

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson (PP) adalah kelainan fungsi otak yang ditandai dengan degenerasi sel-sel saraf otak (ganglia basalis) dan hilangnya pigmentasi substansia nigra, inklusi sitoplasmik yang disebut badan Lewy dan penurunan dopamin di substansia nigra pars kompakta dan korpus striatum.(Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015)

Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif terbanyak kedua setelah Alzheimer. Secara umum, PP dapat mulai dialami oleh seseorang dengan usia 40-70 tahun, dengan rata-rata di atas usia 55 tahun & sering lebih dialami oleh laki-laki dibanding perempuan.(Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015; Sukoandari, Tunjungsari and Hutagalung, 2024) Dalam suatu meta-analisis dari 4 populasi di Amerika Utara, prevalensi terjadinya PP meningkat dari kurang dari 1% pria dan wanita berusia 45-54 tahun menjadi 4% pria dan 2% wanita berusia 85 tahun atau lebih.(Marras *et al.*, 2018) Berdasarkan analisis *Global Burden of Disease Study*, prevalensi PP di Indonesia diperkirakan sebesar 117.531 hingga 178.755 kasus pada tahun 2016, dan diperkirakan 211.296 kematian akibat PP di seluruh dunia pada tahun 2016.(Sukoandari, Tunjungsari and Hutagalung, 2024) PP memiliki insidensi yang tinggi di Asia, termasuk Indonesia. Dimana faktor genetik dan lingkungan berkontribusi terhadap risiko terjadinya PP terkhususnya peran faktor genetik dalam respon terhadap pengobatan, yang menimbulkan kebutuhan akan pendekatan farmakogenetik yang disesuaikan dengan populasi Asia untuk meningkatkan efektivitas pengobatan & memahami karakteristik spesifik turunan genetik pada kawasan Asia.(Akbar *et al.*, 2022)

Penyakit Parkinson memiliki gejala klinis utama yang disebut sebagai gejala primer, yaitu tremor, rigiditas, bradikinesia dan hilangnya refleks postural. Jika diagnosis PP didasarkan pada gejala motorik, gejala non motorik penderita PP juga umum dan penting sebagai “penentu” kualitas hidup.(Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015)

Selama lebih dari sepuluh tahun, gejala non motorik dapat muncul sebelum gejala motorik, dan klinisi seringkali tidak memperhatikannya karena penderita malu untuk membahas gangguan ini atau tidak menyadari hubungannya dengan PP sehingga sulit untuk pengobatannya.(Keus *et al.*, 2014)

Penderita PP yang mengalami gangguan neuropsikiatri seperti depresi, apatis, gangguan cemas dan psikosis sekitar 16-70%, defisit kognitif kurang lebih 20-40% dan gangguan tidur terjadi pada lebih dari sepertiga pasien PP. Selain itu, lebih dari separuh pasien PP (14-80%) mengalami gangguan otonom sekitar seperti konstipasi, hipertensi ortostatik, disfungsi saluran kemih, dan disfungsi seksual yang sangat memengaruhi kualitas

hidup.(Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015; Park *et al.*, 2019) Berdasarkan beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan adanya keterkaitan dari disfungsi otonom dengan tingkat keparahan dari PP.(Kim *et al.*, 2016)

Disfungsi otonom pada penderita PP dapat memperlihatkan beberapa gejala seperti gangguan kardiovaskular (hipotensi ortostatik, aritmia jantung), gastrointestinal (gangguan dismotilitas lambung, pencernaan, sembelit dan regurgitasi), saluran kemih (frekuensi, urgensi atau inkontinensia), seksual (impotensi atau *hypersexual drive*), dan termoregulator (keringat berlebih atau intoleransi panas atau dingin). Disfungsi otonom dapat menjadi gejala awal PP, namun jika dikaitkan dengan stadium lanjut PP lebih spesifik.(Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015)

Untuk menilai fungsi otonom pada pasien PP terdapat kuesioner yang dapat digunakan secara subjektif dengan mudah dan divalidasi dalam berbagai bahasa yaitu SCOPA-AUT (*Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic Dysfunction*). Komponen-komponen yang terdapat pada kuesioner ini yaitu gastrointestinal, saluran kemih, kardiovaskular, termoregulasi, pupilomotor serta seksual.(Bostantjopoulou *et al.*, 2016)

Berdasarkan penelitian sebelumnya gejala otonom yang paling umum muncul berdasarkan skor SCOPA-AUT adalah gangguan pada saluran kemih dan gastrointestinal. Hal ini didukung oleh (Zhou *et al.*, 2021) yang menyimpulkan skor SCOPA-AUT meningkat pada sistem gastrointestinal, saluran kemih, termoregulasi dan seksual pria seiring dengan perkembangan PP sedangkan untuk gejala otonom lain seperti fungsi kardiovaskular cenderung tidak berhubungan dengan perkembangan penyakit berdasarkan pada penilaian skor SCOPA-AUT sesuai penelitian yang dilakukan oleh (Verbaan *et al.*, 2007) meskipun denervasi jantung merupakan tanda awal dari PP ini.

Oleh karena studi sebelumnya terkait SCOPA-AUT menunjukkan hanya beberapa komponen yang paling umum muncul disfungsi otonomnya, maka diperlukan pemeriksaan yang lebih objektif dan menyeluruh untuk mengetahui disfungsi otonom yang umum terjadi pada PP. Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya disfungsi otonom, diantaranya sistem simpatis, parasimpatis & enterik.(Chen, Li and Liu, 2020) Untuk menilai terjadinya gangguan sistem-sistem ini dapat dilakukan pemeriksaan fungsi otonom secara objektif dengan menggunakan *Autonomic Function Test* yang terdiri dari *Cardiovascular Autonomic Function Test* atau sering juga disebut *Ewing Battery Test* yang terdiri dari *Head up tilt Test (HUTT)* / *Lying to Standing Test (LST)* / *Orthostatic Blood Pressure Test*, Manuver Valsalva, *Deep Breathing Test*, *Isometric Hand Grip Test* & *Cold Pressor Test (CPT)*. Oleh karena komponen termoregulasi termasuk dalam salah satu disfungsi otonom pada Penyakit Parkinson maka *Sympathetic Skin Response (SSR)* merupakan

pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menilai fungsi sudomotor kolinergik simpatis. (Ke *et al.*, 2017; Leys *et al.*, 2020)

