

Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson Indonesia



**Perhimpunan Dokter
Spesialis Neurologi Indonesia
2024**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
KATA PENGANTAR	ii
KATA SAMBUTAN	iii
TIM EDITOR & DAFTAR KONTRIBUTOR	iv
BAB 1. PENDAHULUAN DAN METODOLOGI	6
BAB 2. EDUKASI DAN DIAGNOSIS	14
BAB 3. TATALAKSANA MOTORIK PENYAKIT PARKINSON TAHAP AWAL	21
BAB 4. GUIDELINE TATALAKSANA PENYAKIT PARKINSON TAHAP LANJUT (<i>ADVANCED PARKINSON DISEASE</i>)	28
BAB 5. GUIDELINE GEJALA NON MOTORIK	33
BAB 6. TATALAKSANA INVASIF	46
BAB 7. TERAPI NONFARMAKOLOGIS	60
BAB 8. DAFTAR PUSTAKA	68



Kata Sambutan Ketua PP PERDOSNI

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh
Salam Sejahtera bagi kita semua

Dengan mengucapkan puji syukur ke hadirat Allah S.W.T Tuhan Yang Maha Esa, Buku Pedoman Tatalaksana Penyakit Parkinson telah terbit. Buku ini merupakan revisi Buku Tata Laksana Penyakit Parkinson edisi sebelumnya.

Buku ini diterbitkan dalam hal pemenuhan kebutuhan akan pelayanan yang seragam dan merata di seluruh Indonesia. Buku ini disusun oleh Pokja Gangguan Gerak PP Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia (PERDOSNI), dan sangat dinantikan oleh insan Neurologi, dokter lain maupun masyarakat Indonesia karena manfaatnya luar biasa.

Gangguan Gerak merupakan kekhasan ilmu Neurologi dan Penyakit Parkinson adalah salah satu Penyakit Gangguan Gerak yang sering ditemukan. Karena banyaknya kasus Penyakit Parkinson, maka buku ini wajib menjadi referensi bagi para Dokter Neurologi di seluruh Indonesia, maupun tenaga kesehatan lainnya dalam bekerja sehari-hari.

Dalam kesempatan ini PP PERDOSNI juga mengucapkan Selamat dan terimakasih kepada para contributor dan editor buku ini; semoga buku ini bisa menjadi lading amal para Sejawat selakian dan bermanfaat untuk pasien-pasien kita.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Jakarta, Maret 2024

Dr. dr. Dodik Tugasworo, SpS(K), MHKum
Ketua PP PERDOSNI

Kata Sambutan Ketua Pokja Gangguan Gerak Pengurus Pusat Perdosni

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh
Salam Sejahtera bagi kita semua

Puji Syukur Alhamdulillah dipanjatkan kepada Allah SWT atas nikmat kesehatan, ilmu pengetahuan, dan harapan akan kasih sayang Allah SWT.

Seperti diketahui bahwa Penyakit Parkinson adalah penyakit degenerasi otak yang terbanyak kedua, setelah penyakit Dementia Alzheimers. Dan Penyakit Parkinson ini juga merupakan penyakit yang tingkat insidensinya bertambah banyak setiap tahun, dan dalam sebuah kepustakaan disebutkan bahwa Penyakit ini dapat menjadi pandemi kedua setelah Pandemi Covid 19 sejak tahun 2019 –dan telah sama-sama dilewati.

Penyakit Parkinson sendiri memiliki dimensi gejala yang sangat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya, masing-masing bersifat unik untuk tiap individu. Gejalanya pun cukup beragam, yang meliputi gejala motorik maupun gejala non-motorik. Gejala tersebut seiring waktu akan mengalami progresifitas atau perburukan; yang mana hal tersebut dapat mengganggu kualitas hidup pasien khususnya dan keluarga umumnya.

Pengobatan terhadap gejala penyakit ini juga sangat individual, karena disesuaikan dengan kondisi pasien yang beragam, dengan mempertimbangkan preferensi pasien; serta keterlibatan keluarga juga sangat diharapkan. Kebutuhan obat akan meningkat, tetapi juga dengan mempertimbangkan fluktuasi motorik yang akan muncul sebagai konsekuensi pengobatan itu sendiri, disamping karena bertambah parah penyakit. Tatalaksana non medikasi juga akan memberikan hasil yang baik, apabila diberikan pada kondisi dan waktu yang tepat. Dan tindakan operasi dapat sangat bermanfaat pada pasien yang terseleksi tepat.

Karena berbagai kerumitan tersebut, maka diperlukan adanya Pedoman Tatalaksana Penyakit Parkinson, yang dapat membantu memudahkan para Dokter Spesialis Saraf memberikan tatalaksana yang paling tepat dan efektif. Dengan Panduan ini pula, maka Pengobatan yang tidak perlu dapat dihindari, serta memungkinkan terdapat keseragaman cara berpikir dalam menentukan strategi tatalaksana Penyakit Parkinson oleh seluruh Dokter Spesialis Saraf di Indonesia. Pedoman ini disusun oleh anggota Pokja Gangguan Gerak yang melibatkan para Guru Besar, Konsultan Gangguan Gerak dan Peminat dalam ilmu Gangguan Gerak.

Diperlukan tinjauan atau evaluasi secara berkala terhadap panduan ini, mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan terkini, ketersediaan obat dan keahlian serta kemungkinan untuk diaplikasikan di Indonesia.

Semoga seluruh pasien Penyakit Parkinson di Indonesia dapat terjaga kesehatannya dengan baik, tercapai status kesehatan prima serta kualitas hidup tetap optimal.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Jakarta, Maret 2024

dr Banon Sukoandari, SpN
Ketua Pokja Gangguan Gerak
Pengurus Pusat Perdosni

Tim Editor :

dr. Banon Sukoandari, Sp.N

dr. Dyah Tunjungsari, Sp.N, Subsp.NGD (K)

dr. Haflin Soraya Hutagalung, Sp.N, Subsp.NGD (K), M.Ked (Neu)

dr. Neila Raisa, Sp.N, Subsp.NGD (K), M.Biomed

dr. Selly Marisdina, Sp.N, Subsp.NGD (K), MARS

Daftar Kontributor :

dr. Banon Sukoandari, Sp.N

RS Palang Merah Indonesia - Bogor

Prof. Dr. dr. DPG Purwa Samatra, Sp.N, Subsp.NGD (K)

RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah – Denpasar

dr. Dyah Tunjungsari, Sp.N, Subsp.NGD (K)

RSUP Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo – Jakarta

dr. Haflin Soraya Hutagalung, Sp.N , Subsp.NGD (K), M.Ked (Neu)

RSUP H. Adam Malik – Medan

dr. Neila Raisa, Sp.N, Subsp.NGD (K), M.Biomed

RSUD Dr. Saiful Anwar Jawa Timur - Malang

dr. Priya Nugraha, Sp.N, Subsp.NGD (K)

RSUD Dr. Soetomo - Surabaya

dr. Rizal Tumewah, Sp. N, Subsp.NGD (K)

RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou - Manado

dr. Selly Marisdina, Sp.N, Subsp.NGD (K), MARS

RS Mohammad Hoesin - Palembang

dr. Sobaryati, SpN. Subsp. N.I.K (K), KIC., M.Kes

RSUP Dr. Hasan Sadikin - Bandung

dr. Sri Yenni Trisnawati, Sp.N, Subsp.NGD (K), M.Biomed

RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah – Denpasar

dr. Subagya, Sp.N, Subsp.NGD (K), CMC

RSUP Dr. Sardjito - Yogyakarta

BAB 1

PENDAHULUAN DAN METODOLOGI



BAB 1

PENDAHULUAN DAN METODOLOGI

1.1. PENDAHULUAN

1.1.1. Latar Belakang

Penyakit Parkinson adalah suatu kelainan fungsi otak yang secara patologi ditandai dengan degenerasi sel-sel saraf dalam otak yang disebut ganglia basalis, hilangnya pigmentasi di substansia nigra, adanya inklusi sitoplasmik yang disebut badan Lewy, serta penurunan dopamin di substansia nigra pars kompakta (SNc) dan korpus striatum. Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif terbanyak kedua setelah penyakit Alzheimer. Pada umumnya Penyakit Parkinson muncul pada usia 40-70 tahun, rata-rata di atas usia 55 tahun dan lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 3:2. Prevalensi tertinggi Penyakit Parkinson terjadi pada ras Kaukasian di Amerika Utara dan ras Eropa (0,98% hingga 1,94%), menengah terdapat pada ras Asia (0,018%) dan prevalensi terendah terdapat pada ras kulit hitam di Afrika (0,01%). Berdasarkan data WHO, insidensi Penyakit Parkinson di Asia menunjukkan 1,5 sampai 8,7 kasus per tahun di China dan Taiwan, sedangkan di Singapura, Wayakama dan Jepang terdapat 6,7 sampai 8,3 kasus per tahun dengan kisaran usia 60 - 96 tahun.

Di Indonesia, diperkirakan 10 orang dari setiap tahunnya mengalami Penyakit Parkinson. Penderita Parkinson sampai saat ini sekitar 200.000-400.000 dan diperkirakan akan menyerang 876.665 orang di Indonesia dari total jumlah penduduk sebesar 238.452.952. Total kasus kematian akibat Penyakit Parkinson di Indonesia menempati peringkat ke-12 di dunia dan peringkat ke-5 di Asia dengan prevalensi mencapai 1.100 kematian pada tahun 2002. Berdasarkan analisis *Global Burden of Disease Study*, prevalensi Penyakit Parkinson di Indonesia diperkirakan sebesar 117.531 hingga 178.755 kasus pada tahun 2016, dan diperkirakan terdapat 211.296 kematian akibat Penyakit Parkinson di seluruh dunia pada tahun 2016.

