dapat memicu terjadinya denervasi simpatis kardiak.

Respons denyut jantung terhadap manuver fisiologis yang bervariasi digunakan untuk menilai fungsi kardiovaskular parasimpatis. Beata Zakrzewzka-Pnieswska mendapatkan aritmia respiratorik pada 54% pasien.¹⁸ Manuver Valsalva dan respirasi dalam sulit dilakukan oleh orang tua. Adanya kelemahan otot-otot perioral, tanggalnya gigi, dan daya ingat yang menurun menyebabkan

hasil abnormal yang didapatkan melalui kedua pemeriksaan ini menjadi lebih tinggi.

Prevalensi latihan isometrik yang abnormal pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Jeann L, *et al*¹⁹ yang menemukan bahwa >50% penderita parkinsonisme tidak menunjukkan peningkatan tekanan darah selama latihan genggaman isometrik. Respon latihan isometrik yang abnormal menunjukkan gangguan respons dari komponen metabolik refleksi latihan tekanan (*exercise pressor reflex/ EPR*) menurut Sabino, *et al*.²⁰

Peneliti menggunakan tes simpatis kulit/*Sympathetic Skin Response* (SSR) untuk menilai aktivitas serabut simpatis kolinergik sudomotor pada penderita parkinsonisme. Variasi nilai tes simpatis kulit pada setiap ekstremitas tidak berbeda jauh untuk latensi (1,1-1,3 detik) maupun amplitudo (0,2-0,4 mV). Berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Beata Zakrzewzka-Pnieswska.¹⁸ Studi observasional oleh Jiang-Qiong Ke, *et al*²¹ pada tahun 2017 juga mendapatkan hasil tes simpatis kulit pada setiap ekstremitas yang berbeda, yaitu variasi latensi antara 1,59-2,05 detik dan amplitudo antara 0,65-1,49 mV.

Reproduksibilitas cetusan elektrik SSR adalah rendah. SSR pada ekstremitas bawah tidak dapat dicetuskan pada 50% subyek normal di atas usia 60 tahun, sedangkan pada ekstremitas atas hanya 73% dapat dicetuskan.²² Gangguan SSR pada penderita parkinsonisme terdiri dari pemanjangan latensi, penurunan amplitudo, asimetrisitas yang berhubungan dengan sisi lesi, atau hilangnya respons. Hal ini merefleksikan adanya gangguan pada regulasi sentral dari lingkaran refleksi hingga ke neuron postganglionik. Gangguan SSR meningkat sesuai dengan durasi penyakit dan deteriorasi fungsional pada parkinsonisme.²¹

Latensi dan amplitudo pada pemeriksaan SSR berkorelasi linier dengan temperatur kulit. Latensi akan memanjang dan amplitudo menurun pada temperatur kulit yang rendah. Penggunaan obat antikolinergik pada penelitian ini tidak dapat dihindarkan karena pasien akan mengalami fase *off* (terutama gejala tremor) sehingga akan menyulitkan pemeriksaan. Terkadang pemeriksaan SSR selama penelitian ini juga terganggu oleh pengeras suara yang berasal dari apotek (poli EMG terletak bersebelahan dengan apotek) dan subyek tidak rileks.

Usia lebih tua dan masa sakit lebih lama pada penelitian ini cenderung berhubungan dengan stadium *Hoehn and Yahr* lebih lanjut dengan masa sakit lebih bermakna. Pengaruh usia terhadap gejala otonom dan stadium *Hoehn and Yahr* masih kontroversial.¹¹ Diduga terdapat

interaksi biologik antara proses penyakit primer dan proses penuaan yang melibatkan struktur non-dopaminergik seperti lokus soruleus, nukleus pedunkulopontin dan nukleus basalis Ropper, *et al*⁶ menemukan bahwa pada parkinsonisme neuron berpigmen berkurang 30% dibandingkan dengan subyek kontrol.

Penelitian ini menunjukkan bila terapi antiparkinson yang digunakan merupakan kombinasi beberapa jenis obat, kemungkinan penderita berada pada kategori stadium *Hoehn and Yahr* yang lebih parah meningkat hampir 4 (95% CI 1,64-7,98) kali lipat dibandingkan yang non-kombinasi. Tampaknya gejala motorik pada sampel penelitian ini belum dapat teratasi dengan satu macam obat dalam waktu singkat walaupun stadium keparahan masih dalam derajat ringan-sedang (stadium II dan III). Ketidapatuhan minum obat (*compliance*) dan respon obat yang berbeda dari masing-masing individu dapat menjadi penyebabnya. Seperti halnya penyakit degeneratif kronis lain, penatalaksanaan penyakit parkinsonisme ini sangat bergantung terutama pada obat antiparkinson oral dan digunakan seumur hidup.

