

Pengaruh kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson

Comparison of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and severity of Parkinson disease

Nita Nathania Agustin*, Subagya**, Abdul Gofir**

*KSM Penyakit Saraf, RS Hermina Pasteur, Bandung

**Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

LDL-C level,

severity,

Parkinson Disease,

Hoehn & Yahr

Parkinson's disease (PP) is a progressive neurodegenerative disorder related to age. Several recent studies have shown that lipid and cholesterol metabolism play a role in the pathogenesis of Parkinson's disease. Suspected elevated levels of LDL-C in the blood can improve the clinical condition of Parkinson's symptoms. This study aims to determine the effect of LDL-C levels in the blood on the severity of Parkinson's disease based on the Hoehn & Yahr scale. The design of this study used a cross-sectional method in patients with Parkinson's disease who came to Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta, Tjitrowardoyo Hospital Purworejo, Hardjo Lukito Hospital and Soeradji Tirtonegoro Hospital Klaten. Forty subjects who entered the inclusion criteria were assessed on the Hoehn & Yahr scale (stage I-V) and examined LDL-C levels. All data are computerized statistically analyzed. The number of subjects with stage I of 7 (17.5%) subjects, stage II as many as 18 (45%) subjects, stage III as many as 14 (35%) subject, stage IV there are 1 (2.5%) subject and no subject stage V. The mean LDL-C is 109.55 ± 30.31 mg / dL. The result of the multivariate analysis showed that the effect of LDL-C on Hoehn & Yahr scale was not significant ($p = 0.153$). This study does not support the influence of blood LDL-C levels on the severity of Parkinson's disease based on the Hoehn & Yahr scale.

ABSTRAK

Kata kunci:

kadar LDL-C,

derajat keparahan,

penyakit Parkinson,

Hoehn & Yahr

Penyakit Parkinson (PP) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang berkaitan dengan usia. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa metabolisme lipid dan kolesterol berperan dalam patogenesis penyakit Parkinson. Diduga peningkatan kadar LDL-C dalam darah dapat memperbaiki kondisi klinis gejala Parkinson. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar LDL-C dalam darah terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson berdasarkan skala Hoehn & Yahr. Desain penelitian ini menggunakan metode cross sectional pada pasien dengan penyakit Parkinson yang kontrol di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Tjitrowardoyo Purworejo, RSPAU Hardjo Lukito dan RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten. Empat puluh subjek yang masuk ke dalam kriteria inklusi dilakukan penilaian terhadap skala Hoehn & Yahr (stadium I-V) dan pemeriksaan kadar LDL-C. Semua data dianalisis statistik secara komputerisasi. Jumlah subjek dengan stadium I sebanyak 7 (17,5%) subjek, stadium II sebanyak 18 (45%) subjek, stadium III sebanyak 14 (35%) subjek, stadium IV terdapat 1 (2,5%) subjek dan tidak ada subjek stadium V. Rerata kadar LDL-C adalah $109,55 \pm 30,31$ mg/dL. Hasil analisis multivariat didapatkan pengaruh kadar LDL-C terhadap skala Hoehn & Yahr tidak signifikan ($p = 0,153$). Penelitian ini tidak mendukung adanya pengaruh kadar LDL-C dalam darah terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson berdasarkan skala Hoehn & Yahr.

Correspondence:

Nita Nathania Agustin, email: nita.nathania.a@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PP) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang berkaitan dengan usia yang mempengaruhi 1-2% dari populasi di atas usia 60 tahun.¹ Risiko terjadinya PP lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita.² Penyakit Parkinson

memiliki komplikasi motorik di antaranya tremor, rigiditas, bradikinesia, keseimbangan dan kemampuan berjalan.³ Penentuan derajat keparahan dari penyakit Parkinson dapat menggunakan skala Hoehn dan Yahr atau The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).⁴

