

**HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN STADIUM PENYAKIT
PARKINSON BERDASARKAN KRITERIA HOEHN & YAHR
(Studi pada Pasien Parkinson RSUD Margono Soekarjo
Purwokerto)**

**ASSOCIATION OF HYPERTENSION WITH PARKINSON'S
DISEASE BASED ON HOEHN & YAHR STAGE CRITERIA
(Study on Parkinson's Patients at RSUD Margono Soekarjo,
Purwokerto)**

Adzra Alifiah*¹, Prasetyo Tri Kuncoro², Tendi Novara²

*¹Mahasiswa Program Studi S1, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal
Soedirman*

Jl. Dr. Gumberg No. 1, Mersi, Purwokerto Timur

*²Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal
Soedirman*

Jl. Dr. Gumberg No. 1, Mersi, Purwokerto Timur

*³Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas
Jenderal Soedirman*

Jl. Dr. Gumberg No. 1, Mersi, Purwokerto Timur

ABSTRAK

Salah satu faktor risiko dari penyakit Parkinson adalah hipertensi, namun apakah hipertensi berhubungan dengan progresivitas penyakit Parkinson masih belum jelas. Kriteria Hoehn & Yahr merupakan salah satu kriteria yang dapat digunakan untuk menggolongkan progresivitas penyakit Parkinson menjadi 5 stadium. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara hipertensi dengan stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr pada pasien Parkinson RSUD Margono Soekarjo Purwokerto. Metode penelitian ini menggunakan design *cross-sectional* dengan sampel penelitian sebanyak 48 pasien di poli saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto. Variabel hipertensi diukur pada saat pasien datang ke poli saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto untuk kontrol penyakit Parkinson dan variabel stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr dinilai dengan pengamatan peneliti. Data penelitian dilakukan analisis menggunakan uji *Somers'd*. Hasil analisis bivariat antara hipertensi dengan stadium Hoehn & Yahr menunjukkan nilai $p = 0,517$ dan $r = -0,084$. Artinya tidak terdapat korelasi yang bermakna antara hipertensi dengan stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah dan arah korelasi negative. Hal tersebut berarti semakin tinggi stadium hipertensi maka semakin rendah stadium Hoehn & Yahr. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara hipertensi dengan stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr.

Kata kunci: Hipertensi, Penyakit Parkinson, Stadium Hipertensi, Stadium Hoehn & Yahr

ABSTRACT

One of the risk factors for Parkinson's disease is hypertension, but whether hypertension is related to the progression of Parkinson's disease is unclear. Hoehn & Yahr criteria is one of the criteria that can be used to classify the progression of Parkinson's disease into 5 stages. The purpose of this study was to determine whether there was a correlation between hypertension and Parkinson's disease stage based on Hoehn & Yahr criteria in patients with Parkinson's disease at RSUD Margono Soekarjo, Purwokerto. This study used a cross-sectional design with a sample of 48 patients at the neurology department of RSUD Margono Soekarjo, Purwokerto. Hypertension variable was measured when the patient came to the neurology department of RSUD Margono Soekarjo, Purwokerto for the control of Parkinson's disease and the stage of Parkinson's disease variable based on Hoehn & Yahr criteria was assessed by the researcher's observations. The research data was analyzed using the Somers'd test. The results of bivariate analysis between hypertension and Hoehn & Yahr stage showed $p = 0.517$ and $r = -0.084$. This means that there is no significant correlation between hypertension and the stage of Parkinson's disease based on the Hoehn & Yahr criteria with a very weak correlation strength and a negative correlation direction, it means that the higher the hypertension stage, the lower the Hoehn & Yahr stage. The conclusion of this study are there is no significant correlation between hypertension and the stage of Parkinson's disease based on Hoehn & Yahr criteria.

Keywords: Hypertension, Parkinson's Disease, Hypertension Stage, Hoehn & Yahr Stage.