Dikarenakan disfungsi otonom dapat memengaruhi tingkat keparahan pada PP maka penting juga untuk dinilai, salah satu parameter terbaru yang dapat digunakan dengan mudah dan cepat yaitu *Parkinson's Disease Composite Scale* (PDCS) yang mencakup komponen motorik maupun non-motorik. (Balestrino *et al.*, 2019)

Maka dari itu, hal ini menjadi dasar kami melakukan penelitian guna mengetahui hubungan antara disfungsi otonom dan severitas pada pasien dengan PP menggunakan pemeriksaan yang bersifat subjektif & objektif secara bersamaan & komprehensif. Sehingga dengan dilakukannya penelitian ini nantinya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan Penyakit Parkinson.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka masalah pokok yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara disfungsi otonom dan severitas Penyakit Parkinson ?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara disfungsi otonom dan severitas Penyakit Parkinson.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara disfungsi otonom dan severitas Penyakit Parkinson.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur parameter severitas Penyakit Parkinson melalui *Parkinson's Disease Composite Scale* (PDCS).
2. Mengukur fungsi otonom pasien Penyakit Parkinson dengan kuesioner SCOPA-AUT.
3. Mengukur fungsi otonom pasien Penyakit Parkinson dengan menggunakan *Autonom Function Test* (*Head Up Tilt Test* (HUTT) / *Lying to Standing Test* (LST) / *Orthostatic Blood Pressor Test*, Manuver Valsalva, *Deep Breathing Test*, *Isometric Hand Grip Test*, *Cold Pressor Test* & *Sympathetic Skin Response* (SSR)).
4. Menentukan korelasi antara PDCS dan SCOPA-AUT serta korelasi antara PDCS dan *Autonomic Function Test*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi dan pengetahuan di bidang neurologi dalam pemahaman tentang hubungan antara disfungsi otonom dan severitas Penyakit Parkinson.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini dapat memfasilitasi deteksi dini dari disfungsi otonom sehingga manajemen terapi dapat lebih efisien dan dapat meningkatkan kualitas hidup.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi oleh peneliti lain dalam melakukan penelitian lainnya tentang disfungsi otonom dan severitas pada Penyakit Parkinson.

1.6 Kajian dan Kerangka Teori

1.6.1 Kajian Teori

Penyakit Parkinson secara tradisional didefinisikan sebagai penyakit neurodegeneratif yang melibatkan gejala motorik. Meskipun dalam 20 tahun terakhir, gejala non-motorik juga memberikan perhatian yang besar pada PP. (Jost and Reichmann, 2019) Adapun kriteria-kriteria diagnosis pada Penyakit Parkinson, salah satunya yang sering digunakan adalah kriteria diagnosis menurut Hughes yang terdiri dari : (a) *Possible*, terdapat salah satu gejala utama yaitu tremor istirahat, rigiditas, bradikinesia & kegagalan refleks postural. (b) *Probable*, bila terdapat kombinasi dua gejala utama (termasuk kegagalan refleks postural), alternatif lain: tremor istirahat asimetris, rigiditas asimetris atau bradikinesia asimetris sudah cukup. (c) *Definite*, bila terdapat kombinasi tiga dari empat gejala atau dua gejala dengan satu gejala lain yang tidak simetris (tiga tanda kardinal), atau dua dari tiga tanda tersebut, dengan satu dari ketiga tanda pertama, asimetris. (Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015)

Penyakit Parkinson (PP) merupakan penyakit neurodegeneratif yang memiliki etiologi multifaktorial. Selain penuaan, terdapat faktor penyebab lain yang berperan, diantaranya yang pertama adalah akibat paparan toksin lingkungan seperti pestisida, polusi udara atau trikoloretena. Yang kedua adalah kontribusi genetik, mutasi pada gen SNCA yang mengkode α -synuclein diidentifikasi pada keluarga dengan prevalensi PP yang tinggi. Selain itu contoh lain yaitu varian GBA1 dimana sering terkait pada usia onset yang relatif lebih muda dikatakan juga berperan. Secara umum, hanya sebagian kecil kasus PP yang dapat dijelaskan hanya oleh genetika atau hanya oleh karena lingkungan, oleh karena sebagian besar pasien PP etiologinya

bergantung pada interaksi antara kedua faktor ini.(Bogers, Bloem and Den Heijer, 2023)

Pada PP tidak hanya terjadi kematian sel neuron namun juga mengalami perubahan, diantaranya aksonnya lebih bercabang, jarak antar neuron lebih besar sehingga terjadi gangguan sinapsis, dan terjadi peningkatan proses oksidatif. PP ditandai dengan kematian sel saraf dopaminergik & pembentukan badan Lewy, yang merupakan akumulasi protein saraf yang kaya akan α -synuclein. α -synuclein merupakan protein yang berada di dalam sistem saraf & cenderung akan menggumpal bila terjadi kesalahan dalam prosesnya. Sehingga terjadi penurunan dopamin yang signifikan pada jalur nigrostriatal akibat hilangnya neuron. (Gonçalves *et al.*, 2022)

Gangguan motorik bukan menjadi satu-satunya keluhan yang terjadi pada PP, namun dapat juga muncul gejala non-motorik, yang mana tidak hanya terjadi pada stadium lanjut namun juga dapat terjadi pada awal dari perjalanan PP. Gejala non-motorik pada PP beragam, diantaranya gangguan neuropsikiatri yang terdiri dari depresi, psikosis maupun ansietas, gangguan kognitif yang meliputi demensia maupun tanpa demensia, gangguan sensorik (nyeri & gangguan penciuman), gangguan tidur (insomnia, *excessive daytime sleepiness*), *Restless legs syndrome* (RLS) dan terakhir yaitu disfungsi otonom yang cukup memberi perhatian khusus dikarenakan dapat berpengaruh pada morbiditas maupun mortalitas pasien PP. (Syamsudin, Subagya and Akbar, 2015)

Disfungsi otonom yang terjadi pada PP dapat melibatkan mekanisme sentral maupun perifer.(Kwaśniak-Butowska *et al.*, 2021). Pusat pengendalian otonom sentral meliputi korteks, insula, hipotalamus, batang otak dan medula spinalis serta kerusakan neuron & akumulasi α -synuclein pada area tersebut. Sedangkan pada sistem saraf otonom perifer struktur yang dapat terlibat yaitu nervus vagus, serabut saraf simpatis dan plexus saraf enterik yang sering mengalami kerusakan neuronal & dapat didapati akumulasi α -synuclein.(Chen, Li and Liu, 2020) Lesi pada area regulasi otonom dapat menjadi penyebab utama terjadinya disfungsi kardiovaskular, sudomotor, saluran kemih & gastrointestinal.(Asahina *et al.*, 2013)