Adapun etiologi pasti dari penyakit ini masih belum bisa dipastikan, namun penurunan dopamin pada substansia nigra dihubungkan dengan faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor lingkungan tersebut antara lain usia, jenis kelamin, penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS), trauma kepala, gangguan kecemasan, paparan timbal, besi, dan tembaga. Penyakit Parkinson sangat memengaruhi kualitas hidup penderitanya, mulai dari gejala gangguan motorik yang ditimbulkan hingga gangguan non-motorik, ditambah dengan efek terapi obat jangka panjang. Tanda-tanda motorik utama Penyakit Parkinson adalah tremor saat beristirahat, bradikinesia, rigiditas, dan instabilitas postural. Penyakit Parkinson juga bisa menyebabkan manifestasi non-motorik, termasuk disfungsi otonom seperti konstipasi dan disfungsi seksual; gejala neuropsikiatri seperti demensia dan depresi; serta gangguan sensori seperti hiposmia dan parestesia. Secara umum, Penyakit Parkinson merupakan diagnosis klinis, yang artinya tidak ada *biomarker* untuk penyakit tersebut dan gambaran pada pencitraan kurang dapat memberikan hasil yang khas. Seiring berjalannya waktu, penyakit parkinson dapat menimbulkan beberapa komplikasi bagi penderitanya, seperti depresi, demensia, gangguan motorik dan gangguan otonom sehingga dapat semakin menurunkan kualitas hidup pasien.

Oleh karena itu, penyusunan Pedoman Tata Laksana Penyakit Parkinson dilakukan sebagai salah satu upaya untuk memberikan pedoman praktis perihal diagnosis, penilaian, serta penatalaksanaan yang efektif pada Penyakit Parkinson. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan usaha-usaha untuk mencegah meningkatnya prevalensi dan menurunkan angka rehospitalisasi, morbiditas, dan mortalitas dengan tata laksana yang paripurna.

1.1.2. Permasalahan

- a. Angka kejadian dan jumlah kasus Penyakit Parkinson semakin meningkat, seiring peningkatan angka harapan hidup dan industrialisasi, mengakibatkan semakin tingginya morbiditas dan mortalitas.
- b. Banyaknya masalah dan kompleksitas gejala Penyakit Parkinson, baik dari penemuan kasus (diagnosis dini), maupun tatalaksana awal dan lanjut, serta kesinambungannya.
- c. Belum maksimalnya sistem layanan komprehensif yang mempengaruhi rendahnya kualitas hidup pasien Penyakit Parkinson.
- d. Beragamnya variasi layanan kesehatan, baik dari segi fasilitas, sumber daya, maupun alat/sistem di setiap fasilitas pelayanan kesehatan, sehingga diperlukan standar profesional untuk mengoptimalkan peran setiap institusi dalam penanganan Penyakit Parkinson di tingkat nasional.

1.1.3. Tujuan

a. Tujuan Umum

Menjadi pedoman praktis dan arahan dalam melakukan skrining, diagnosis, penilaian dan penatalaksanaan Penyakit Parkinson.

b. Tujuan Khusus

- Meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan mengenai penanganan Penyakit Parkinson.
- Membuat pernyataan secara sistematis berdasarkan bukti ilmiah (*evidence based medicine*) untuk membantu tenaga kesehatan tentang pencegahan dan tatalaksana Penyakit Parkinson sesuai dengan standar global.
- Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi penentu kebijakan dalam penyusunan protokol pada fasilitas pelayanan kesehatan tingkat primer sampai tingkat lanjut dalam sistem rujukan nasional.

1.1.4. Sasaran

1. Semua tenaga kesehatan di bidang penanganan gangguan Penyakit Parkinson di Indonesia, mencakup dokter spesialis neurologi dan spesialis lainnya yang terkait, dokter umum, perawat, terapis dan tenaga kesehatan lain yang terlibat dalam penanganan holistik Penyakit Parkinson.
2. Pemangku kebijakan layanan kesehatan sebagai penanggung jawab dan pengambil keputusan dalam sistem layanan Penyakit Parkinson di fasilitas kesehatan masing-masing.
3. Semua pihak lain yang terlibat dalam peningkatan kualitas pelayanan Penyakit Parkinson di Indonesia.

1.2. METODOLOGI

1.2.1. Penelusuran Pustaka

Panduan ini mengacu pada :

- 2022 *European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section Guideline on the treatment of Parkinson's Disease-Invasive Therapies*,
- 2021 *Guidelines for Parkinson's Disease Treatment: Consensus from the Movement Disorders Scientific Department of The Brazilian Academy of Neurology – motor symptoms*,
- 2019 *Canadian Guideline for Parkinson's Disease*,
- 2018 *MDS International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease*,
- 2017 *Guideline Parkinson's Disease in Adults* oleh *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- 2016 *The Recommendation of Chinese Parkinson Disease and Movement Disorder Society Consensus on Therapeutic Management of Parkinson's Disease*.

1.2.2. Kajian Telaah Kritis Pustaka

Telaah kritis dilakukan oleh setiap kontributor dan dikaji oleh tim *Evidence Based Medicine* (EBM). Khusus untuk panduan dan pedoman penanganan Penyakit Parkinson, derajat rekomendasi ditetapkan melalui proses ADAPTE. Adapun pertimbangan melakukan proses adaptasi ini karena pembuatan panduan nasional membutuhkan sumber daya yang banyak dan besar. Organisasi profesi diharapkan menghasilkan lebih banyak panduan dalam waktu yang pendek dengan sumber daya yang terbatas. Setelah sekian tahun, sebenarnya metodologi dasar untuk pengembangan panduan telah sama, sehingga sejumlah besar organisasi profesi di dunia menghasilkan panduan tentang topik yang sama. Untuk memanfaatkan panduan yang ada dan mengurangi duplikasi, pilihan untuk pengembangan pedoman dengan cara melakukan adaptasi panduan yang telah ada.

Fase pertama proses ADAPTE yaitu fase pengaturan (*set-up*), meliputi persiapan untuk proses adaptasi. Fase kedua dari proses ADAPTE yaitu fase adaptasi, meliputi identifikasi pertanyaan kesehatan tertentu; mencari dan mengambil panduan; menilai kualitas pedoman, praktik terbaru, konten, konsistensi, dan penerapan; pengambilan keputusan seputar adaptasi; dan menyiapkan rancangan panduan versi adaptasi. Rekomendasi dari masing-masing pedoman diekstraksi dan dibagi berdasarkan konten dan ditinjau oleh masing-masing kelompok kerja. Setelah proses ADAPTE, kelompok kerja memilih pedoman dan rekomendasi untuk membuat panduan versi adaptasi. Setiap kelompok kerja dengan cermat memeriksa setiap rekomendasi, bukti dari mana rekomendasi berasal, penerimaan dan penerapan rekomendasi untuk konteks Indonesia. Setelah meninjau rekomendasi dari panduan, kelompok kerja memutuskan rekomendasi mana yang akan diterima, dan mana yang harus ditolak, serta rekomendasi mana yang diterima tetapi perlu dimodifikasi.

Pada fase finalisasi, rancangan Pedoman Tata Laksana Penyakit Parkinson ditinjau secara eksternal oleh mereka yang akan terpengaruh oleh implementasinya, seperti praktisi, pembuat kebijakan, administrator kesehatan, pasien, dan pelaku rawat. Tinjauan eksternal diajukan pertanyaan tentang apakah pengguna menyetujui rancangan pedoman, mengidentifikasi kekuatan dan kelemahan, dan modifikasi yang disarankan. Proses ini difasilitasi melalui pertemuan oleh Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia (PERDOSNI).

1.2.3. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

Peringkat bukti yang digunakan berdasarkan atas *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*, seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Peringkat bukti studi berdasarkan *Oxford Center for Evidence Based Medicine 2011 Levels of Evidence*

	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5
Diagnosis	Telaah sistematis studi potong lintang dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi potong lintang tunggal dengan acuan baku dan ketersamaran yang konsisten	Studi non-kon-sekutif atau studi tanpa acuan baku yang konsisten	Studi kasus-kon-trol atau acuan baku yang kurang baik atau non-independen	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit (<i>mechanism-based reasoning</i>)
Terapi (manfaat)	Telaah sistematis studi acak, telaah sistematis studi <i>nested case-control</i> , <i>n-of-1 trial</i> menggunakan pasien yang bersangkutan, atau studi observasional dengan efek dramatis	Studi randomisasi tunggal atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	Studi kohort terkontrol tanpa randomisasi (surveilans pasca pemasaan) dengan syarat jumlah subjek cukup besar untuk memastikan tidak adanya suatu efek buruk (untuk efek buruk jangka panjang, durasi <i>follow-up</i> harus cukup lama)	Seri kasus, studi kasus-kontrol, atau studi dengan kontrol masa lampau (<i>historical control</i>)	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit (<i>mechanism-based reasoning</i>)
Terapi (efek samping)	Telaah sistematis studi acak atau studi <i>n-of-1</i>	Studi acak atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis			
Prognosis	Telaah sistematis studi kohort insepisi (<i>inception cohort</i>)	Studi kohort insepisi	Studi kohort atau kelompok kontrol studi acak	Seri kasus atau studi kasus kontrol, atau studi kohort prognostik bermutu rendah	Tidak dapat diaplikasikan

Catatan :

*) Peringkat dapat diturunkan atas dasar kualitas studi, presisi yang buruk, inkonsistensi antar studi, atau karena *effect size* sangat kecil. Peringkat dapat dinaikkan apabila *effect size* sangat besar.