Peran pengobatan antiparkinson dalam memicu atau memperberat gejala otonom (terutama hipotensi ortostatik) masih kontroversial. Goldstein, *et al* melaporkan levodopa bervariasi dalam menghilangkan respons denyut jantung dan meningkatkan penurunan tekanan darah saat berdiri. Penggunaan levodopa secara kronik belum menunjukkan perubahan mekanisme refleksi simpatis dalam mengontrol aliran darah ketika dinilai dengan teknik 133-Xenon *washout*, juga pengaruhnya terhadap *myocardial 6-[18F]; fluorodopamine derived radioactivity* yang merefleksikan fungsi saraf terminal simpatis.³

Odds yang lebih kecil terjadi bila penderita memiliki riwayat hipertensi ($p = 0,003$) pada penelitian ini. Hal ini bertentangan dengan studi meta-analisis oleh Liyan Hou, *et al*.²³ Liyan menemukan bahwa riwayat hipertensi dapat menjadi faktor risiko diagnosis parkinsonisme. Subgrup analisis lain menemukan bahwa hipertensi meningkatkan risiko parkinsonisme terutama pada etnis Asia dibandingkan Kaukasia. Zhang dan Roman²⁴ justru menemukan prevalensi ini lebih rendah di Cina, Jepang, Afrika dan lebih tinggi pada negara-negara Barat. Hal ini menggambarkan adanya pengaruh genetik yang berbeda sebagai penyebab terjadinya hipertensi pada

parkinsonisme. Oleh karena terdapat neurodegenerasi pada substansia nigra penderita parkinsonisme, hipertensi dispekulasi terjadi karena adanya penurunan aliran darah serebral yang rendah, sehingga mengurangi asupan oksigen ke substansia nigra yang sensitif terhadap terjadinya iskemia. Respon inflamasi yang terjadi pada hipertensi dapat berkontribusi menyebabkan neuroinflamasi dan berhubungan dengan kerusakan neuron dopaminergik di substansia nigra, sehingga menyebabkan defisit motorik.²⁵

Nilai total SCOPA-AUT INA pada penelitian ini menjadi signifikan lebih tinggi seiring dengan durasi dan derajat keparahan penyakit (stadium *Hoehn and Yahr*) yang meningkat ($p < 0,001$), begitu juga dengan perbedaan tekanan darah pada tes ortostatik, tekanan diastolik pasca latihan isometrik, rasio Valsalva, dan hasil tes simpatis kulit (Tabel 3). Gejala disotonom muncul di semua stadium penyakit bahkan pada stadium I. Kim, *et al*²⁶ menemukan bahwa fungsi kardiovagal merupakan domain yang paling berpengaruh terhadap progresivitas penyakit.

Model regresi pada tabel 4 menunjukkan odds untuk SCOPA-AUT INA semuanya di atas satu dengan interval yang tidak mencakup nilai satu pada semua komponen, kecuali untuk domain seksual dan obat. Ini berarti bahwa setiap kenaikan nilai SCOPA-AUT INA cenderung meningkatkan odds stadium *Hoehn and Yahr* yang lebih parah. Kecenderungan odds parkinsonisme yang lebih parah juga terlihat pada peningkatan perbedaan tekanan darah tes ortostatik. Kuantitas OR yang ditunjukkan memang tidaklah besar karena perhitungan hasil untuk beda tekanan darah adalah berdasarkan selisih 1 mmHg; nilainya akan jauh lebih besar untuk selisih yang bermakna secara klinik (10 mmHg ataupun lebih).

Model multivariat pada tabel 4 juga menunjukkan bahwa hanya nilai total SCOPA-AUT INA dan beda diastolik latihan isometrik yang memiliki hubungan bermakna dengan odds stadium *Hoehn and Yahr* lebih parah setelah variabel-variabel lain dikontrol. Selain variabel-variabel fungsi otonom, lama terapi dan riwayat hipertensi juga memiliki hubungan bermakna dengan stadium *Hoehn and Yahr* bahkan setelah variasi variabel-variabel lain disesuaikan.

Oleh karena kompleksnya sistem otonom, peneliti menyetujui bahwa tidak ada satu tes saja yang dapat merefleksikan fungsi otonom dengan tepat. Beberapa hasil tes yang abnormal diperlukan untuk dapat mendiagnosis adanya kegagalan otonom.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, seperti obat antihipertensi dan antiparkinson tidak dihentikan sebelum prosedur

demis pertimbangan etikal. Obat-obat ini dapat menekan manifestasi munculnya gangguan otonom secara obyektif, walaupun hanya kecil. Penelitian ini tidak merinci secara spesifik penggunaan jenis, dosis dan lama pemakaian obat antiparkinson maupun obat lain untuk mengatasi komorbiditas penyakit penderita, yang mungkin dapat berpengaruh terhadap munculnya gejala otonom. Penelitian ini tidak melibatkan subyek kontrol atau subyek penderita parkinsonisme yang belum mendapat pengobatan sehingga tidak dapat menilai onset gejala non-motorik (disfungsi otonom) pada fase premotor. Sampel penelitian ini sedikit di bawah perhitungan awal (121 vs 145) berhubung restriksi waktu penelitian. Namun ditemukannya hubungan bermakna antara disfungsi otonom dengan derajat keparahan parkinsonisme merupakan bukti empiris meyakinkan bahwa besar sampel yang dimiliki cukup untuk mencapai tujuan penelitian.