Hilangnya neuron dopamin sebagai akibat dari degenerasi pada sistem nigrostriatal yang bersamaan dengan inklusi sitoplasma protein dari α -synuclein yang disebut dengan badan Lewy. Hal ini tidak hanya di pars kompakta substansia nigra, tetapi juga di jaringan miokardium dan di area otak yang berhubungan dengan jantung, seperti *locus coeruleus* (LC), *nucleus tractus solitarius* (NTS) dan *rostrum ventrolateral medulla* (RVLM).(Cuenca-Bermejo *et al.*, 2021)

Disfungsi otonom merupakan manifestasi non motorik yang penting pada PP, dikarenakan bila tanpa pengobatan maka akan berkembang lebih cepat dan mematikan. Fakta ini terutama memengaruhi orang tua, karena

penuaan menyebabkan kerusakan jaringan yang progresif & dapat menambah penyakit penyerta lain yang berhubungan dengan usia, seperti hipertrofi ventrikel kiri, arteriosklerosis koroner, atrial fibrilasi dan infark miokard. Dengan prevalensi yang tinggi, perubahan otonom seringkali tidak mudah diidentifikasi dikarenakan data akurat kurang memadai tentang kejadian dan variabilitas kelainan ini pada pasien dengan PP sehingga akan sulit dalam membuat suatu diagnosis. (Gonçalves *et al.*, 2022)

Disfungsi otonom yang terjadi pada Penyakit Parkinson mencakup disfungsi kardiovaskular, gastrointestinal, saluran kemih, seksual dan termoregulator. Manifestasi disfungsi kardiovaskular otonom pada PP yang memengaruhi sekitar 50% pasien yaitu hipotensi ortostatik (HO) yang didefinisikan sebagai penurunan mendadak tekanan darah sistolik (20 mmHg) dan/atau tekanan darah diastolik (10 mmHg) dalam waktu setelah berdiri atau memiringkan kepala setidaknya 60°. HO dapat mengganggu perfusi organ terutama otak yang mengakibatkan gejala hipoperfusi jaringan dan berdampak besar pada kualitas hidup pasien. (Palma and Kaufmann, 2020)

Walaupun prevalensi neurogenik HO pada PP relatif tinggi namun tidak semua pasien memiliki gejala hipoperfusi organ & hanya sepertiga pasien (16%) yang simptomatik. HO neurogenik yang simptomatik pada PP yaitu tekanan darah rata-rata saat berdiri < 75 mmHg (sensitivitas 97% & spesifisitas 98%). Hal ini menjadi batas bawah autoregulasi serebrovaskular pada pasien PP & HO neurogenik, bila dibawahnya maka akan menimbulkan gejala hipoperfusi serebral. (Palma and Kaufmann, 2020)

Pada Penyakit Parkinson, HO bersifat neurogenik yaitu dikarenakan oleh berkurangnya pelepasan noradrenalin dari saraf simpatis eferen postganglionik sehingga menyebabkan vasokonstriksi yang tidak sempurna ketika posisi tegak. Pada PP disfungsi barorefleks umumnya disebabkan oleh degenerasi neuron simpatis eferen postganglion. Serat simpatis yang menginervasi pembuluh darah juga terpengaruh. Hal ini menyebabkan pelepasan noradrenalin menjadi terganggu dan vasokonstriksi tidak berfungsi saat dalam kondisi berdiri sehingga mengakibatkan tekanan darah turun. HO dapat bergejala atau tidak bergejala. Gejala terjadi saat kondisi berdiri, akan mereda saat berbaring & jarang terjadi saat duduk. Gejala khas dari HO adalah pusing, pening, penglihatan kabur & bila penurunan tekanan darah sangat nyata akan terjadi sinkop. Pada pasien HO neurogenik kronis akibat kelainan neurologis biasanya dapat mentoleransi tekanan darah yang sangat rendah dengan gejala yang ringan atau bahkan tanpa gejala sama sekali, namun sinkop dapat tetap terjadi bila dipicu oleh stresor ortostatik tambahan (cuaca hangat, dehidrasi, pengobatan antihipertensi, konsumsi karbohidrat tinggi dalam jumlah besar & konsumsi alkohol). (Palma and Kaufmann, 2020).

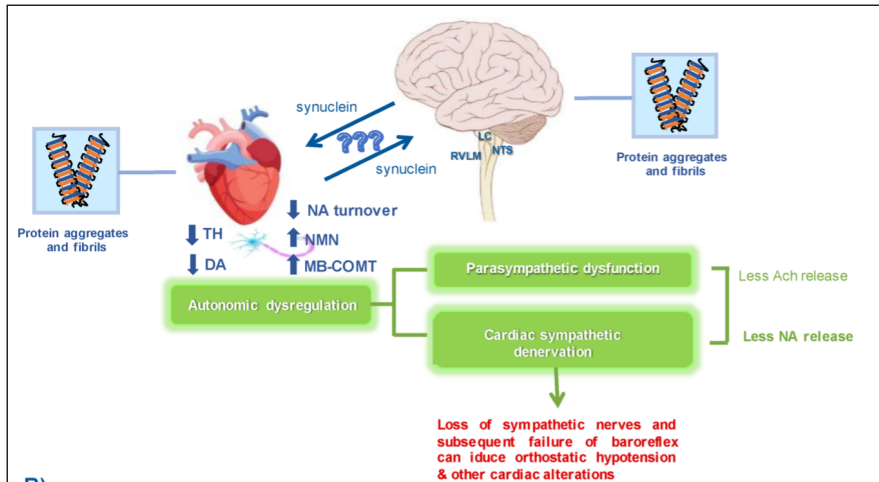
Hipertensi supinasi (HS) merupakan manifestasi lain dari disfungsi kardiovaskular otonom pada PP yang didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg & tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg setidaknya 5 menit

istirahat pada posisi supinasi. (Palma and Kaufmann, 2020) Sekitar 50% pasien PP seringkali HO muncul bersamaan dengan HS serta seringkali juga pasien HS memiliki profil tekanan darah nokturnal yang abnormal. (Kwaśniak-Butowska *et al.*, 2021) Mekanisme yang mendasari yaitu dapat disebabkan oleh kegagalan barorefleks atau hipersensitivitas vaskular atau gabungan kedua mekanisme ini. (Fanciulli *et al.*, 2018)