**) Telaah sistematis umumnya selalu lebih baik dibandingkan studi tunggal. Diterjemahkan dengan modifikasi dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*.

1.2.4. Derajat Rekomendasi

Tabel 2. Derajat Rekomendasi Berdasarkan Tingkat Kesahihan Suatu Studi. Ini tidak menggambarkan pentingnya secara klinis.

Derajat	Rekomendasi
A	Paling tidak satu meta-analisis, telaah sistematis atau uji acak terkendali dengan level 1++ dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 1+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target
B	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2++ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 1++ atau 1+
C	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2++
D	Bukti ilmiah level 3 atau 4 atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2+
Good Practice Point	Praktik terbaik yang direkomendasikan berdasarkan pengalaman klinis kelompok pengembangan panduan

Tabel 3. Definisi untuk Rekomendasi Spesifik³

Keterangan Efektif	Keterangan	Bukti yang diperlukan
Efektif	Bukti menunjukkan bahwa intervensi memiliki efek positif berdasarkan hasil yang dipelajari	Didukung oleh data dari setidaknya satu uji acak terkontrol (<i>randomized controlled trial</i> /RCT) berkualitas tinggi (skor $\geq 75\%$) tanpa data tingkat I yang bertentangan
Kemungkinan Efektif	Terdapat bukti menunjukkan, akan tetapi tidak cukup untuk menunjukkan bahwa intervensi memiliki efek positif pada hasil yang dipelajari	Didukung oleh data dari percobaan level I tanpa data level I yang bertentangan
Tidak Efektif	Bukti menunjukkan bahwa intervensi tidak memiliki efek positif pada hasil yang dipelajari	Didukung oleh data dari percobaan level I tanpa data level I yang bertentangan
Data Belum Cukup	Tidak terdapat bukti yang cukup untuk atau menentang efektivitas intervensi dalam pengobatan	Semua keadaan yang tidak sesuai dengan pernyataan sebelumnya
Keamanan		
Risiko yang dapat diterima tanpa pemantauan khusus		
Risiko yang dapat diterima dengan pemantauan khusus		
Risiko yang tidak dapat diterima		
Tidak cukup bukti untuk membuat kesimpulan tentang keamanan intervensi		
Implikasi Klinis		
Secara klinis bermanfaat	Disebutkan efektif, tidak efektif, ataupun kondisi berbahaya (memiliki manfaat/prediktif atau tidak memiliki manfaat/prediktif) untuk kondisi tertentu dalam populasi yang ditentukan	
Kemungkinan Bermanfaat	Pada kondisi tertentu, bukti yang tersedia menunjukkan akan tetapi tidak cukup untuk menyimpulkan bahwa intervensi memberikan manfaat klinis.	
Investigasi	Bukti yang tersedia tidak mencukupi untuk mendukung penggunaan intervensi dalam praktek klinis, studi lebih lanjut mungkin dibenarkan	
Tidak bermanfaat	Pada kondisi tertentu, bukti yang tersedia cukup untuk mengatakan bahwa intervensi tidak memberikan manfaat klinis.	

Tabel 4. Tingkatan Rekomendasi

Level	Rekomendasi
A	Disebutkan efektif, tidak efektif, ataupun kondisi berbahaya (memiliki manfaat/prediktif atau tidak memiliki manfaat/prediktif) untuk kondisi tertentu dalam populasi yang ditentukan
B	Kemungkinan efektif, tidak efektif, atau kondisi berbahaya (memiliki manfaat/prediktif atau tidak memiliki manfaat/prediktif) untuk kondisi tertentu dalam populasi yang ditentukan
C	Memiliki peluang efektif, tidak efektif, atau berbahaya (atau mungkin bermanfaat / prediktif atau tidak berguna / prediksi) untuk kondisi tertentu dalam populasi yang ditentukan
U	Data yang dimiliki tidak mencukupi atau bertentangan; berdasarkan perkembangan pengetahuan terkini tidak memiliki cukup bukti

Tabel 5. Klasifikasi Berdasarkan Bukti untuk Studi Terapi

Kelas 1	Sebuah uji klinis acak dan terkontrol terhadap suatu intervensi dengan penilaian hasil yang disamakan atau objektif pada populasi yang representatif. Juga memenuhi kriteria a sampai e*.
Kelas 2	Sebuah uji klinis terkontrol acak terhadap suatu intervensi pada populasi representatif dengan penilaian hasil yang disamakan atau objektif yang tidak memiliki satu kriteria a-e di atas, atau sebuah studi kohort prospektif yang cocok dengan penilaian hasil yang disamakan atau objektif pada populasi representatif yang memenuhi kriteria b-e di atas.
Kelas 3	Semua uji coba terkontrol lainnya (termasuk kontrol riwayat penyakit alami) pada populasi representatif, di mana hasilnya dinilai secara independen, atau didapatkan secara mandiri melalui pengukuran hasil yang objektif.
Kelas 4	Studi yang tidak memenuhi kriteria Kelas I, II, atau III termasuk konsensus atau pendapat ahli.

*a : alokasi yang tersembunyi; b : kriteria eksklusi / inklusi yang ditentukan dengan jelas; c : Luaran utama ditentukan dengan jelas; d : penilaian untuk drop-out (dengan setidaknya 80% subyek terdaftar telah menyelesaikan studi) dan crossover dengan angka cukup rendah untuk meminimalisasi bias; e : Uji non-inferioritas untuk membuktikan efektifitas untuk satu atau kedua obat.

BAB 2

EDUKASI DAN DIAGNOSIS



BAB 2

EDUKASI DAN DIAGNOSIS

2.1. EDUKASI

Penyakit Parkinson atau *Parkinson's Disease* (PD) adalah gangguan neurodegeneratif yang menyebabkan gejala motorik dan non-motorik dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Gejala Penyakit Parkinson dapat melibatkan seluruh organ tubuh, tidak hanya sistem motorik atau pergerakan saja, tetapi juga mempengaruhi sistem pencernaan, sistem saraf otonom, tidur, neuropsikiatri dan kognitif. Beberapa gejala non-motorik berkembang sebelum onset gejala motorik (gejala prodromal), misalnya gangguan penciuman, gangguan tidur, konstipasi, atau depresi.

Penyakit Parkinson bersifat kronis dan progresif sehingga dapat menurunkan kualitas hidup bagi pasien dengan penyakit ini dan pengasuh mereka. Seseorang yang menderita Penyakit Parkinson perlu didorong untuk berpartisipasi dalam pilihan tentang perawatan mereka sendiri. Komunikasi dapat berbentuk lisan dan tulisan. Diskusi tersebut bertujuan untuk mencapai keseimbangan antara memberikan informasi yang realistis dan mendorong optimisme. Keluarga dan pengasuh perlu juga diberitahu tentang kondisi dan layanan dukungan yang tersedia.

Saat pasien pertama kali didiagnosis dengan Penyakit Parkinson, tenaga kesehatan perlu menjelaskan dasar dari diagnosis itu diambil, penyebab penyakit serta gejala dan kondisi apa saja yang akan dialami oleh pasien seiring dengan bertambahnya keparahan penyakit. Selain itu, juga perlu disampaikan tentang bagaimana ini dapat mempengaruhi hubungan interpersonal dan kemampuan untuk melakukan pekerjaan sehari-hari.

Seiring waktu, Penyakit Parkinson memengaruhi setiap aspek dari kehidupan sehari-hari seseorang. Apa yang dahulu adalah kegiatan biasa, akan menjadi kegiatan yang memerlukan perhatian penuh dan sering menyebabkan frustrasi dan kegelisahan. Hal ini akan menyebabkan peningkatan ketergantungan akan orang lain, yang seterusnya akan menyebabkan perasaan menjadi beban orang lain, menurunkan harga diri dan menimbulkan jarak pada hubungan interpersonal. Hal ini menyebabkan seseorang dengan Penyakit Parkinson membutuhkan hal yang lebih dari sekedar pengobatan. Pendekatan terpusat pribadi untuk perawatan dan pengobatan membutuhkan komunikasi terbuka dengan tenaga kesehatan yang dapat memberikan informasi yang cukup dan berbasis bukti, dan apabila bukti yang cukup tidak ada, setidaknya dapat memberikan informasi yang berguna bagi pasien.

Hal-hal yang perlu diperhatikan saat berbicara dengan pasien Penyakit Parkinson dan yang merawat pasien:

1. Gaya, sikap, dan frekuensi komunikasi yang penuh pengertian dan sopan.
2. Akses yang mudah untuk mendapatkan informasi bagi pasien dalam setiap perjalanan Penyakit Parkinson.
3. Kejujuran dan sensitivitas dalam menyediakan informasi untuk memenuhi kebutuhan medis yang berubah-ubah.
4. Memberikan semangat untuk tetap mandiri pada orang dengan penyakit parkinson untuk memenuhi kebutuhan dan pilihan pribadinya.
5. Melibatkan orang yang merawat dan keluarga yang juga terkena imbas penyakit parkinson dan membutuhkan informasi dan dukungan dalam setiap kunjungan medis.