Penulis korespondensi:

Adzra Alifiah,
Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Gumbung No. 1, Mersi, Purwokerto Timur
Email: adzra.alifiah@mhs.unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson atau *Parkinson disease* disebabkan karena hilangnya neuron penghasil dopamin secara progresif pada substansia nigra *pars compacta* yang kemudian akan menimbulkan gejala-gejala klinis yang berbeda pada sesuai tingkat keparahannya. Tanda dan gejala klinis penyakit Parkinson yang utama terdiri dari tremor, rigiditas, akinesia, dan defek pada postur serta refleks (Marcus *et al.*, 2014). Tahun 2016 Indonesia memiliki prevalensi penyakit Parkinson sebanyak 146.236 kasus dengan angka kematian mencapai 3.490 jiwa (Ray Dorsey, 2018).

Etiologi hilangnya dopamine pada Parkinson merupakan gabungan antara faktor genetik dan faktor lingkungan (Chen *et al.*, 2019). Faktor lain yang dapat mempengaruhi penyakit Parkinson adalah tekanan darah (*blood pressure*) (Asahina *et al.*, 2013 dalam Hou *et al.*, 2018). Adanya gangguan fungsi otonom yang merupakan gejala non-motorik pada penyakit Parkinson dapat terjadi karena adanya keterlibatan sistem saraf pusat dan sistem saraf otonom postganglion perifer (Sveinbjornsdottir, 2016). Disfungsi otonom pada penyakit Parkinson dapat mengakibatkan abnormalitas tekanan (Asahina *et al.*, 2013 dalam Hou *et al.*, 2018). Pola abnormalitas tekanan darah ini dapat terjadi secara bersamaan pada satu pasien yang jika tidak terdeteksi sejak awal maka pasien tidak mendapatkan perawatan yang tidak adekuat (Duncan *et al.*, 2014 dalam Katsi *et al.*, 2020) dan mengakibatkan adanya hipotensi ortostatik neurogenik atau hipertensi supine (Elbaz *et al.*, 2016). Kriteria Hoehn & Yahr merupakan kriteria penggolongan keparahan penyakit Parkinson berdasarkan gejala klinis motorik yang paling banyak digunakan dan diterima di seluruh dunia (Hoehn & Yahr, 1967 dalam Gao

et al., 2018).

Hipertensi merupakan kondisi tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (Anggraini *et al.*, 2017) yang diukur dalam dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan tenang (Yulanda & Lisiswanti, 2017). Klasifikasi hipertensi yang umumnya digunakan berasal dari *Joint National Committee* (JNC). JNC VIII merupakan pedoman paling baru yang dikeluarkan JNC untuk mencegah, diagnosis, dan penatalaksanaan hipertensi.

Menimbang tinggi nya prevalensi hipertensi dan penyakit kardiovaskular pada pasien usia lanjut, hal ini dapat dikaitkan sebagai komorbid dari penyakit Parkinson (Tulbă *et al.*, 2021). Banyak studi mengenai hubungan antara hipertensi dengan penyakit Parkinson yang memiliki hasil yang berbeda. Penelitian studi kasus kontrol terbaru yang dilakukan Ng *et al.* (2021) menyatakan bahwa hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan penyakit Parkinson. Namun hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sääksjärvi *et al.* (2015) dan Belvisi *et al.* (2020).

Kesenjangan beberapa hasil penelitian dan belum adanya penelitian tentang kedua variabel yaitu stadium hipertensi JNC VIII dan stadium Hoehn & Yahr yang dilakukan pada populasi pasien poli saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto merupakan alasan peneliti tertarik melakukan penelitian.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Oktober dan November 2021. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan sampel penelitian sebanyak 48 pasien poli saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto. Variabel stadium hipertensi dinilai menggunakan klasifikasi JNC VIII dan variabel penyakit Parkinson dinilai menggunakan kriteria Hoehn & Yahr. Pengambilan data dilakukan dengan cara wawancara dan observasi langsung kepada subjek penelitian

Jalannya Penelitian

Pasien penyakit Parkinson di poli saraf yang sudah setuju dan menandatangani informed consent akan diperiksa tekanan darahnya untuk mendapatkan data primer. Lalu akan dilakukan wawancara mengenai riwayat hipertensi dan pemakaian Obat Antihipertensi serta observasi mengenai stadium penyakit Parkinson yang diderita. Observasi stadium penyakit Parkinson yang sudah diperkirakan peneliti selanjutnya akan dikonfirmasi kepada dokter spesialis saraf yang sedang bertugas. Data mengenai hipertensi dan stadium penyakit Parkinson yang diperoleh akan dimasukan klasifikasi dan dianalisis oleh peneliti dengan menggunakan program SPSS.