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa metabolisme lipid dan kolesterol berperan dalam patogenesis penyakit Parkinson.⁵ particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease (AD Sebuah penelitian melaporkan konsentrasi kolesterol plasma yang rendah meningkatkan risiko penyakit Parkinson.⁶ we studied a prospective cohort of 3,233 men (Honolulu-Asia Aging Study Menurut Sterling⁷ menyatakan bahwa peningkatan kadar LDL-C memiliki hubungan dengan peningkatan fungsi eksekutif dan *fine motor performance* pada pasien Parkinson. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) yang rendah dalam darah berpengaruh terhadap peningkatan derajat keparahan penyakit Parkinson berdasarkan skala Hoehn & Yahr.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Tjitrowardoyo Purworejo, RSPAU Hardjo Lukito dan RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten, pada bulan Februari hingga Juli 2017. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah penderita penyakit Parkinson kriteria diagnosis berdasarkan UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, memiliki usia >40 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah subjek yang memiliki gangguan komunikasi saat dilakukan pemeriksaan. Jumlah subjek terpilih yang mengikuti penelitian sebanyak 40 responden.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah derajat keparahan penyakit Parkinson berdasarkan skala Hoehn dan Yahr, sedangkan yang menjadi variabel bebas adalah kadar LDL-C dalam darah. Adapun variabel perancu yang terdapat pada penelitian ini di antaranya: umur pasien, jenis kelamin, durasi menderita penyakit Parkinson, jenis obat Parkinson yang digunakan, penggunaan obat-obatan statin, riwayat kebiasaan merokok, riwayat diabetes melitus dan riwayat hipertensi.

Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi. Analisis deskriptif kategorik dipaparkan dalam bentuk jumlah dan prosentase sedangkan deskriptif numerik dalam bentuk ukuran pemusatan (*mean* atau median) dan ukuran penyebaran dalam bentuk simpang baku dan nilai minimum maksimum. Uji statistik yang digunakan untuk melakukan analisis bivariat variabel bebas terhadap skala Hoehn & Yahr adalah uji *one way ANOVA*, uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney.⁸

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas

Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Penelitian ini didapatkan jumlah responden dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 23 (57,5%) subjek dan perempuan 17 (42,5%) subjek. Rata-rata umur responden adalah 62,8±9,96 tahun dengan minimal adalah 40 tahun dan maksimal 79 tahun. Responden dengan riwayat hipertensi sebanyak 14 (23%) subjek dan tidak memiliki riwayat hipertensi 26 (65%) subjek. Responden dengan riwayat penyakit diabetes melitus adalah 14 (35%) subjek dan yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus adalah 26 (65%) subjek. Responden dengan riwayat merokok sebanyak 11 (27,5%) subjek dan yang tidak merokok sebanyak 29 (72,5%) subjek. Durasi menderita penyakit Parkinson memiliki nilai median sebesar 3,5 tahun dengan minimal adalah 1 tahun dan maksimal 31 tahun. Responden dengan derajat penyakit Parkinson stadium I sebanyak 7 (17,5%) subjek, stadium II dengan 18 (45%) subjek, stadium III sebanyak 14 (35%) subjek, stadium IV terdapat 1 (2,5%) dan tidak ada subjek stadium V. Responden yang menggunakan obat antiparkinson dengan 1 jenis obat sebanyak 9

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata±sb	Median (Min-Maks)	n (%)
Umur (tahun)	62,8±9,96		
Jenis Kelamin			
Laki-laki			23 (57,5)
Perempuan			17 (42,5)
Durasi (tahun)		3,5 (1-31)	
Riwayat Hipertensi			
Ya			14 (35)
Tidak			26 (65)
Riwayat Diabetes			
Ya			14 (35)
Tidak			26 (65)
Riwayat Merokok			
Ya			11 (27,5)
Tidak			29 (72,5)
Obat Parkinson			
1 obat			9 (22,5)
2 obat			24 (60)
3 obat			7 (17,5)
LDL-C (mg/dL)	109,55±30,31		
Hoehn & Yahr			
Stadium I			7 (17,5)
Stadium II			18 (45)
Stadium III			14 (35)
Stadium IV			1 (2,5)

Keterangan: LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*

(22,5%) subjek, 2 jenis obat 14 (60%) subjek, 3 jenis obat 7 (17,5%) subjek. Hasil pemeriksaan kadar LDL-C dalam darah didapatkan nilai rerata adalah 109,55±30,31 mg/dL (Tabel 1).