Dari *NICE Guidelines Parkinson's Disease in Adults* tahun 2017 dan juga diadaptasi oleh *Canadian Guideline for Parkinson Disease* edisi kedua tahun 2019, untuk berkomunikasi dengan pasien Penyakit Parkinson disarankan :

1. Komunikasi dengan pasien Penyakit Parkinson perlu diarahkan untuk menyemangati mereka untuk berpartisipasi dalam penentuan dan memilih perawatan diri mereka sendiri.
2. Diskusi sebaiknya mengarahkan kepada mencapai keseimbangan antara memberikan informasi yang jujur dan realistis tentang kondisi pasien, dan meningkatkan optimisme pasien.
3. Perlunya cara komunikasi verbal dan tertulis dalam berkomunikasi dengan pasien, dimana mengikuti kemampuan kognitifnya yang dapat menurun seiring waktu.
4. Keluarga dan pemberi perawatan pasien sebaiknya diberikan informasi mengenai kondisi, hak mereka untuk menilai perawatan, dan layanan dukungan yang tersedia.
5. Pasien sebaiknya memiliki rencana perawatan yang komprehensif yang telah disetujui diantara pasien itu sendiri, keluarga, perawat pasien, dan semua tenaga kesehatan yang terlibat.
6. Pasien dapat ditawarkan cara yang mudah untuk mengakses pelayanan spesialisik.

Pendekatan tim interdisiplin atau multidisiplin dalam merancang rencana perawatan yang disesuaikan dengan kebutuhan-kebutuhan khusus pada pasien Penyakit Parkinson dinilai sangat penting untuk mempertahankan kualitas hidup pasien. Tidak ada satu grup (dokter layanan primer atau ahli neurologi, contohnya) yang dapat memenuhi semua kebutuhan pasien Penyakit Parkinson. Diperlukan pendekatan multidisiplin dari beragam cabang ilmu yang bersama-sama menangani satu pasien untuk memenuhi kebutuhan pasien penyakit parkinson. Namun hal ini sangat terkendala pada pasien yang berada di daerah yang jauh dari fasilitas kesehatan yang memadai.

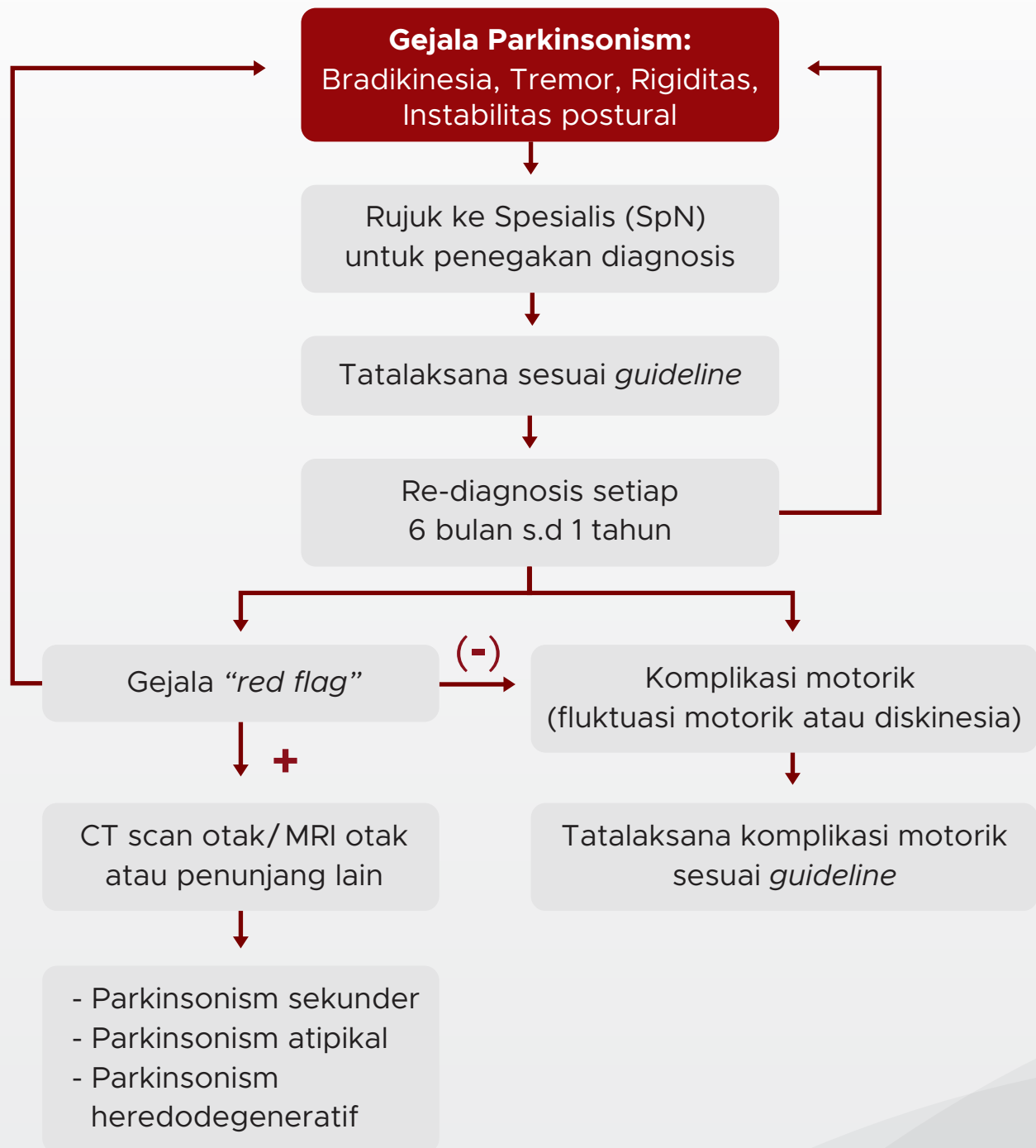
Komunikasi dengan penderita penyakit parkinson seharusnya bertujuan untuk memberdayakan mereka agar dapat terlibat dalam proses penilaian dan pengambilan keputusan terkait perawatan mereka sendiri. Dalam berdiskusi, tujuan utamanya adalah mencapai keseimbangan antara memberikan informasi yang jujur dan realistis mengenai kondisi tersebut dan mendorong rasa optimisme. Mengingat kemungkinan gangguan kemampuan kognitif, masalah komunikasi, dan/atau depresi yang dapat dialami oleh penderita penyakit parkinson, penting untuk menyajikan informasi secara lisan dan tertulis sepanjang perkembangan penyakit.

Pendekatan ini harus disesuaikan secara individual dan diperkuat melalui komunikasi yang konsisten dari para profesional terlibat. Keluarga dan pengasuh juga perlu diberikan informasi mengenai kondisi tersebut, hak mereka terhadap Penilaian Pengasuh, dan layanan dukungan yang tersedia. Rencana perawatan komprehensif perlu disusun bersama antara pasien, anggota keluarga, pengasuh yang relevan, dan penyedia layanan kesehatan spesialis dan sekunder. Pasien dapat diberikan akses untuk mendapatkan pelayanan spesialisik.

2.2. DIAGNOSIS

Penyakit Parkinson ditandai dengan gejala gerakan lambat (bradikinesia), tremor istirahat, kekakuan dan instabilitas postural. Penyakit Parkinson adalah kelainan kompleks yang sulit didiagnosis secara klinis, terutama pada tahap awal. Idealnya, pasien dirujuk ke dokter spesialis neurologi sesegera mungkin untuk penegakan diagnosis.

DIAGNOSIS PENYAKIT PARKINSON



Penyakit Parkinson harus dicurigai pada seseorang yang mengalami tremor, kekakuan, gerakan lambat, masalah keseimbangan, atau gangguan berjalan. Tidak ada penanda secara khusus dan diterima secara universal dengan sensitivitas yang memadai untuk mendefinisikan Penyakit Parkinson dan membedakannya dengan sindrom Parkinsonian lainnya. Namun demikian, Penyakit Parkinson yang tipikal harus dibedakan dengan parkinsonisme sekunder atau tremor, yang diakibatkan dari paparan obat neuroleptik, maupun adanya perubahan struktural di otak, seperti hidrocefalus tekanan normal, stroke pembuluh darah kecil multipel (parkinsonisme vaskular), dan tumor.

Penyakit Parkinson juga harus dipisahkan dari bentuk neurodegeneratif parkinsonisme lainnya, yang meliputi *multiple system atrophy*, *progressive supranuclear palsy*, *corticobasal syndrome*, dan beberapa sindrom demensia.

Hingga tahun 2015, kriteria klinis Diagnosis Penyakit Parkinson yang paling banyak diterima oleh dunia adalah dari *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*. Pada tahun 2015, *International Parkinson and Movement Disorders Society* mempublikasikan dua kriteria klinis penyakit parkinson, yaitu *clinically established Parkinson's Disease* dan *clinically probable Parkinson's Disease*. *Clinically established Parkinson's Disease* ditegakkan bila pasien mengalami berbagai gejala tipikal tanpa disertai gejala yang mengarah Parkinsonism atipikal. Sedangkan *clinically probable Parkinson's Disease* ditegakkan bila gejala suportif lebih banyak dari adanya gejala atipikal.

Penyakit Parkinson yang tipikal melibatkan degenerasi neuron dopaminergik bersama dengan hilangnya kelompok neuron lainnya, dan pada sebagian besar kasus onset lambat, terdapat badan inklusi intraseluler (disebut sebagai badan Lewy). Namun, badan Lewy terjadi pada banyak kelainan otak, termasuk pada individu yang secara klinis tidak dicurigai mengalami penyakit parkinson. Berdasarkan temuan otopsi, hingga 20% dari pasien yang didiagnosis dengan penyakit parkinson selama hidupnya ternyata memiliki diagnosis alternatif. Penilaian diagnosis ulang sebaiknya dilakukan setiap 6-12 bulan atau terdapat gejala atipikal baru, mengingat potensi kesalahan dalam penegakan diagnosis. Jadi pasien sebaiknya ditawarkan untuk mendapat perawatan jangka panjang dan dilakukan analisis terhadap respons preparat pengganti dopamin.