Kesimpulan

Disfungsi otonom berhubungan dengan derajat keparahan parkinsonisme. Secara statistik, usia lebih tua, masa sakit lebih lama, periode terapi yang lebih panjang, penggunaan kombinasi obat antiparkinson, nilai total SCOPA-AUT INA yang semakin besar dan perbedaan tekanan darah tes ortostatik yang semakin besar menunjukkan penderita memiliki kecenderungan lebih besar dan bermakna berada pada derajat keparahan parkinsonisme yang lebih tinggi.

Saran

Skrining disfungsi otonom sebaiknya dilakukan pada semua penderita penyakit ekstrapiramidal menggunakan kuesioner otonom terstandarisasi (SCOPA-AUT INA) dan pemeriksaan hipotensi ortostatik secara aktif. Berbagai pemeriksaan otonom sangat dipengaruhi oleh faktor eksternal, sehingga pemeriksaan harus dilakukan dengan kondisi yang standar. Penelitian lebih lanjut dengan sampel besar, prospektif, bila perlu menggunakan subyek kontrol atau penderita parkinsonisme yang belum mendapat pengobatan, perlu dilakukan untuk mendapatkan informasi dalam perkembangan disfungsi otonom penderita parkinsonisme.

Daftar Pustaka

1. PERDOSSI KSMD. Buku panduan tatalaksana penyakit parkinson dan gangguan gerak lainnya. 1 ed. 2013.

2. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, et al. Autonomic dysfunction in early parkinson's disease: results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract*. Juli 2017;4(4):509–16.
3. Goldstein DS. Dysautonomia in parkinson disease. Dalam: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. hlm. 805–26.
4. Sitorus B, Dewati E, Herqutanto. Uji validitas dan reabilitas Scales for Outcome in Parkinson Disease (SCOPA-AUT) untuk menilai gangguan fungsi otonom pada penyakit Parkinson. *Neurona (Majalah Kedokteran Neuro Sains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia)*. 2011 Jan 1;28(2).
5. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of medical science: AMS*. 2010 Mar 1;6(1):11.
6. Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Disorders of autonomic nervous system, respiration, and swallowing. Dalam: Adams and Victor's Principles of Neurology. 10 ed. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014. hlm. 530–60.
7. Novak P. Quantitative Autonomic Testing. *J Vis Exp*. 19 Juli 2011;(53).
8. Kimura J. Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle principle and practice. Dalam: Principles and variation of nerve conduction studies. 2001. hlm. 91–117, 439–59, 652.
9. Ezhumalai A. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease patients. *Int J Res Med Sci*. Juli 2017;5(7):2895–904.
10. Bostanjopoulou S, Katsarou Z, Danglis I, Karakasis H, Milioni D, Falup-Pecurariu C. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson disease: Properties of the SCOPA-AUT scale. *Hippokratia*. Oktober 2016;20(2):115–20.
11. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4):333–41.
12. Carod Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Kummer W, Martinez Martin P. Psychometric properties of the SCOPA AUT Brazilian Portuguese version. *Movement Disorders*. 2010 Jan 30;25(2):205–12.
13. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA AUT. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2004 Nov;19(11):1306–12.
14. Senard JM, Brefel-Courbon C, Rascol O, Montastruc JL. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: pathophysiology and management. *Drugs Aging*. 2001;18(7):495–505.
15. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of disease*. 2012 Jun 1;46(3):572–80.
16. Gelpi E, Navarro Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, et al. Multiple organ involvement by alpha synuclein pathology in Lewy body disorders. *Movement Disorders*. 2014 Jul;29(8):1010–8.
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003 Mar 1;24(2):197–211.
18. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease?. *Parkinsonism & related disorders*. 2003 Jan 1;9(3):179–83.
19. Jean L, Sabino-Carvalho, Milena S, Andre L. Circulatory responses at the onset of handgrip exercise

- in patients with Parkinson disease. *Exp Physiol.* Maret 2019;104(6).
20. Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. *Journal of neurophysiology.* 2018 Jun 27;120(4):1516-24.
 21. Ke JQ, Shao SM, Zheng YY, Fu FW, Zheng GQ, Liu CF. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine.* 2017 May;96(18).
 22. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* Amsterdam: Elsevier. 1999:277-82.
 23. Hou L, Li Q, Jiang L, Qiu H, Geng C, Hong JS, Li H, Wang Q. Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: a meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in neurology.* 2018 Mar 19;9:162.
 24. Zhang ZX, Román GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology.* 1993;12(4):195-208.
 25. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman RA, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet Neurology.* 2009 Feb 1;8(2):165-74.
 26. Kim JB, Kim BJ, Koh SB, Park KW. Autonomic dysfunction according to disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2014 Mar 1;20(3):303-7.