Hasil analisis bivariat antara variabel umur terhadap derajat keparahan Hoehn & Yahr menunjukkan tidak ditemukan perbedaan antara kedua variabel tersebut dengan nilai $p=0,598$. Nilai median usia pada kelompok stadium I adalah 62 (48-71) tahun, stadium II 65,5 (40-75) tahun dan stadium III-IV 66 (50-79) tahun. Variabel jenis kelamin terhadap stadium Hoehn & Yahr didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p=0,062$), dengan jumlah subjek berjenis kelamin perempuan yang mengalami stadium I penyakit Parkinson sebanyak 1 (5,9%) subjek, stadium II sebanyak 7 (41,2%) subjek dan yang mengalami stadium III-IV sebanyak 9 (52,9%) subjek, sedangkan subjek yang berjenis kelamin laki-laki dengan stadium I penyakit Parkinson adalah 6 (26,1%) subjek, stadium II sebanyak 11 (47,8%) dan yang mengalami stadium III-IV adalah 6 (26,1%) subjek (Tabel 2).

Hasil analisis variabel durasi atau lamanya menderita Parkinson terhadap derajat keparahan Hoehn & Yahr menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna ($p=0,052$) subjek yang mengalami stadium I median durasinya adalah 4 (1-5) tahun, stadium II memiliki durasi 3 (1-12) tahun dan stadium III-IV dengan durasi 5 (2-31) tahun. Variabel riwayat hipertensi terhadap stadium Hoehn & Yahr tidak didapatkan hasil yang signifikan ($p=0,171$), dengan jumlah subjek yang memiliki riwayat hipertensi dengan stadium I sebanyak 6 (42,9%) subjek, stadium II sebanyak 3 (21,4%) subjek dan stadium III-IV sebanyak 5 (35,7%) subjek, sedangkan responden yang tidak memiliki riwayat hipertensi dengan stadium I sebanyak 1 (3,8%) subjek, stadium II sebanyak 15 (57,7%) subjek dan stadium III-IV sebanyak 10 (38,5%) subjek. Variabel riwayat diabetes melitus terhadap stadium Hoehn & Yahr tidak ditemukan hasil yang signifikan ($p=0,279$), dengan subjek yang memiliki riwayat diabetes melitus pada stadium I adalah 3 (21,4%) subjek, stadium II sebanyak 3 (21,4%) subjek dan stadium III-IV sebanyak 8 (57,1%)

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap derajat keparahan Hoehn & Yahr

Variabel	Hoehn & Yahr						Nilai p
	Stadium I		Stadium II		Stadium III-IV		
	n (%)	Rerata±s.b Median (min-maks)	n (%)	Rerata±s.b Median (min-maks)	n (%)	Rerata±s.b Median (min-maks)	
Umur ^ε		62(48-71)		65.5(40-75)		66(50-79)	0,598
Durasi ^ε		4(1-5)		3(1-12)		5(2-31)	0,052
Jenis Kelamin [¶]							
Perempuan	1 (5,9)		7 (41,2)		9 (52,9)		0,062
Laki-laki	6 (26,1)		11 (47,8)		6 (26,1)		
Riwayat Hipertensi [¶]							
Ya	6 (42,9)		3 (21,4)		5 (35,7)		0,171
Tidak	1 (3,8)		15 (57,7)		10 (38,5)		
Riwayat Diabetes [¶]							
Ya	3 (21,4)		3 (21,4)		8 (57,1)		0,279
Tidak	4 (15,4)		15 (57,7)		7 (26,9)		
Riwayat Merokok [¶]							
Ya	2 (18,2)		4 (36,4)		5 (45,5)		0,698
Tidak	5 (17,2)		14 (48,3)		10 (34,5)		
Jenis obat [¶]							
< 2 Jenis	4 (44,4)		2 (22,2)		3 (33,3)		0,248
≥ 2 Jenis	3 (9,7)		16 (51,6)		12 (38,7)		
LDL-C ^β		106,6±24,8		122,6±35,7		95,3±17,6	0,031*

Keterangan: ^εuji kruskal-wallis, [¶]uji Mann-Whitney, ^βUji ANOVA, *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 3. Analisis *post hoc* Tamhane's perbandingan kadar LDL-C darah antar kelompok

	Perbedaan rerata	95%CI		Nilai p
		Minimum	Maksimum	
Stadium I vs II	-16	-47,2	15,7	0,639
Stadium I vs III-IV	11,2	-21,3	43,75	1
Stadium II vs III-IV	27,2	2,4	52,1	0,028*