Adapun beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya perubahan sistem kardiovaskular pada pasien dengan PP, namun yang paling umum terjadi dikarenakan adanya denervasi simpatis jantung. (Jain and Goldstein, 2012) Mekanisme terjadinya kegagalan simpatis pada PP cukup kompleks apakah berasal dari degenerasi neuron sistem saraf pusat (SSP) atau karena denervasi simpatis perifer. Akumulasi α -synuclein di batang otak bagian bawah dan medula spinalis ditemukan pada saat awal terjadinya penyakit, termasuk nukleus pontin otonom (LC) dan nukleus otonom simpatis (RVLM & NTS). (Cuenca-Bermejo *et al.*, 2021)

Selain itu juga studi yang mengevaluasi adanya gangguan parasimpatis juga mendukung pada pasien PP yang mengalami disfungsi otonom menunjukkan kurangnya patologi α -synuclein perifer & tidak ada bukti degenerasi saraf simpatis perifer. Namun banyak penulis yang mendapatkan bahwa degenerasi simpatis perifer terjadi lebih awal dibandingkan terjadinya patologi di otak, serta didukung oleh fakta adanya endapan α -synuclein telah ditemukan pada jaringan perifer. (Donadio *et al.*, 2018) Oleh karena itu, berdasarkan temuan - temuan ini maka dapat dinyatakan bahwa yang menunjukkan degenerasi neuron preganglionik parasimpatis & simpatis pada pasien PP tidak hanya terjadi pada SSP. Namun juga mencakup struktur perifer. (Krämer *et al.*, 2019; Cuenca-Bermejo *et al.*, 2021)

Noradrenalin (NA) merupakan mediator kimia yang berperan aktif pada sistem saraf simpatis & kontraksi refleksif pembuluh darah & stimulasi jantung, sedangkan pada sistem parasimpatis noradrenalin berperan dalam pernapasan & *sinusal rhythm*. Neuron noradrenergik sensitif terhadap gangguan neurodegeneratif yang terkait dengan usia. (Chen, Li and Liu, 2020) Pada PP kehilangan noradrenalin terutama terlihat pada tahap awal dan meningkat seiring perkembangan penyakit. Dalam sistem saraf simpatis, NA merupakan neurotransmitter katekolaminergik yang menstimulasi reseptor adrenergik. Selain itu, NA merupakan neurotransmitter utama dari sebagian besar serabut simpatis postganglionik & sistem proyeksi otak yang berasal dari LC. Stimulasi reseptor adrenergik β -1 meningkatkan kontraktilitas miokardium, denyut jantung dan konduksi atrioventrikular di jantung, sedangkan stimulasi reseptor adrenergik β -2 menginduksi dilatasi otot polos vaskular. (Cuenca-Bermejo *et al.*, 2021)



Gambar 1. Hubungan otak & jantung pada Penyakit Parkinson (Cuenca-Bermejo et al., 2021)

Adapun disfungsi gastrointestinal yang juga terjadi akibat proses neurodegeneratif yang memengaruhi sistem saraf otonom. Beberapa penelitian melaporkan salah satu mekanismenya akibat degenerasi yang terjadi pada plexus mienterikus dan plexus submukosa dengan penumpukan dari α -synuclein di sepanjang saluran pencernaan. (Chalazonitis, Rao and Sulzer, 2022) Selain itu terdapat pula teori Braak yang menyimpulkan bahwa inklusi α -synuclein dimulai dari sistem gastrointestinal yang menyebar melalui nervus vagus & kemudian menyebabkan kematian neuron dopaminergik pada substansia nigra pars kompakta. Teori ini berdasarkan pada temuannya pada jaringan *post mortem* manusia sehingga sering disebut juga dengan “*ascending anatomical theory*”. (Braak et al., 2003; Hawkes, Del Tredici and Braak, 2007)

Dengan mekanisme yang terjadi pada disfungsi gastrointestinal ini, sekitar 80% pasien PP dapat mengalami hal ini. (Kim and Sung, 2015) Beberapa gejala yang umum dapat terjadi diantaranya sialorea (70-78%) dimana kejadiannya dikaitkan dengan disfungsi pada nukleus motorik dorsal vagus yang memengaruhi otot-otot deglutisi dan motilitas esofagus. (Zlotnik et al., 2015; Pfeiffer, 2020) Keluhan selanjutnya yang cukup banyak terjadi yaitu konstipasi sebanyak 50% kasus pada pasien Penyakit Parkinson. Terjadinya akumulasi Badan Lewy pada neuron enterik dapat menjelaskan mekanisme terjadinya konstipasi ini dimana menyebabkan gangguan relaksasi refleks otot polos distal akibat hilangnya neuron motorik inhibitor. (Kim and Sung, 2015) Selain itu gejala lain yang dapat terjadi pada disfungsi gastrointestinal ini yaitu gastroparesis (gangguan pengosongan lambung) yang dikaitkan dengan patologi α -synuclein pada plexus submukosa Meissner dengan perluasan ke mukosa lambung. (Braak et al., 2006) dan disfagia yang sering kali terjadi pada

tahap akhir Penyakit Parkinson dan mungkin berhubungan dengan Badan Lewy atau hilangnya neuron dalam pleksus mienterikus esofagus.(Kim and Sung, 2015).

Disfungsi saluran kemih juga merupakan masalah umum yang dapat terjadi pada Penyakit Parkinson dengan prevalensi yang bervariasi antara 27-86% dengan gejala yang sering yaitu urgensi (56%) dan nokturia (62%).(Martinez-Martin *et al.*, 2007; McDonald, Winge and Burn, 2017) Mekanisme utama terjadinya disfungsi saluran kemih ini akibat hiperaktivitas detrusor yang disebabkan oleh kehilangan inhibisi dopaminergik pada pusat kontrol miksi akibat degenerasi neuron di ganglia basal.(Pfeiffer, 2020)