Beberapa tantangan obat atau tes diagnostik telah diusulkan untuk membantu dalam mendiagnosis Penyakit Parkinson atau dalam membedakan antara penyakit parkinson dan sindrom Parkinsonism lainnya. Jika seseorang memiliki penyakit parkinson, maka orang tersebut seringkali memiliki respons baik terhadap levodopa. Hal ini dapat digunakan untuk membantu memperkuat diagnosis. Sampai saat ini, tidak ada tes diagnostik yang telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang memadai untuk mendiagnosis penyakit parkinson pada saat kunjungan pertama dan untuk membedakan penyakit parkinson dari bentuk parkinsonisme lainnya.

- Dokter harus menyadari spesifisitas yang buruk dari diagnosis klinis Penyakit Parkinson pada tahap awal penyakit, dan pertimbangkan ketidakpastian ini saat memberikan informasi kepada pasien dan saat merencanakan penatalaksanaan.
- Pasien harus ditawarkan tindak lanjut jangka panjang untuk meninjau diagnosis Penyakit Parkinson.
- Pasien yang awalnya diduga mengalami penyakit parkinson dapat menjalani uji coba terapi penggantian dopamin untuk membantu penegakan diagnosis yang akurat.
- Test tantangan akut pemberian levodopa maupun apomorphine sebaiknya tidak dipakai sebagai satu-satunya cara untuk mendiagnosis Penyakit Parkinson. Pasien dengan dugaan penyakit parkinson harus dipertimbangkan untuk uji coba pengobatan levodopa jangka panjang.

Modalitas pencitraan telah banyak diteliti selama beberapa tahun untuk mendiagnosis Penyakit Parkinson yang lebih akurat. Namun, hingga saat ini, belum ada satu modalitas pun yang telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup untuk mencapai tujuan itu.

- Tes penciuman objektif tidak direkomendasikan untuk mendiagnosis Penyakit Parkinson.
- Penggunaan pencitraan fungsional secara rutin tidak direkomendasikan untuk diagnosis banding Penyakit Parkinson dan sindrom Parkinsonism plus gangguan seperti *progressive supranuclear palsy* dan *multiple system atrophy*.
- Pemindaian *positron emission tomography* (PET) tidak direkomendasikan sebagai bagian dari pemeriksaan diagnostik sindrom parkinsonian.
- *I-ioflupane single-photon emission computed tomography* (I-FP-CIT SPECT) seharusnya dianggap sebagai bantuan untuk diagnosis klinis pada pasien di mana ada ketidakpastian antara Penyakit Parkinson dan Parkinsonisme, atau gangguan tremor lain.
- Pemindaian *computed tomography* atau *magnetic resonance imaging* (MRI) otak tidak harus rutin diterapkan dalam diagnosis Penyakit Parkinson.

Pemeriksaan genetik untuk monogenik Parkinsonism tidak direkomendasikan pada praktek secara rutin. Tetapi dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada pasien yang meminta secara sukarela, terutama pada Penyakit Parkinson awitan dini. Konseling dan tes tersebut harus dilakukan oleh dokter spesialis neurologi konsultan gangguan gerak.

BAB 3

TATALAKSANA MOTORIK PENYAKIT PARKINSON TAHAP AWAL



BAB 3

TATALAKSANA MOTORIK PENYAKIT PARKINSON

TAHAP AWAL

Tatalaksana Penyakit Parkinson (PP) saat ini hanya bersifat simptomatik dan tidak ada pengobatan farmakologis yang dapat memodifikasi progresivitas dari penyakit. Pilihan obat untuk tatalaksana PP stadium awal adalah obat dopaminergik yaitu levodopa, agonis dopamin (DA), *inhibitor enzim Monoamine Oxidase-B (MAO-B)* dan *inhibitor Catechol-O-Methyl Transferase (COMT)*. Selain itu terdapat golongan obat nondopaminergik meliputi amantadine dan antikolinergik. Penggunaan obat-obatan pada tahap awal PP ditinjau berdasarkan bukti ilmiah (Tabel 1).

Tabel 1. Obat untuk PP tahap awal dan tingkat bukti

Terapi	Monoterapi	Terapi Adjuvan
Levodopa	Derajat A	Derajat A
Agonis Dopamin		
Pramipexole	Derajat A	
Rotigotine	Derajat A	
Bromokriptin	Derajat C – Tidak Efektif	
Inhibitor MAO-B		
Rasagiline	Derajat A	Derajat B
Selegiline	Derajat B	Derajat B
<i>Safinamide</i> (*plus channel blocker)		Derajat C
Amantadine	Derajat C	Derajat C
Antikolinergik	Derajat B	Derajat B

Tabel 2. Obat-obatan yang umumnya diresepkan pada Penyakit Parkinson

Kelas	Formulasi Umum	Kisaran dosis tipikal	Efek samping utama	Pertimbangan tambahan
Levodopa + inhibitor dopa dekarboksilase	Levodopa/ karbidopa	Levodopa 300-1000 mg per hari, diberikan 3-5 kali/hari	Mual <i>Orthostatic dizziness</i>	Terapi lini pertama pada sebagian besar pasien
	Levodopa/ benserazid	Levodopa 300-1000 mg per hari, diberikan 3-5 kali/hari	Mual <i>Orthostatic dizziness</i>	Terapi lini pertama pada sebagian besar pasien
Levodopa + inhibitor dopa dekarboksilase + inhibitor COMT	Levodopa/karbidopa/ entacapone*	Levodopa 300-1000 mg per hari, diberikan 3-5 kali/hari	Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Somnolen	Inisiasi oleh spesialis (neurolog atau spesialis Penyakit Parkinson) disarankan
Inhibitor MAO-B	Rasagilin	1 mg setiap hari	Biasanya ditoleransi dengan baik Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Potensi toksisitas serotonin bila dikombinasikan dengan obat serotonergik lainnya	Dapat menjadi pengobatan lini pertama untuk gejala yang lebih ringan
	Selegilin	2,5-10 mg setiap hari (dalam dua dosis terbagi, pagi dan siang hari)	Kebingungan Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Potensi toksisitas serotonin bila dikombinasikan dengan obat serotonergik lainnya	
	Safinamide (*plus channel blocker)	50-100 mg setiap hari	Biasanya ditoleransi dengan baik Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Potensi toksisitas serotonin bila dikombinasikan dengan obat serotonergik lainnya	
Agonis dopamin	Pramipexole	<i>Controlled release:</i> 0,375-3 mg setiap hari <i>Immediate release:</i> 0,125 mg -1 mg tiga kali sehari	Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Halusinasi Gangguan kontrol impuls Edema perifer Withdrawal syndrome jika dikurangi atau berhenti dengan cepat	Gunakan dengan hati-hati pada lansia dan pasien yang Berisiko mengalami gangguan kontrol impuls (perjudian, gangguan penggunaan alkohol, perilaku hiperseksual)
	Patch rotigotin	2-8 mg <i>patch</i> setiap hari	Reaksi pada tempat aplikasi Mual <i>Orthostatic dizziness</i> Halusinasi Gangguan kontrol impuls Edema perifer Withdrawal syndrome jika dikurangi atau berhenti dengan cepat	Gunakan dengan hati-hati pada lansia dan pasien yang berisiko mengalami gangguan kontrol impuls (perjudian, gangguan penggunaan alkohol, perilaku hiperseksual)
Antikolinergik	Triheksifenidil	0,5- 5 mg setiap hari (hingga 3 atau 4 dosis terbagi)	Kebingungan Retensi urin Sembelit Mulut kering Mata kering	Kadang-kadang berguna untuk tremor istirahat dominan Gunakan dengan hati-hati pada pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan kognitif
Antagonis reseptor NMDA	Amantadin	100 mg 1-3 kali sehari	Halusinasi Edema perifer Insomnia Livedo retikularis	Berguna untuk pengelolaan diskinesia Hindari pemberian sore atau malam hari untuk mengurangi risiko insomnia Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal jantung Inisiasi oleh spesialis (neurolog atau spesialis penyakit parkinson) disarankan

3.1 Prinsip tatalaksana PP Tahap Awal

Terapi farmakologis pada PP bersifat individual dengan tujuan meringankan gejala motorik dan meningkatkan kualitas hidup tanpa menyebabkan efek samping. Tidak ada satu pengobatan yang khusus yang direkomendasikan untuk inisiasi terapi. Faktor yang mempengaruhi pemilihan obat adalah beratnya gejala, apakah gejala mempengaruhi tangan dominan, faktor sosial (misalnya rasa malu pada pasien, kemampuan bekerja atau berpartisipasi dalam aktivitas seperti hobi), biaya, dan keinginan pasien.

3.2. Obat Dopaminergik

3.2.1 Levodopa

Levodopa adalah prekursor utama dopamin yang diangkut secara aktif dari saluran pencernaan (duodenum dan jejunum). Waktu paruh plasma bervariasi dari 50 hingga 120 menit. Enzim paling signifikan yang terlibat dalam metabolisme perifer levodopa adalah *dopa decarboxylase* (DDC) dan *Catechol-O-Methyl Transferase* (COMT).