* Bermakna secara statistik bila $p < 0,05$

subjek, sedangkan subjek yang tidak memiliki riwayat penyakit diabetes melitus yang mengalami stadium I sebanyak 4 (15,4%) subjek, stadium II sebanyak 15 (57,7%) subjek dan stadium III-IV adalah 7 (26,9%) subjek. Hasil analisis riwayat merokok terhadap stadium Hoehn & Yahr menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p = 0,698$), dengan jumlah subjek yang memiliki riwayat merokok dengan stadium I Parkinson sebanyak 2 (18,2%) subjek, stadium II sebanyak 4 (36,4) subjek dan stadium III-IV adalah 5 (45,5%) subjek. Sedangkan subjek yang tidak memiliki riwayat merokok dengan stadium I sebanyak 5 (17,2%) subjek, stadium II sebanyak 14 (48,3%) subjek dan stadium III-IV sebanyak 10 (34,5%) subjek (Tabel 2). Variabel penggunaan obat antiparkinson dibagi menjadi dua kategori yaitu kurang dari 2 jenis obat dan lebih dari sama dengan 2 jenis obat, didapatkan hasil yang tidak signifikan antara penggunaan obat antiparkinson terhadap skala Hoehn & Yahr ($p = 0,248$). Jumlah subjek yang mengkonsumsi 1 jenis obat anti parkinson pada stadium I sebanyak 4 (44,4%) subjek, stadium II sebanyak 2 (22,2%) subjek dan stadium III-IV 3 (33,3) subjek. Subjek yang mengkonsumsi lebih dari 2 jenis obat antiparkinson pada stadium I adalah 3 (9,7%) subjek, stadium II adalah 16 (51,6%) subjek dan stadium III-IV sebanyak 12 (38,7%) subjek (Tabel 2).

Analisis kadar LDL-C terhadap stadium Hoehn & Yahr didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p = 0,031$) dengan nilai rerata kadar LDL-C yang mengalami stadium I adalah $106,6 \pm 24,8$ mg/dL, stadium II adalah $122,6 \pm 35,7$ sedangkan yang mengalami stadium III-IV adalah $95,3 \pm 17,6$ mg/dL (Tabel 2). Selanjutnya dilakukan analisis *post hoc* Tamhane's dan tidak didapatkan perbedaan rerata kadar LDL-C antarkelompok stadium I vs II, stadium I vs III-IV dan stadium II vs III-IV ($p = 0,689$; $p = 1$; $p = 0,028$) (Tabel 3).

Analisis multivariat dilakukan regresi logistik multinomial untuk mengetahui pola korelasi beberapa variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat lalu dianalisis terhadap stadium Hoehn & Yahr dengan variabel ordinal. Variabel-variabel perancu yang dapat dilakukan uji multivariat pada penelitian ini adalah

durasi atau lamanya mengalami penyakit Parkinson, jenis kelamin, penggunaan obat antiparkinson, riwayat hipertensi dan LDL-C.

Hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik multinomial terhadap stadium Hoehn & Yahr tampak pada Tabel 4. Berdasarkan Tabel tersebut variabel yang memiliki hasil bermakna adalah durasi ($p = 0,022$), jenis kelamin ($p = 0,039$) dan riwayat hipertensi ($p = 0,013$). Sedangkan penggunaan obat antiparkinson ($p = 0,912$) dan kadar LDL-C ($p = 0,153$) tidak bermakna (Tabel 4).

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar LDL-C tidak didapatkan hasil yang signifikan terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson menggunakan skala Hoehn & Yahr. Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sterling,⁷ bahwa terdapat hubungan antara tingginya kadar LDL-C plasma terhadap perbaikan fungsi eksekutif dan performa dari fungsi motorik halus pada penderita penyakit Parkinson. Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh berbagai macam hal di antaranya adalah terdapatnya perbedaan aspek klinis yang diteliti dan alat yang digunakan untuk menilai kondisi klinis tersebut.