Salah satu gejala non-motorik Penyakit Parkinson yang cukup diabaikan yaitu disfungsi seksual. Berdasarkan penelitian, prevalensi terjadinya pada pasien dengan Penyakit Parkinson dapat mencapai 82%.(Jitkrisadukul, Jagota and Bhidayasiri, 2015; Pfeiffer, 2020) Gejala yang umum terjadi yaitu penurunan frekuensi seksual, minat seksual, disfungsi ereksi serta gangguan orgasme & ejakulasi yang terutama terjadi pada laki-laki. Disfungsi ereksi terjadi pada sekitar 70-79% laki-laki dengan Penyakit Parkinson, sedangkan yang dapat dialami perempuan adalah penurunan frekuensi dan minat seksual.(Pfeiffer, 2020; Shalash *et al.*, 2020) Mekanisme disfungsi seksual pada Penyakit Parkinson melibatkan gangguan neurovaskular yang disebabkan oleh degenerasi dopaminergik di otak dan keterlibatan dari sistem saraf otonom akibat kemungkinan gangguan pada jalur simpatis dan parasimpatis yang mengatur respon seksual.(Pfeiffer, 2020)

Selain disfungsi seksual yang juga sering terabaikan sebagai bagian dari disfungsi otonom pada Penyakit Parkinson adalah disfungsi termoregulasi yang cukup prevalensinya yaitu sekitar 30-70% dan dapat terjadi kapan saja selama perkembangan Penyakit Parkinson. Kemungkinan yang terjadi pada disfungsi termoregulasi oleh karena kelainan pada sistem saraf pusat dan tepi, termasuk adanya Badan Lewy di hipotalamus & akumulasi α -synuclein pada neuron preganglionik kolumna sel intermediolateral medula spinalis serta di ganglia simpatis mendukung keberadaan komponen sentral, seperti halnya hiperhidrosis yang dipicu oleh *subthalamic deep brain stimulation*. Keluhan disfungsi termoregulasi yang dapat muncul diantaranya intoleransi panas maupun dingin, dengan gejala seperti sensasi dingin pada tungkai & rasa terbakar pada tubuh bagian atas, hiperhidrosis (keringat berlebih) dan hipohidrosis (kurangnya keringat) dengan pola yang terjadi asimetris dan lebih sering pada sisi tubuh dengan gangguan motorik yang lebih berat. (Coon and Low, 2018; Pfeiffer, 2020)

Untuk menilai disfungsi otonom pada Penyakit Parkinson dapat dilakukan secara subjektif dengan mengisi kuesioner yang bernama SCOPA-AUT (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic*). Kuesioner ini merupakan instrumen spesifik pertama yang dapat diisi sendiri oleh pasien dengan Penyakit Parkinson dengan perkiraan waktu pengerjaan 10-15 menit

yang terdiri dari 23 item yang dikelompokkan ke dalam 6 domain : fungsi gastrointestinal (7 item), fungsi saluran kemih (6 item), fungsi kardiovaskular (3 item), fungsi termoregulasi (4 item), fungsi pupilomotor (1 item) serta fungsi seksual (2 item untuk laki-laki, 2 item untuk perempuan). Skor maksimum yaitu 69, dengan skor untuk setiap item 0 (tidak pernah mengalami), 1 (kadang-kadang), 2 (teratur) dan 3 (sering mengalami). (Bostantjopoulou *et al.*, 2016) Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai SCOPA-AUT, menunjukkan bahwa instrumen ini memiliki reliabilitas yang baik, dapat berhubungan dengan tingkat keparahan dari Penyakit Parkinson. (Visser *et al.*, 2004) Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Rodriguez-Blazquez *et al.*, 2010), SCOPA-AUT merupakan kuesioner yang dapat diterima, konsisten, dan valid meskipun isinya heterogen. Adapun keterbatasan yang didapatkan dari kuesioner SCOPA-AUT ini berdasarkan penelitian sebelumnya dimana didapatkan lebih rumit dan subjektif sehingga pengukuran fungsi otonom secara objektif dibutuhkan. (Ke *et al.*, 2017)

Uji diagnostik objektif yakni *Autonomic Function Test (AFT)* yang dapat dilakukan yang pertama untuk menilai fungsi kardiovaskular otonom yaitu *Cardiovascular Autonomic Function Test* atau *Ewing Cardiovascular Test* yang terdiri dari *Head Up Tilt Test (HUTT)* / *Lying to Standing Test (LST)* / *Orthostatic Blood Pressor Test*, *Manuver Valsalva*, *Deep Breathing Test*, *Isometric Hand Grip Test* & *Cold Pressor Test*. (Bonuccelli *et al.*, 2003) Pemeriksaan ini memiliki akurasi yang tinggi dan memiliki keuntungan yang besar karena murah, non-invasif, mudah direproduksi dan berguna dalam praktik klinis untuk pemilihan tatalaksana yang tepat pada pasien PP dengan disfungsi otonom. (Baschieri *et al.*, 2015)

Head Up Tilt Test salah satunya bertujuan untuk menilai HO dan juga untuk membedakan HO neurogenik atau non-neurogenik, menilai fungsi barorefleks-simpatoneural pada α -synucleopati seperti Penyakit Parkinson, *multiple system atrophy (MSA)*, kegagalan otonom murni dan *demensia lewy bodies*. (Cheshire and Goldstein, 2019). Pemeriksaan ini dilakukan pada pagi hari setelah puasa semalaman & tidak dalam kondisi setelah makan. Pada pemeriksaan *Orthostatic Blood Pressor Test* kondisi awal pasien diminta untuk telentang selama 5 menit dan diukur tekanan darah sistolik (TDS) & tekanan darah diastolik (TDD) serta denyut jantung. Kemudian pasien diminta untuk berdiri selama 1 menit diukur kembali tekanan darah dan denyut jantungnya & dihitung lagi setelah pasien berdiri selama 3 menit. HO didiagnosis bila terjadinya penurunan $TDS \geq 20$ mmHg dan/atau $TDD \geq 10$ mmHg dibandingkan dengan *baseline* saat dalam kondisi telentang. (Gibbons *et al.*, 2017; Fanciulli *et al.*, 2020)

Manuver Valsalva berfungsi untuk mengevaluasi fungsi adrenergik (simpatis) dengan menggunakan respons tekanan darah, fungsi kardiovagal

(parasimpatis) menggunakan respon denyut jantung. Manuver ini terdiri dari 4 fase.(Zygmunt and Stanczyk, 2010; Novak, 2011)

Tabel 1. Fase Manuver Valsalva (Zygmunt and Stanczyk, 2010)