Analisis Data

Data penelitian dilakukan analisis secara univariat dan bivariat. Pada analisis univariat, data numerik disajikan dalam bentuk mean, median, dan min-max. sedangkan untuk data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan presentase. Pada analisis bivariat, uji hipotesis menggunakan analisis korelatif yaitu *Somers'd*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pada penelitian ini didapatkan pasien poli saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 48 subjek. Analisis univariat dilakukan pada usia dan jenis kelamin subjek bertujuan untuk memperoleh serta menjelaskan karakteristik deskriptif pada subjek. Analisis bivariat mengenai hubungan hipertensi dengan kriteria Hoehn & Yahr bertujuan untuk mengetahui kekuatan korelasi kedua variabel tersebut serta mengetahui apakah hubungan kedua variabel tersebut signifikan secara statistik atau tidak.

1. Analisis Univariat: Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek berdasarkan usia di poli saraf RSUD

Margono Soekarjo Purwokerto

Variabel (n = 48)	Mean	Minimal - Maksimal
Usia (Tahun)	65,56	49 – 82

Tabel 2. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin di poli saraf

RSUD Margono Soekarjo Purwokerto

Variabel (n = 34)	Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	27	56,25
	Perempuan	21	43,75
Total		48	100

2. Analisis Univariat: Data Variabel Penelitian

Tabel 3. Hasil Analisis Univariat Tekanan Darah

Variabel (n = 48)	Mean	Median	SD	Minimal- Maksimal
Tekanan Sistol	149,83	146	17,210	120 – 190
Tekanan Diastol	82,17	80	11,046	60 – 109

Tabel 4. Frekuensi dan Presentase Masing-Masing Stadium Hipertensi berdasarkan JNC VIII

No.	Stadium Hipertensi	Frekuensi	Presentase (%)
1.	Pre-Hipertensi	11	22,9
2.	Hipertensi 1	17	35,4

3.	Hipertensi 2	20	41,7
	Total	48	100

Tabel 5. Frekuensi dan Presentase Masing-Masing Stadium Hoehn & Yahr

No.	Stadium Hoehn & Yahr	Frekuensi	Presentase (%)	Mean
1.	Stadium 1	18	37,5	2,04
2.	Stadium 2	18	37,5	
3.	Stadium 3	7	14,6	
4.	Stadium 4	2	4,2	
5.	Stadium 5	3	6,3	
	Total	48	100	

3. Analisis Bivariat: Uji *Somers' d*.

Tabel 6. Hasil analisis korelasi hipertensi dengan stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr

Variabel	r	p-value
Stadium Hipertensi	-0,084	0,517
Stadium Hoehn & Yahr		

PEMBAHASAN

Rata-rata usia pasien penyakit Parkinson pada penelitian ini adalah 65,56 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan et al. (2021), yang menyatakan bahwa penyakit Parkinson lebih umum terjadi pada umur lebih dari 50 tahun. Usia lanjut pada penyakit Parkinson berhubungan dengan perubahan fungsi fisiologis, berkurangnya mekanisme kompensasi dan berkurangnya cadangan zat-zat dalam tubuh sehingga dapat mempercepat progresifitas dan menimbulkan eksaserbasi gejala klinis penyakit Parkinson pada usia lanjut (Kim et al., 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa stadium Hoehn & Yahr yang terbanyak adalah stadium 1 dan 2 dengan masing-masing memiliki frekuensi 18 subjek dan memiliki presentase sebanyak 37,5%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh El-Tallawy et al. (2013) bahwa lebih dari setengah (55%) sampel subjek Parkinson memiliki derajat penyakit Hoehn & Yahr stadium 1 atau 2 dan lebih dari 5% sampel diklasifikasikan menjadi Hoehn & Yahr stadium 3 – 5. Larasanti et al. (2020) menyebutkan dalam penelitiannya bahwa banyaknya pasien penyakit Parkinson pada stadium Hoehn & Yahr 2 berhubungan dengan

awitan penyakit Parkinson 1-5 tahun.