Levodopa melewati sawar darah otak melalui transportasi aktif dan diubah menjadi dopamin oleh DDC dalam neuron dopaminergik dan disimpan dalam vesikel sinaptik oleh *vesicular monoamine transporter-2* (VMAT-2), kemudian dilepaskan ke celah sinaptik. Levodopa dianggap sebagai pengobatan pilihan dibandingkan dengan obat dopaminergik lainnya untuk mengatasi Penyakit Parkinson tahap awal.

Levodopa monoterapi lebih efektif dibandingkan agonis dopamin dan inhibitor MAO-B monoterapi dalam memperbaiki gejala motorik. Studi Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease (ELLDOPA) menggunakan tiga dosis levodopa yang berbeda (150, 300, dan 600 mg) pada tahap awal. Subjek dipilih secara acak untuk menerima plasebo atau karbidopa-levodopa dengan dosis tertentu.

Dosis ditingkatkan hingga maksimum selama sembilan minggu. Pasien PP menunjukkan peningkatan skor *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) yang signifikan setelah 40 minggu dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Dosis levodopa yang lebih tinggi berhubungan dengan risiko komplikasi motorik yang lebih tinggi, oleh karena itu disarankan untuk memulai dengan dosis serendah mungkin (Derajat A). Uji klinis pada PP tahap awal menunjukkan manfaat simptomatik dengan levodopa/carbidopa pada dosis 150–300 mg/hari dan risiko diskinesia yang lebih rendah pada dosis <400 mg. Diperlukan pemantauan respons motorik pasien yang mengonsumsi levodopa secara rutin dalam penyesuaian dosis untuk mendeteksi adanya diskinesia, fluktuasi motorik dan hipotensi postural. Dosis dipertahankan serendah mungkin pada efek terapeutik yang diharapkan untuk meminimalisir risiko diskinesia dan efek samping.

Mengonsumsi levodopa bersama makanan mempengaruhi penyerapan levodopa di saluran pencernaan karena dapat memperlambat pengosongan lambung. Asupan diet tinggi protein menyebabkan peningkatan konsentrasi asam amino netral yang dapat mengurangi absorpsi levodopa ke dalam otak. Pada PP tahap awal, mengonsumsi levodopa bersama makanan dapat mengurangi efek samping mual sehingga dapat meningkatkan kepatuhan terhadap terapi. Pada tahap penyakit yang lebih lanjut, mengonsumsi levodopa bersama makanan dapat mengurangi efikasi terapeutik.

Meskipun risikonya lebih rendah daripada DA, levodopa dapat menyebabkan efek samping *impulse control disorders* (ICDs), *excessive daytime sleepiness* (EDS), dan halusinasi, serta mengeksaserbasi hipotensi postural.

3.2.2. Agonis Dopamin (*Dopamine agonist/DA*)

DA bekerja langsung pada reseptor dopamin striatal dengan afinitas khusus terhadap subfamili reseptor D2 dan kerjanya tidak bergantung pada enzim pengubah dopamin. Agonis dopamin adalah obat paling poten kedua setelah levodopa untuk mengontrol gejala motorik pada PP.

Efektivitasnya lebih rendah daripada levodopa namun juga memiliki risiko fluktuasi motorik yang lebih kecil. DA dapat diberikan sebagai terapi dopaminergik awal untuk memperbaiki gejala motorik pada pasien PP tahap awal yang berusia <60 tahun. Inisiasi terapi dengan DA efektif memperbaiki gejala PP pada stadium awal, menyebabkan pemberian levodopa dapat ditunda untuk sementara, sehingga juga menunda terjadinya fluktuasi motorik.

DA yang boleh diberikan sebagai lini pertama adalah golongan non ergot yaitu pramipexole dan rotigotine. Pramipexole meningkatkan respon motorik dan ADL pasien, dengan persentase komplikasi motorik yang lebih rendah daripada levodopa.

Rotigotine patch dimulai dosis 2 mg/ 24 jam, dititrasi setiap minggu hingga dosis 6 mg/jam dan dipertahankan selama 6 bulan efektif menurunkan skor UPDRS pada PP tahap awal. DA golongan ergot yaitu bromokriptin tidak terbukti bermanfaat dibandingkan dengan levodopa.

Efek samping utama DA adalah rasa kantuk yang berlebihan dan *impulse control disorders* (ICDs). Agonis dopamin seharusnya tidak diberikan kepada pasien dengan PP tahap awal yang memiliki risiko lebih tinggi terhadap efek samping terkait obat, termasuk individu yang berusia >70 tahun, pasien dengan riwayat *impulse control disorders* (ICDs), *excessive daytime sleepiness* (EDS), halusinasi, dan pasien dengan gangguan kognitif. DA juga dapat mengeksaserbasi hipotensi postural. Pada individu di atas 70 tahun DA harus digunakan dengan sangat hati-hati.

Gejala non-motorik terkait PP kadang tidak khas sehingga tidak selalu disampaikan oleh pasien kepada dokter. Klinisi dapat melakukan skrining dengan beberapa kuesioner untuk mendeteksi adanya efek samping yang terkait dengan DA. *The Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons Disease* (QUIP) adalah alat skrining yang tervalidasi untuk ICDs dan perilaku kompulsif lainnya, termasuk judi, perilaku seksual, pembelian, perilaku makan, dan penggunaan obat yang kompulsif. Pasien dengan skor QUIP yang tinggi memiliki risiko tinggi terhadap perilaku impulsif-kompulsif.

Penilaian EDS dapat menggunakan metode *The Epworth Sleepiness Scale* (ESS). ESS adalah skala pengukuran diri yang dapat digunakan pasien menilai kemungkinan mereka untuk mengantuk atau tertidur saat melakukan berbagai aktivitas. Skor total ESS adalah jumlah skor 8 item yang berkisar dari 0 hingga 24, di mana skor yang lebih tinggi menunjukkan kantuk yang lebih besar.

Skor ESS di atas 10 dianggap mewakili EDS. QUIP dan ESS adalah skala yang diisi oleh pasien dengan waktu pengisian kurang dari 10 menit dan tersedia secara publik untuk penggunaan klinis.

Dalam meresepkan DA, klinisi dapat memulai dengan dosis terendah, meningkatkan dosis secara bertahap hingga tercapai efek yang diinginkan atau terjadi efek samping. Dosis yang memiliki efek terapeutik dipertahankan serendah mungkin. Dosis terendah yang diakui memiliki efikasi klinis yaitu Ropinirole 6–9 mg/hari, Pramipexole 1.5 mg/hari, atau Rotigotine 4 mg/24 jam. Efek samping pertama yang muncul saat dosis dinaikkan adalah mual, pusing, mengantuk, dan pada beberapa kasus halusinasi.

Formulasi yang tersedia adalah ropinirole, pramipexole, rotigotine dan bromokriptin. Pramipexole tersedia dalam formulasi pelepasan segera dan jangka panjang. Rotigotine diformulasikan dalam patch transdermal berbahan dasar silikon. Penggunaan rotigotine *patch* dapat menyebabkan reaksi kulit, *patch* harus dipindahkan setiap 24 jam dan tidak boleh diletakkan di area kulit yang sama selama 14 hari. DA derivat ergot misalnya bromokriptin sebaiknya tidak digunakan sebagai terapi lini pertama pada PP. Bromokriptin, yang saat ini penggunaannya sangat terbatas, dapat menimbulkan risiko fibrosis peritoneum, pleura, dan perikardial serta kerusakan katup jantung sehingga jika meresepkan obat ini maka sebaiknya melakukan pemeriksaan awal Laju Endap Darah (LED), fungsi ginjal, *echocardiography* jantung, dan foto *X-Ray*.

Dalam penggunaan DA apabila terjadi efek samping yang mengganggu, meliputi ICDs, EDS, *sudden-onset sleep*, gangguan kognitif, atau halusinasi, maka obat harus diturunkan atau dihentikan. Secara umum dalam menghentikan semua obat antiparkinson tidak boleh dilakukan secara mendadak untuk menghindari terjadinya akinesia akut atau neuroleptic malignant syndrome. Dalam menurunkan dosis atau menghentikan DA secara khusus harus memperhatikan adanya gejala *dopamine agonist withdrawal syndrome* (DAWS).

3.2.3. Inhibitor MAO-B

Inhibitor MAO-B meningkatkan kadar dopamin ekstraseluler di otot lurik. Formulasi yang tersedia adalah: selegiline, rasagiline, dan safinamide. Selegiline dimetabolisme menjadi turunan amfetamin, sedangkan salah satu metabolit rasagiline adalah 1-aminoindan yang mempunyai efek antiparkinson. Rasagiline tidak boleh digunakan bersamaan dengan fluoxetine dan fluvoxamine. Selegiline dan rasagiline merupakan inhibitor MAO-B yang bersifat ireversibel.

Safinamide adalah inhibitor MAO-B yang memiliki efek dopaminergik dan non-dopaminergik. Efek dopaminergik dari safinamide menyebabkan peningkatan kadar dopaminergik di otak melalui inhibisi MAO-B yang sangat selektif dan reversibel. Sifat reversibel ini memiliki keuntungan, karena dalam penggunaannya tidak diperlukan restriksi makanan tertentu. Efek non dopaminergik melalui blokade kanal sodium *voltage-gated* dan modulasi kanal kalsium tipe-N yang menyebabkan inhibisi pelepasan glutamat berlebih.