Fase	Manuver	Tekanan Darah	Denyut Jantung
I	Awal ekspirasi dengan glotis yang tertutup sebagian	Meningkat (peningkatan transtorakal)	Menurun
Awal II	Ekspirasi berlanjut	Menurun (penurunan aliran balik vena)	Meningkat
Akhir II	Ekspirasi berlanjut	Peningkatan pelepasan simpatis menyebabkan peningkatan resistensi vaskular perifer total	Meningkat
III	Akhir ekspirasi	Menurun (ekspansi vaskulatur paru-paru)	Meningkat lebih jauh
IV	<i>Recovery</i>	Meningkat (akibat vasokonstriksi & peningkatan curah jantung)	Bradikardia kompensasi

Manuver ini dilakukan pada kondisi subjek dalam posisi duduk, setelah istirahat selama 15-20 menit. Kemudian diminta untuk tarik napas dalam dan meniup sputum 5-10 mL dengan mempertahankan tekanan sfingomanometer 40 mmHg selama 15 detik, selanjutnya tunggu selama 3 menit dan diulang kembali manuver hingga total sebanyak 3 kali. Selanjutnya pilih diantara 3 kali manuver yang representatif untuk dihitung rasio valsalnya. Rasio valsalva mencerminkan aktivitas parasimpatis sedangkan perubahan tekanan darah merupakan ukuran fungsi simpatis. Rasio valsalva didefinisikan sebagai denyut jantung maksimum (fase IV) dibagi dengan denyut jantung terendah (fase II & awal fase III).(Zygmunt and Stanczyk, 2010; Novak, 2011)

Tabel 2. Nilai normal rasio valsalva (Novak, 2011)

Usia (tahun)	Perempuan	Laki - laki
10 – 29	1,46	1,59
30 – 39	1,55	1,52
40 – 49	1,51	1,44
50 – 59	1,47	1,36
60 – 69	1,39	1,29

Deep Breathing Test (DBT) bertujuan untuk menguji fungsi parasimpatis jantung. Tes ini mengevaluasi perubahan denyut jantung sesaat yang dipicu

oleh pernapasan yang dalam pada 6 napas/menit. Tes ini dilakukan dalam posisi telentang. Diawali dengan pasien dalam kondisi relaks, selanjutnya pasien diminta untuk inspirasi selama 5 detik dan ekspirasi selama 5 detik, siklus ini harus diulang sebanyak 6 kali. Pasien harus bernapas terus-menerus dan teratur. Hiperventilasi, inspirasi/ekspirasi secara tiba-tiba atau menahan napas harus dihindari. Kemudian dinilai *deep breathing diference* (DBD) yang dihitung dari rata-rata perbedaan antara denyut jantung maksimum saat inspirasi & denyut jantung minimum saat ekspirasi selama 6 siklus. DBD lebih dari 15 dianggap normal. Peningkatan denyut jantung selama inspirasi & penurunan selama ekspirasi dikenal sebagai *respiratory sinus arrhythmia* (RSA), yang sangat terlihat pada DBT. (Zygmunt and Stanczyk, 2010; Novak, 2011)

Tabel 3. Nilai Normal DBT (Novak, 2011)

Usia (tahun)	Nilai minimum RSA (kali/menit)
10 – 29	≥ 14
30 – 39	≥ 12
40 – 49	≥ 10
50 – 59	≥ 9
60 – 69	≥ 7

Isometric Hand Grip Test merupakan uji untuk melihat respon simpatik. Yang dinilai pada uji ini adalah respon tekanan darah diastolik dengan menggunakan *hand grip dynamometer* pada sekitar sepertiga dari kekuatan kontraksi maksimum (30%) selama 3-5 menit. Pengukuran tekanan darah awal dilakukan pada kondisi istirahat saat sebelum uji dilakukan kemudian pengukuran tekanan darah dilakukankan lagi saat uji telah dilakukan pada lengan yang satunya dengan interval 1 menit. Peningkatan tekanan darah diastolik adalah hasil dari percepatan denyut jantung tanpa peningkatan resistensi vaskular perifer. Hasil uji yang akan disajikan adalah selisih antara tekanan diastolik tertinggi selama pemeriksaan dan rata-rata saat istirahat. Normalnya yaitu bila lebih tinggi dari 15 mmHg. Perlu untuk memperhatikan cara subjek melakukan genggam tangan karena banyak pasien yang melakukan manuver Valsalva selama uji ini dan berakibat dapat memengaruhi hasilnya. (Zygmunt and Stanczyk, 2010)

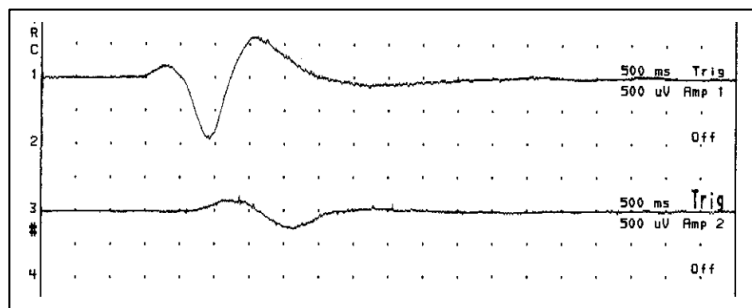
Pada pemeriksaan *Cold Pressor Test* menyebabkan aktivasi *fiber* aferen nyeri dan suhu dari kulit serta rangsangan emosional yang menyebabkan aktivasi sistem simpatik & peningkatan tekanan darah serta denyut jantung. Pemeriksaan dilakukan dengan cara merendam tangan atau kaki selama sekitar 60-90 detik dalam air dingin (4°C). Kenaikan tekanan

darah diastolik dihitung dan biasanya melebihi 15 mmHg. (Zygmunt and Stanczyk, 2010)

Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mengetahui disfungsi termoregulasi yaitu dengan dilakukannya pemeriksaan *Sympathetic Skin Response* (SSR) yang dapat digunakan untuk mendeteksi defisit sudomotor simpatis pada gangguan otonom sentral dan neuropati perifer. (Low, 2003) SSR merupakan salah satu pemeriksaan sudomotor yang cukup sederhana yang dapat dilakukan di laboratorium elektromiografi manapun. Pada SSR dilakukan evaluasi perubahan sesaat pada potensi listrik yang terkait dengan keringat yang timbul pada telapak tangan dan kaki. Respon tersebut dapat ditimbulkan oleh rangsangan nosiseptif psikologis atau lokal. Bentuk SSR biasanya terdiri dari fase negatif & positif. Sumber komponen negatif SSR adalah kelenjar keringat itu sendiri & bergantung langsung pada persarafan neuronalnya. Sedangkan untuk sumber komponen positif masih belum sepenuhnya diketahui. Umumnya pada pemeriksaan SSR akan memberikan bentuk respon gelombang trifasik atau bifasik & jarang monofasik pada ekstremitas atas, sedangkan pada ekstremitas bawah sering didapat bentuk gelombang bifasik. Pada Penyakit Parkinson hasil yang didapatkan dari SSR yaitu kelainan yang bersifat kualitatif dan kuantitatif termasuk hilangnya respon. Perubahan SSR tampaknya berkorelasi dengan tingkat keparahan dari disabilitas motorik yang ada pada pasien PP. Pada pasien PP yang asimetris, didapatkan pemanjangan latensi SSR dan penurunan amplitudo pada sisi yang lebih terkena. (Vetrugno *et al.*, 2003)