Pada penelitian ini dan beberapa penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan subjek perempuan. Hasil ini selaras dengan penelitian Hirsch et al. (2016), menyatakan bahwa pria memiliki insiden penyakit Parkinson yang jauh cukup tinggi (58,22 kejadian per 100.000 orang/tahun) dibandingkan wanita (30,32 kejadian per 100.000 orang/tahun) pada rentang usia 60 – 69 tahun dan 70 – 79 tahun. Dengan jumlah sampel terbanyak pada penelitian ini adalah stadium 1 dan 2, yang memiliki presentase jenis kelamin perempuan 33,3% dan laki-laki 66,7% pada stadium 1, sedangkan presentase perempuan 44,4% dan laki-laki 55,6% pada stadium 2. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Wu et al. (2016) yang memiliki presentase perempuan 42,9% dan laki-laki 57,1% pada stadium 1 dan 2 berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr.

Masih terdapat kontroversi pada beberapa hasil penelitian yang menghubungkan penyakit Parkinson dengan jenis kelamin terutama pada hubungan antara hormon reproduksi dengan penyakit Parkinson itu sendiri. Dalam penelitian Cerri et al. (2019) menyebutkan bahwa perempuan memiliki kelebihan dari aktivitas hormon estradiol, yang dapat berperan sebagai agen neuroprotektif sehingga perempuan yang belum menopause memiliki insiden terkena penyakit Parkinson lebih rendah daripada laki-laki. Penelitian yang dilakukan oleh Greene et al. (2014) dan Liu et al. (2014) memiliki hasil yang bertolak belakang dengan penelitian yang mendukung adanya hubungan antara hormon reproduksi dengan penyakit Parkinson. Dalam penelitian Greene et al. (2014) menyatakan bahwa kurang nya bukti untuk mendukung hubungan antara periode usia fertil, usia saat menopause atau terapi hormon post-menopause dengan penyakit Parkinson. Sedangkan pada Liu et al. (2014) menegaskan dalam penelitiannya bahwa risiko penyakit Parkinson tidak berhubungan secara signifikan dengan faktor reproduksi perempuan, yang termasuk didalamnya adalah usia saat menarche, usia saat melahirkan anak pertama, paritas, dan usia saat menopause. Dalam artikel manuskrip yang ditulis oleh Marras & Saunders-Pullman (2014), perbedaan temuan antar penelitian dapat dipengaruhi kemungkinan perbedaan efek pada hormon terapi tergantung pada kapan hormon terapi itu diberikan, jenis dari menopause yang dipunya (menopause natural atau operasi), dan stadium menopause.

Analisis bivariat antara hipertensi dengan stadium penyakit parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr menunjukkan $p > 0,05$ dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah dan arah korelasi negatif. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sääksjärvi et al. (2015) dan artikel review yang dilakukan oleh Belvisi et al. (2020). Sääksjärvi et al. (2015) menyatakan bahwa tidak adanya korelasi antara hipertensi dengan penyakit Parkinson baik sebagai faktor risiko maupun perkembangan penyakit Parkinson. Belvisi et al. (2020) menelaah artikel studi kohort pada faktor risiko dan faktor protektif untuk penyakit Parkinson dan mendapatkan hasil bahwa 11 faktor dapat mempengaruhi risiko terjadinya atau faktor protektif dari penyakit Parkinson dan hipertensi tidak termasuk dalam 11 faktor tersebut. Mereka menyebutkan bahwa dalam analisis studi kohort didapatkan hasil bahwa tidak adanya korelasi konsisten antara hipertensi dengan progresifitas penyakit Parkinson.