Di samping itu, terdapat banyak faktor yang dapat menyebabkan perubahan mekanisme dan patofisiologi dari sel-sel dopaminergik pada penderita penyakit Parkinson, sehingga akan mempengaruhi progresivitas gejala klinis pada penderitanya dan derajat keparahan dari penyakit Parkinson. Pengaruh dari kadar kolesterol terhadap progresivitas penyakit Parkinson secara biologis masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat satu dugaan bahwa kolesterol dapat memfasilitasi perbaikan jalur neuron yang cedera pada penyakit Parkinson. Selain itu, kolesterol juga berperan dalam *synaptogenesis* dan antagonis dari reseptor LDL dapat mengganggu proses tersebut. Otak yang normal, kolesterol disintesis terutama oleh astrosit lalu di transportasikan ke neuron melalui endositosis dan berinteraksi dengan reseptor LDL dan apolipoprotein E, namun tergantung pada kemampuan kolesterol plasma untuk melewati sawar darah otak.⁷

Menurut Benarroch⁹ menyatakan bahwa muatan kolesterol dalam sistem saraf pusat tidak tergantung pada asupan diet atau sintesis hepatis, dan kolesterol yang beredar dalam sirkulasi darah tidak dapat melintasi sawar darah otak. Berdasarkan pernyataan tersebut diduga bahwa kadar LDL-C dalam darah yang beredar secara sistemik, tidak dapat merefleksikan kadar LDL-C dalam jaringan otak.

Hasil penelitian ini juga didapatkan bahwa terdapatnya riwayat hipertensi pada penderita Parkinson

Tabel 4. Analisis regresi logistik variabel terhadap stadium Hoehn & Yahr

Variabel	Stadium Hoehn & Yahr		
	Chi-Square	df	p
Durasi	7,605	2	0,022*
LDL-C	3,756	2	0,153
Jenis Kelamin	6,488	2	0,039*
Riwayat Hipertensi	8,727	2	0,013*
Obat antiparkinson	0,183	2	0,912

Keterangan: * Bermakna secara statistik bila $p < 0,05$

merupakan salah satu faktor risiko terhadap peningkatan derajat keparahan penyakit Parkinson dalam penelitian ini. Penderita Parkinson yang memiliki riwayat penyakit hipertensi memiliki risiko terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya kerusakan sel neuron dopaminergik normal terutama di substansia nigra, sehingga dapat mempengaruhi progresivitas dari penyakit Parkinson. Mekanisme yang terjadi berhubungan dengan defisiensi serotonin, dopamin dan noradrenalin.¹⁰

Faktor-faktor lain yang diduga dapat mempengaruhi derajat keparahan penyakit Parkinson di antaranya adalah jenis kelamin dan durasi dari penyakit Parkinson. Namun, berdasarkan hasil analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini tidak mendukung adanya pengaruh dari perbedaan jenis kelamin dan durasi dari penyakit Parkinson terhadap derajat keparahannya.

Berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa penderita penyakit Parkinson berjenis kelamin perempuan memiliki tingkat progresivitas lebih lambat dibandingkan laki-laki, diduga karena adanya perbedaan kadar estrogen antara laki-laki dan perempuan sehingga dapat memproteksi neuron dari berbagai penyakit neurodegeneratif dengan cara melindungi neuron terhadap stres oksidatif.^{11,12} Demikian pula terhadap durasi atau lama menderita Parkinson akan mempengaruhi terhadap progresivitas klinis baik motorik maupun non-motorik dari penyakit Parkinson.¹³

Rentang usia penderita penyakit Parkinson dalam penelitian ini tidak mendukung adanya hubungan terhadap derajat keparahan Hoehn & Yahr. Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Hou & Lai¹⁴ menyebutkan bahwa terdapat hubungan bermakna ($p < 0,05$) antara umur yang di kategorikan menjadi < 60 tahun dan ≥ 60 tahun dengan stadium Hoehn & Yahr.

Penderita penyakit Parkinson yang memiliki riwayat diabetes melitus pada penelitian ini tidak mendukung adanya hubungan terhadap derajat keparahan skala Hoehn & Yahr. Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yue¹⁵ didapatkan bahwa diabetes melitus dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit Parkinson sebesar 38%. Mekanisme pasti penyebab terjadinya penyakit Parkinson pada diabetes masih belum jelas, diduga diabetes dapat menginisiasi terjadinya penyakit Parkinson melalui jalur intrinsik. Pertama, diabetes dan penyakit Parkinson dapat menyebabkan peradangan sistemik yang kronis sehingga ikut berperan dalam progresivitas dari penyakit Parkinson. Kedua, terjadinya stres oksidatif, perubahan kadar dopamin sentral yang abnormal dan disfungsi mitokondria yang disebabkan kedua penyakit tersebut dapat memperberat kondisi klinis dari penyakit tersebut.