Prosedur dari pemeriksaan SSR ini diantaranya elektroda aktif ditempatkan di atas telapak tangan atau telapak kaki, elektroda referensial diletakkan diatas punggung tangan maupun kaki masing-masing, elektroda ground untuk tangan diletakkan pada pergelangan tangan & elektroda ground kaki diletakkan pada tungkai. Untuk stimulasi pada tangan dilakukan pada area saraf medianus pergelangan tangan & stimulasi pada kaki dilakukan pada saraf tibialis posterior pada pergelangan kaki. Intensitas stimulus yang diberikan antara 10 hingga 30 mA. Pengaturan dari frekuensi yang diberikan yaitu pada pengaturan *low frequency* serendah mungkin 0,1 atau 0,5 Hz dengan filter frekuensi tinggi 500 Hz (atau 1000) Hz sudah mencukupi. Suhu ruangan tetap dijaga pada 22-24^o celcius dengan posisi pasien telentang dan rileks. Umumnya sebagian besar laboratorium menjaga suhu kulit pada >32-36^o celcius. Berdasarkan penelitian sebelumnya, nilai normal (rata-rata $\pm$ SD) pada pemeriksaan SSR ini yaitu untuk respon amplitudo palmar dan plantar $479 \pm 105 \mu V$ dan $101 \pm 40 \mu V$ sedangkan untuk respon latensi palmar dan plantar $1,52 \pm 0,135$ detik dan $2,07 \pm 0,165$ detik. Adapun pada penelitian lain dinyatakan amplitudo tangan $3,1 \pm 1,8 \mu V$ dan kaki $1,4 \pm 0,8 \mu V$ sedangkan latensi yaitu pada tangan $1,50 \pm 0,08$ detik dan pada kaki $2,05 \pm 0,10$ detik. Adapun variabilitas yang dapat terjadi pada SSR, amplitudo sering menurun seiring bertambahnya usia (> 60 tahun), selain itu juga sangat bervariasi antar

individu serta dipengaruhi oleh pengaruh lingkungan seperti suhu sekitar, suhu kulit, kekuatan stimulus, keadaan mental atau emosional, serta stimulasi yang membangkitkan efek kejutan. (Kimura, 2001; Vetrugno *et al.*, 2003) Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Ke *et al.*, 2017) parameter SSR maupun *Heart Rate Variability* (HRV) sensitif dalam mengetahui adanya disfungsi otonom tidak hanya pada tahap akhir namun juga pada tahap awal dari PP, sehingga dapat digunakan untuk deteksi dini adanya disfungsi otonom pada pasien PP dan dapat berguna sebagai penanda elektrofisiologis disautonomia pada PP.

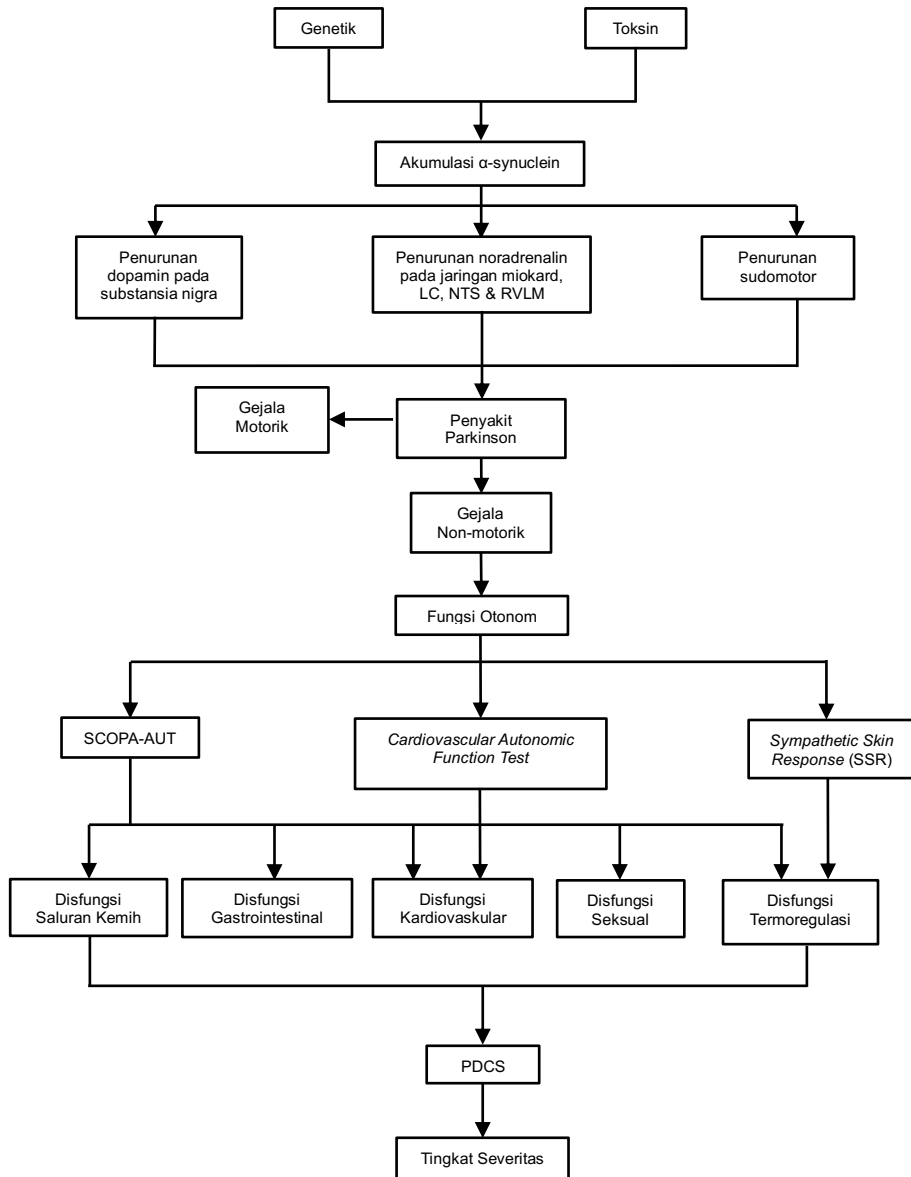


Gambar 2. Gambaran SSR normal (Kucera, Goldenberg and Kurca, 2004)