Safinamide dosis 50-200 mg aman dan dapat ditoleransi dengan insidensi efek samping yang rendah dibandingkan dengan placebo. Penggunaan safinamide perlu memperhatikan potensi interaksi jika digunakan dengan obat-obatan anti *anxiety*, amantadine, dan *selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)*. Safinamide disetujui sebagai terapi *add-on* pada penggunaan levodopa atau DA dosis stabil pada PP tahap lanjut, dan belum cukup bukti ilmiah untuk diberikan di tahap awal. Sebagian besar pasien yang menjalani monoterapi dengan inhibitor MAO-B akan memerlukan terapi tambahan dalam 2 hingga 3 tahun dibandingkan dengan pasien yang menjalani pengobatan dengan levodopa atau DA. Pengobatan awal PP dengan inhibitor MAO-B dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk terjadi efek samping yang berhubungan dengan penghentian obat.

3.2.4. Inhibitor COMT

Inhibitor COMT menurunkan metabolisme levodopa dengan meningkatkan pasokan ke sistem saraf pusat sehingga kadar levodopa dalam plasma lebih stabil.² Studi *controlled double-blind* dengan inhibitor COMT menunjukkan pengurangan periode *OFF* dengan peningkatan satu hingga dua jam dalam periode *ON*, dan perbaikan pada skor motorik UPDRS. Obat ini tidak boleh digunakan sebagai monoterapi tetapi harus dikonsumsi bersamaan dengan levodopa. Meta-analisis pada tahun 2017 dari 14 studi, menyatakan bahwa penambahan entacapone dengan levodopa efektif dalam pengelolaan fluktuasi *motoric*.

3.3. Obat Non Dopaminergik

3.3.1. Antagonis N-Metil-D-Aspartat (*NMDA Antagonist*)

Amantadine memiliki titik tangkap kerja dengan meningkatkan pelepasan dopamin dan menghambat reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA). Amantadine dapat menjadi opsi monoterapi namun pemberiannya pada PP tahap awal belum memiliki bukti ilmiah yang kuat, serta perlu pengawasan untuk efek samping livedo retikularis dan edema tungkai, dan berhati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal.

3.3.2. Antikolinergik

Obat antikolinergik bekerja dengan memblokir reseptor asetilkolin dan bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan antara defisit dopaminergik dan kelebihan kolinergik striatal pada PP. Alasan utama penurunan penggunaan antikolinergik dalam terapi saat ini berkaitan erat dengan peningkatan risiko demensia, khususnya pada populasi usia >60 tahun. Antikolinergik, baik sebagai monoterapi maupun terapi tambahan, tidak boleh menjadi pilihan pengobatan lini pertama pada PP tahap awal karena tingginya tingkat efek samping. Penggunaan antikolinergik hanya diindikasikan pada kasus khusus dan pasien usia kurang dari 70 tahun, dan dengan mempertimbangkan efek samping yang dapat terjadi yaitu penglihatan kabur, retensi urin, dan gangguan memori. Obat ini hanya efektif untuk terapi tremor dan rigiditas serta untuk mengurangi saliva (sialorrea), namun tidak efektif untuk memperbaiki kelambatan gerak.

BAB 4
GUIDELINE TATALAKSANA
PENYAKIT PARKINSON
TAHAP LANJUT
(*ADVANCED PARKINSON DISEASE*)



BAB 4

GUIDELINE TATALAKSANA PENYAKIT PARKINSON TAHAP LANJUT (*ADVANCED PARKINSON DISEASE*)

4.1. Tatalaksana Penyakit Parkinson Tahap Lanjut

Levodopa merupakan pengobatan farmakologis standar emas dimana pada akhirnya semua pasien dengan penyakit parkinson akan membutuhkan pengobatan dengan levodopa. Pada Penyakit Parkinson tahap lanjut, respon terhadap levodopa menurun disertai dengan adanya fluktuasi dan diskinesia. Sebagai aturan praktis, semua obat antiparkinson dapat menyebabkan diskinesia, tetapi levodopa lebih mungkin menyebabkan diskinesia. Fluktuasi motorik yang paling utama adalah fenomena *wearing off* (efek levodopa lebih pendek), *delayed-on* (penundaan efek motorik), dan *no-on* (tidak ada efek motorik). Pada kondisi fluktuasi motorik atau diskinesia, penambahan obat selain levodopa dengan mempertimbangkan beberapa kondisi antara lain :

- Keadaan klinis pasien tersebut misalnya gejala Penyakit Parkinson, komorbiditas dan risiko dari polifarmasi
- Keadaan gaya hidup individu seseorang, preferensi, kebutuhan dan tujuan
- Potensi keuntungan dan kerugian dari perbedaan kelas obat

4.1.1. Strategi mengatasi *wearing off*

- Pasien yang mengalami *wearing off* merasakan perbaikan setelah mengonsumsi obat parkinson (periode *ON*), umumnya setengah sampai satu jam setelah minum obat, namun kemudian mengalami gejala yang muncul kembali atau memberat sebelum waktu minum obat berikutnya (periode *OFF*). Sebagai contoh, pasien merasa setiap minum obat hanya memiliki efek sepanjang 3 atau 4 jam. Beberapa pasien yang merasakan fluktuasi motorik juga disertai fluktuasi non-motorik (misalnya nyeri, gangguan mood atau gejala panik, atau kelambatan berpikir yang terjadi atau memberat saat periode *OFF*).
- Untuk *wearing off* yang dapat diprediksi, pendekatan awal dapat dilakukan mengubah frekuensi dan dosis levodopa ataupun kombinasi keduanya. Levodopa memiliki waktu paruh yang pendek sehingga salah satu strategi adalah dengan menurunkan jarak atau interval pemberian antara dua dosis levodopa, tanpa meningkatkan jumlah dosis total dalam sehari. Optimalisasi absorpsi obat juga perlu dilakukan dengan cara merekomendasikan pasien mengonsumsi obat dengan jarak 1 jam dengan konsumsi makanan utama.

- Strategi lain adalah mempertimbangkan untuk menambahkan antiparkinsonian seperti penghambat *catechol-O-metiltransferase* (COMT), penghambat MAO-B atau agonis dopamin. Penghambat *catechol-O-methyltransferase* dan Inhibitor MAO-B dapat dipertimbangkan untuk pengurangan *OFF-time* pada pasien dengan Penyakit Parkinson tahap lanjut yang memiliki fluktuasi motorik (Derajat A).
- Studi *double blind* menunjukkan pemberian entacapone (*inhibitor catechol-O-methyltransferase*) menyebabkan penurunan durasi *OFF*, peningkatan durasi *ON* sepanjang satu sampai dua jam, dan sebagian besar studi mengenai entacapone menunjukkan adanya perbaikan dari skor motorik UPDRS. Entacapone yang dikonsumsi bersama dengan levodopa pada umumnya bisa ditoleransi meskipun dapat menyebabkan diare. Pasien perlu diinformasikan efek samping perubahan warna urin menjadi orange. Tolcapone lebih efektif daripada Entacapone namun memiliki efek samping hepatotoksik.
- Pada dua studi besar kelas 1 (LARGO dan PRESTO), rasagiline (MAO-B inhibitor) terbukti efektif dan aman sebagai terapi pendamping levodopa untuk tatalaksana fluktuasi motorik pada penyakit parkinson. Rasagiline dikonsumsi sekali sehari dan secara umum bisa ditoleransi dengan baik. Penggunaan selegiline yang memiliki farmakologi serupa dengan rasagiline belum memiliki bukti efektivitas yang cukup.
- Penelitian mengenai penggunaan safinamide (MAO-B inhibitor) dilakukan pada dua studi *double-blind placebo controlled* yaitu The SETTLE study dengan pemberian 50 – 100 mg/ hari selama 24 minggu, dan studi yang dilakukan oleh Borgohain et al tahun 2014. Penelitian menunjukkan pemberian safinamide 50-100 mg/ hari efektif dibandingkan plasebo dengan indikator peningkatan durasi *ON* tanpa diskinesia, penurunan durasi *OFF*, dan perbaikan pada skala UPDRS II dan III serta skala CGI-C. Safinamide memiliki efektif yang baik (*efficacious*) dan secara klinis bermanfaat (*clinically useful*).
- Penggunaan Adenosine A2A Antagonis (*istradefylline*) berdasarkan MDS 2018 kemungkinan efektif (*likely efficacious*) dan kemungkinan bermanfaat (*possibly useful*).
- Penggunaan agonis dopamin dapat meminimalisir fluktuasi motorik. Agonis dopamin (pramipexole/ropinirole oral atau rotigotine transdermal) dapat dipertimbangkan untuk penanganan komplikasi motorik pada pasien Penyakit Parkinson tahap lanjut (Derajat A). Beralih dari satu agonis ke agonis lainnya kadang-kadang dapat membantu jika terjadi efek samping. Efek samping yang umum terjadi pada pemberian pramipexole dan ropinirole adalah *drowsiness*, tidur onset mendadak, edema tungkai, dan *impulse control disorders* (ICD). Sebelum pemberian agonis dopamin direkomendasikan melakukan skrining adanya *drowsiness* sebelumnya dan kecenderungan terjadinya penyakit kompulsif karena ICD terjadi pada sekitar 20% pasien yang mengkonsumsi agonis dopamin. Efek samping dari rotigotine transdermal adalah reaksi pada kulit sehingga lokasi penempelan obat harus berubah setiap hari dengan siklus 14 hari. Agonis dopamin lain seperti bromokriptin tidak direkomendasikan karena risiko toksisitas ergot berupa eritromelalgia dan fibrosis membran serosa.
- Levodopa *controlled release* mungkin dapat memperbaiki *wearing off* (Derajat C).