Hasil dalam penelitian ini tidak selaras dengan studi meta-analisis yang dilakukan oleh Hou et al. (2018) yang memiliki hasil hipertensi dapat menjadi faktor risiko terhadap stadium progresivitas motorik pada penyakit Parkinson. Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Chen et al. (2019) juga memiliki hasil yaitu pada analisis studi kohort, hipertensi dapat meningkatkan risiko penyakit Parkinson. Sedangkan pada studi kasus kontrol memiliki hasil bahwa hipertensi dapat menurunkan risiko penyakit Parkinson. Menurut artikel review yang dilakukan Katsi et al. (2020), hipertensi dapat menjadi kemungkinan faktor risiko atau perjalanan progresivitas penyakit Parkinson.

Perbedaan hasil beberapa penelitian dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti Mazza et al. (2013) jelaskan dalam penelitiannya yaitu adanya perbedaan hasil penelitian dapat dijelaskan dengan perbedaan desain studi dan/atau studi populasi dari masing-masing penelitian itu sendiri. Chen et al. (2019) menjelaskan terdapat beberapa alasan adanya perbedaan hasil pada studi kohort dan studi kasus kontrol. Penyakit Parkinson merupakan penyakit pada orang tua yang tipikal onset terjadinya pada sekitar usia 60 tahun. Pada studi kasus kontrol terutama yang mengambil data utama dari rekam medis, proporsi hipertensi pada grup kontrol lebih tinggi apabila pengambilan grup kontrol berdasarkan usia.

Hipertensi dan penyakit Parkinson merupakan penyakit dengan perjalanan yang panjang. Sangat sulit untuk menentukan kapan onset pada penyakit Parkinson maupun hipertensi pada studi kasus kontrol. Pada studi kasus kontrol juga terdapat recall bias, terutama pada studi dengan penggunaan metode kuesioner. Hal lain yang mendukung adanya perbedaan hasil penelitian yaitu pada Belvisi et al. (2020) menemukan 5 studi kohort yang meneliti hubungan hipertensi dengan Parkinson memiliki hasil yang inkonsisten. Semua studi tersebut berbeda dari jumlah partisipan, daerah dilakukannya penelitian, frekuensi dari populasi hipertensi pada populasi general daerah tersebut, dan durasi follow up pada studi kohort. Pada penyakit Parkinson dapat terjadi disfungsi otonom terutama pada sistem kardiovaskular yang dapat mengakibatkan disregulasi tekanan darah (Tulbă et al., 2021 dan Zhang & Chen, 2020). Apabila pasien Parkinson memiliki disregulasi otonom dan/atau hipertensi, dapat terjadi kesalahan dalam pengukuran tekanan darah kecuali dilakukan dengan baik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara hipertensi dengan stadium penyakit Parkinson berdasarkan kriteria Hoehn & Yahr dengan kekuatan korelasi yang didapat adalah sangat lemah dengan arah korelasi negatif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada pasien penyakit Parkinson Poli Saraf RSUD Margono Soekarjo Purwokerto dan dosen-dosen yang telah membantu serta membimbing dalam menyelenggarakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, T. D. *et al.* 2017. The Influence Of Rationality The Use Of Antihypertensive With Standart Guideline JNC 8 To Successful Therapy Hypertension In RS Panti Waluyo Surakarta. *Journal of Pharmacy*. Tersedia pada: <http://ojs.stikesnas.ac.id/index.php/jf/article/view/39> (Diakses: 27 Februari 2021).
- Asahina, M., Vichayanrat, E., Low, D.A., Iodice, V., Mathias, C.J. 2013. Autonomic dysfunction in Parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(6): 674–80.

- Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbri, G., Tinazzi, M., Berardelli, A. and Defazio, G., 2020. Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest?. *Neurobiology of disease*, 134: 104671.
- Cerri, S., Mus, L. and Blandini, F., 2019. Parkinson's disease in women and men: What's the difference?. *Journal of Parkinson's disease*, 9(3): 501-515.
- Chen, J. *et al.* 2019. Systematic Review Association between Hypertension and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Analytical Studies. *Neuroepidemiology*. 52: 181–192.
- Duncan, G.W., Khoo, T.K., Yarnall, A.J., O'Brien, J.T., Coleman, S.Y., *et al.* 2014. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*. 29: 195-202.
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., Moisan, F. 2016. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 172: 14-26.
- El-Tallawy, H.N., Farghaly, W.M., Shehata, G.A., Rageh, T.A., Hakeem, N.M.A., Abd Al Hamed, M. and Badry, R., 2013. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism in Al Kharga district, Egypt. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9: 1821.
- Gao, Y. *et al.* 2018. Changes in cortical thickness in patients with early Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages. *Frontiers in Human Neuroscience* 12.
- Greene, N., Lassen, C.F., Rugbjerg, K. dan Ritz, B., 2014. Reproductive factors and Parkinson's disease risk in Danish women. *European journal of neurology*, 21(9): 1168-e68.
- Hirsch, L. *et al.* 2016. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 46(4): 292–300.
- Hoehn, M. M., dan Yahr, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427–442.
- Hou, L. *et al.* 2018. Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in Neurology*. *Frontiers Media S.A.*, 162.
- Katsi, V., Papakostantinou, J., Solomou, E., Vlachopoulos, C., Tousoulis, D. 2020. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease-A Systematic Review. *J Cardio Cardiovasu Med* 4: 014.
- Kim, S.D., Allen, N.E., Canning, C.G. dan Fung, V.S., 2018. Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology* 159: 173-193.
- Kurniawan, Y.S., Syafrita, Y. dan Susanti, R. 2021. Factors Related to Anxiety Events in Parkinson's Patients in Dr. M Djamil Padang. *Biomedical Journal of Indonesia*, 7(2): 242-246.
- Larasanti, P., Samatra, D.P.G.P., Trisnawati, S.Y. dan Sumada, I.K., 2020.

KARAKTERISTIK KLINIS DAN DERAJAT BERAT GEJALA
MOTORIK PENYAKIT PARKINSON DI RSUP SANGLAH DAN
RSUD WANGAYA DENPASAR. *Callosum Neurology*, 3(1): 6-11.

- Liu, R., Baird, D., Park, Y., Freedman, N.D., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A. dan Chen, H., 2014. Female reproductive factors, menopausal hormone use, and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(7): 889-896.
- Marcus, E. M., Jacobson, S. dan Sabin, T. D. 2014. Integrated Neuroscience and Neurology: A Clinical Problem Solving Approach. 2nd Edition. *Oxford University Press*. hal. 376.
- Marras, C. dan Saunders-Pullman, R., 2014. The complexities of hormonal influences and risk of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 29(7): 845.
- Mazza, A., Ravenni, R., Antonini, A., Casiglia, E., Rubello, D. dan Pauletto, P., 2013. Arterial hypertension, a tricky side of Parkinson's disease: physiopathology and therapeutic features. *Neurological Sciences*, 34(5): 621-627.
- Ng, Y.F., Ng, E., Lim, E.W., Prakash, K.M., Tan, L. dan Tan, E.K., 2021. Case-control study of hypertension and Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 7(1):1-4.
- Ray Dorsey, E. *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. *The Lancet Neurology*. 17(11): 939–953.
- Sääksjärvi, K., Knekt, P., Männistö, S., Lyytinen, J. dan Heliövaara, M., 2015. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(10): 1148-1155.
- Sveinbjörnsdóttir, S. 2016. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. Blackwell Publishing Ltd. 318–324.
- Tulbă, D. *et al.* 2021. Blood pressure patterns in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*. MDPI AG, 1–12.
- Wu, G., Shen, Y.J., Huang, M.H., Xing, Z., Liu, Y. dan Chen, J., 2016. Proton MR spectroscopy for monitoring pathologic changes in the substantia nigra and globus pallidus in Parkinson disease. *American Journal of Roentgenology*, 206(2): 385-389.
- Yulanda, G. dan Lisiswanti, R. 2017. Penatalaksanaan Hipertensi Primer. *Jurnal Majority*. 6(1) Tersedia pada:
<http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1526>
(Diakses: 27 Februari 2021).
- Zhang, Z. dan Chen, S. Di. 2020. Autonomic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, Potential Diagnostic Markers, and Treatment. *Parkinson's Disease*. Hindawi Limited.