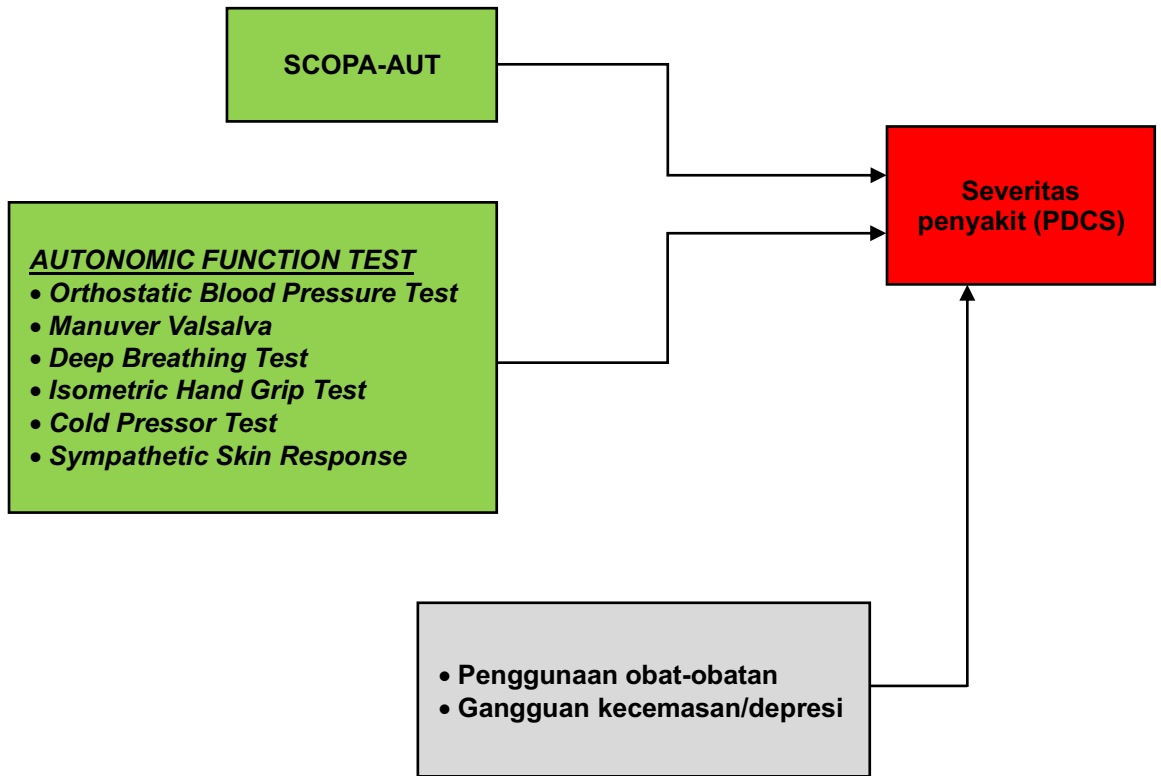
Penilaian terjadinya disfungsi otonom pada pasien PP berdasarkan *Autonomic Function Test* yakni ditemukan adanya gangguan pada minimal 2 pemeriksaan yang dilakukan. (Novak, 2011; Imelda Floransia, Corry N. Mahama, and Herlyani Khosama, 2020)

Pada PP terdapat cukup banyak skala penilaian yang digunakan, seperti dalam menilai PP, menentukan stadium PP, mengukur kualitas hidup pasien PP hingga tingkat keparahan dari PP. (Balestrino *et al.*, 2019) Pengembangan skala dilakukan salah satunya yaitu *Parkinson's Disease Composite Scale* (PDCS) yang diinisiasikan oleh *European Parkinson's Disease Association* (EPDA) yang dipublikasikan pada tahun 2018 dan telah di uji validasi sebanyak 2 kali dan melibatkan beberapa negara. Berdasarkan hasil uji validasi menunjukkan PDCS merupakan instrumen yang layak, dapat diterima, valid dan tepat untuk pengukuran yang lebih holistik. PDCS diciptakan untuk mampu mengukur tingkat keparahan PP dengan mempertimbangkan gejala motorik, non-motorik, komplikasi pengobatan hingga disabilitas. PDCS dilakukan dalam waktu 15-20 menit yang terdiri dari 17 item yang dikelompokkan ke dalam 4 domain: gejala motorik (6 item), gejala non-motorik (6 item), komplikasi pengobatan (4 item) dan tingkat disabilitas (1 item). Semua item memiliki informasi yang sama yaitu tidak ada, ringan, sedang, parah dan sangat parah. Skor total skala berkisar dari 0 – 93, dimana skor lebih tinggi menunjukkan tingkat keparahan yang lebih tinggi dan interpretasi skalanya dibagi menjadi ringan (0-23), sedang (24-41) & berat (≥ 42). (Balestrino *et al.*, 2019) PDCS menilai secara menyeluruh terhadap aspek-aspek paling relevan dari PP dengan cara yang sederhana dan cepat. PDCS

dapat memainkan peran penting pada studi akademik & epidemiologis tentang PP, hal ini dikarenakan secara tradisional orang-orang menggunakan skala Hoehn & Yahr atau skala serupa untuk penilaian cepat, sehingga mengabaikan masalah utama dari gejala non-motor & beban komplikasi pengobatan yang juga dapat sebagai faktor penentu utama kualitas hidup. (Graham, Jebsen and Ritchey, 2018; Stocchi *et al.*, 2018) Berdasarkan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh (Balestrino *et al.*, 2019) yang mendapatkan terdapat hubungan yang signifikan antara PDCS dan kualitas hidup pasien PP.



Gambar 3. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Konsep

Keterangan :

 : Variabel dependen

 : Variabel independen

 : Variabel perancu