Riwayat merokok pada penderita Parkinson juga tidak memiliki hubungan terhadap derajat keparahan Hoehn & Yahr dalam penelitian ini. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Quik¹⁶ menunjukkan bahwa merokok dapat menurunkan progresivitas penyakit Parkinson. Diduga kandungan nikotin yang terdapat dalam rokok memiliki efek neuroprotektif dengan cara menstimulasi reseptor *nicotinic acetylcholine* (nACh) sehingga memacu pelepasan dopamin dari neuron dopaminergik di nigrostriatal.

Jumlah penggunaan obat parkinson terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson dalam penelitian ini tidak signifikan, hal ini diduga karena pasien dengan penyakit Parkinson stadium lanjut terjadi perubahan sel-sel dalam nigrostriatal yang akan menyebabkan manifestasi klinis lebih berat pada penyakit Parkinson stadium lanjut, termasuk berkurangnya respons terhadap pengobatan akan mengiringi timbulnya komplikasi motorik dan non motorik, sehingga pada pasien penyakit Parkinson stadium lanjut sebagian besar mendapatkan kombinasi beberapa macam obat.¹⁷

SIMPULAN

Hasil dari penelitian ini tidak mendukung adanya pengaruh kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) dalam darah terhadap derajat keparahan penyakit Parkinson berdasarkan skala Hoehn & Yahr.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, *et al.* Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:25–31.
2. Tanner C. Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? evidence from twin studies. *Adv Neurol.* 2003;91:133–142.
3. Speelman A, Van De Warrenburg B, Van Nimwegen M, Petzinger G, Munneke M, Bloem B. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol.* 2011;7(9):528–534.
4. PERDOSSI. Modul Gangguan Gerak Penyakit Parkinson. Jakarta: Kolegium Neurologi Indonesia; 2008.
5. Reiss AB, Siller KA, Rahman MM, Chan ESL, Ghiso J, De Leon MJ. Cholesterol in neurologic disorders of the elderly: Stroke and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004;25(8):977–989.
6. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: Prospective results from Honolulu-Asia aging study. *Mov Disord.* 2008;23(7):1013–1018.
7. Sterling NW, Lichtenstein M, Lee E, Lewis MM, Eslinger PJ, Du G, *et al.* Higher Plasma LDL-Cholesterol is Associated with Preserved Executive and Fine Motor Functions in Parkinson's Disease. *Aging Dis.* 2016;7(4):1–9.
8. Dahlan MS. Statistik Untuk kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat dan Multivariat. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.

9. Benarroch EE. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology*. 2008;71:1368–1371.
10. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative Stress and Hypertension. *Med Clin NA*. 2009;93(3):621–635. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2009.02.015>
11. Behl C. Oestrogen As A Neuroprotective Hormone. *Neuroscience*. 2002;3:433–442.
12. Dluzen D, McDermott J. Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for Parkinson's disease. *J gender-specific Med*. 1999;3(6):36–42.
13. Sjahrir H, Nasution D, Gofir A. *Parkinson's Disease & Other Movement Disorder*. Yogyakarta: Pustaka Cendikia Press; 2007.
14. Hou GJ, Lai CE. Correlations of Serum Uric Acid Level with Parkinson's Disease Symptom Severity. *Park Dis Res Educ Clin Cent (PADR.ECC)*. 2011.
15. Yue M, Hinkle KM, Davies P, Trushina E, Fiesel FC, Christenson TA, *et al*. Progressive dopaminergic alterations and mitochondrial abnormalities in LRRK2 G2019S knock in mice. *Neurobiol Dis*. 2015;78:172–195.
16. Quik M, Zhang D, Perez XA, Bordia T. Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders: therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2014;144(1):50–59.
17. Ahmad B. Management of Late Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease and Other Movement Disorder*. Edisi Pertama. Yogyakarta: Pustaka Cendikia Press; 2007: 32–33.