4.1.2. Strategi mengatasi diskinesia

- Diskinesia ditandai dengan adanya gerakan involunter yang berkaitan dengan penggunaan levodopa dimana dapat muncul ketika levodopa memberikan efek motorik (*square-wave dyskinesia*) atau saat puncak efek levodopa (*peak dose dyskinesia*). Beberapa pasien mungkin mengalami diskinesia hanya pada saat awal dan akhir efek motorik dari levodopa (*diphasic dyskinesia*) atau selama periode OFF (*off dyskinesia*).
- Untuk mengatasi diskinesia, pendekatan awal dapat dilakukan penyesuaian dosis levodopa. Pada *peak-dose* atau *square wave dyskinesia*, pasien disarankan mengonsumsi levodopa dengan dosis lebih kecil dan sering. Penyesuaian dosis ini memiliki risiko perburukan dari gejala motorik. Pada *diphasic dyskinesia*, tatalaksana lebih sulit dan mungkin membutuhkan tatalaksana khusus, disarankan untuk menggunakan *device aided therapy*.
- Saat ini amantadine adalah satu-satunya terapi yang telah terbukti dalam studi klinis dapat memperbaiki diskinesia tanpa memperburuk parkinsonisme. Namun dalam penggunaannya perlu waspada akan timbulnya efek samping kognitif (kebingungan, halusinasi) atau edema yang mungkin memerlukan penghentian obat. Pemberian amantadine sebaiknya di pagi hari karena dapat mengganggu tidur. Efek samping yang lain dapat ditemukan adalah livedo reticularis. Amantadine direkomendasikan untuk pengobatan diskinesia pada penyakit parkinson (200–400 mg/hari) (Derajat A).
- Clozapine adalah terapi alternatif untuk pasien yang tidak berespon dengan amantadine atau tidak dapat mengonsumsi amantadine (Derajat U) dimana berdasarkan derajat rekomendasi belum terdapat data yang akurat dan tidak dapat dibuktikan.

Terapi	Fluktuasi Motorik
<i>Levodopa controlled release</i>	Data belum cukup
Agonis Dopamin	
Pramipexole	Derajat A
Rotigotine	Derajat A
MAO-B inhibitors	
Selegiline	Derajat A
Rasagiline	Derajat A
Safinamide	Derajat A
COMT inhibitors	Derajat A
Amantadine	Derajat A
STN-DBS	Derajat A

Tabel 1. Obat-obatan pada Penyakit Parkinson tahap lanjut⁵

4.1.3. Strategi Khusus (*Device Aided Therapy*) untuk Komplikasi Motorik yang Refrakter dengan Penyesuaian Terapi Oral

- Sebagian kecil pasien tetap mengalami fluktuasi motorik yang mengganggu dan diskinesia meskipun sudah dilakukan optimalisasi pada regimen obat Parkinson. Pasien yang mengalami periode "OFF" berat yang berkepanjangan dan/atau diskinesia meskipun telah dioptimalkan dengan obat oral dapat dipertimbangkan untuk pembedahan *deep brain stimulation* (DBS) atau terapi pompa (infus) menggunakan apomorphine atau jejunal levodopa.
- *Deep Brain Stimulation* telah digunakan secara klinis untuk pengobatan Penyakit Parkinson sejak tahun 1980-an. Dalam versi terbaru pedoman *Internasional Movement Disorder Society* (MDS) *Evidence-Based Medicine* (EBM) untuk pengobatan gejala motorik penyakit parkinson, DBS efektif dan secara klinis bermanfaat untuk pengobatan fluktuasi motorik dan diskinesia. DBS menghasilkan peningkatan rata-rata 50-70% pada fluktuasi motorik dan diskinesia, dan lebih unggul dari terapi medis terbaik dalam meningkatkan kualitas hidup pada pasien. Studi juga telah menunjukkan efektivitas DBS dalam memperbaiki tanda dan gejala yang responsif terhadap levodopa dalam jangka panjang. Secara umum, pasien yang menjalani DBS harus berusia di bawah 70 tahun dan dinyatakan sehat secara medis, tanpa gangguan kognitif berat.
- Infus apomorphine subkutan atau injeksi intermiten dapat dipertimbangkan untuk tatalaksana komplikasi motorik yang parah, tetapi harus disediakan hanya dalam unit yang memiliki pengalaman dan sumber daya yang memadai (Derajat C). Apomorphine adalah agonis reseptor dopamin yang paling kuat dan dapat memperbaiki gejala yang mirip dengan levodopa. Apomorphine dengan cepat diserap, dengan onset efek dalam waktu 5-15 menit injeksi subkutan. Dalam pedoman EBM MDS, apomorphine (injeksi subkutan) efektif untuk pengobatan fluktuasi motorik. Efek samping yang paling umum adalah reaksi kulit lokal, tapi pengobatan ini umumnya ditoleransi dengan baik. Sebelum injeksi apomorphine subkutan direkomendasikan pemberian terapi antiemetik.
- Infus gel interajejunal levodopa-karbidopa melalui gastrostomi endoskopi perkutan (PEG-J) tube merupakan pilihan yang terbatas pada senter *movement disorders* tingkat tersier. Gel levodopa/carbidopa diberikan ke jejunum melalui tabung gastrostomi endoskopi perkutan (PEG). Di dalam pedoman MDS EBM, infus jejunum levodopa ditetapkan sebagai kemungkinan efektif untuk pengobatan fluktuasi motorik dan diskinesia. Infus gel interajejunal levodopa-karbidopa dapat menurunkan durasi OFF dan meningkatkan durasi ON sepanjang 2 jam dibandingkan levodopa oral.

BAB 5

GUIDELINE GEJALA NON MOTORIK



BAB 5

GUIDELINE GEJALA NON MOTORIK

5.1. TATALAKSANA GANGGUAN NEUROPSIKIATRI

5.1.1. TATALAKSANA DEPRESI

5.1.1.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Antidepressan Trisiklik

Efikasi penggunaan amitriptyline dalam pengobatan depresi pada Penyakit Parkinson (PP) masih belum cukup bukti. Berdasarkan hasil ulasan terkini mengenai penggunaan amitriptyline pada depresi mayor, berkesimpulan bahwa amitriptyline lebih efektif daripada antidepressan lainnya. Karena itu, penggunaannya pada saat ini berubah menjadi “kemungkinan bermanfaat”.

Tabel 1. Tatalaksana Depresi dengan Antidepressan Trisiklik

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Amitriptyline	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Data belum cukup
Nortriptyline	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Data belum cukup
Desiperamine	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Data belum cukup

B. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)* dan *Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI)*

Pada suatu penelitian yang membandingkan venlafaxine dan paroxetine dengan plasebo untuk tatalaksana depresi pada PP menunjukkan venlafaxine “secara klinis bermanfaat” dalam pengobatan depresi pada PP. Efikasi paroxetine masih kontroversi dalam pengobatan depresi dikarenakan “data belum cukup”. Studi lain dalam menilai efikasi citalopram, paroxetine dan sertraline serta fluoxetine tanpa plasebo masih menjadi perdebatan, akan tetapi pada saat ini penggunaannya “kemungkinan bermanfaat” karena SSRI terbukti efektif pada depresi selain PP. Dari segi keamanan penggunaan SSRI jauh lebih baik dibandingkan antidepressan trisiklik dalam efek samping antikolinergik atau aritmia jantung.

Tabel 2. Tatalaksana Depresi dengan SSRI dan SNRI

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Citalopram	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat
Sertraline	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat
Paroxetine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat
Fluoxetine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat
Venlafaxine	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara Klinis Bermanfaat

C. Dopamin Agonis

Studi terbaru yang mengevaluasi penggunaan rotigotine dalam pengobatan depresi pada PP menunjukkan hasil yang tidak menguntungkan dan kesimpulan efikasi setelah analisis *post hoc* adalah “cenderung tidak efektif” dan implikasinya dalam pengobatan depresi masih dalam “investigasi”.

Tabel 3. Tatalaksana Depresi dengan Dopamin Agonis

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Pramipexole	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Pergolide	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tidak Bermanfaat
Rotigotine	Cenderung tidak efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi

D. Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors

Pada studi penggunaan rasagiline secara efikasi “data belum cukup” dan implikasinya pada saat ini masih dalam tahapan “investigasi”.

Tabel 4. Tatalaksana Depresi dengan Monoamine Oxidase B (MAO-B)

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Rasagiline	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Selegiline	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Moclobemide	Data belum cukup	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Safinamide <i>*(Plus channel blocker)</i>	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat

5.1.1.2. Tatalaksana Non Farmakologi

A. Repetitive Transcranial Stimulation (rTMS)

Masih belum cukup bukti pada studi yang menilai penggunaan rTMS dalam tatalaksana depresi pada PP. Pada tahun 2008 rTMS telah disetujui oleh FDA untuk tatalaksana gangguan depresi mayor pada populasi umum. Beberapa manfaat pernah dilaporkan pada pasien PP dengan outcome yang berbeda. Sehingga implikasi praktisnya pada depresi adalah “kemungkinan bermanfaat”, meskipun harus diingat bahwa efek pengobatan adalah jangka pendek, dan pengobatan mungkin harus diulangi secara reguler.

B. Cognitive Behavioral Therapy (CBT)

Beberapa studi pada bidang ini memiliki risiko bias yang tidak dapat dihindari karena uji buta ganda yang tidak memungkinkan dan dibutuhkan replikasi hasil keefektifan ini. Karena itu, CBT pada depresi hanya dapat dinilai “kemungkinan efektif” dan implikasinya adalah “kemungkinan bermanfaat”. Secara umum, laporan efek samping pada uji CBT terbatas, karena itu “data belum cukup” untuk menyimpulkan keamanan CBT pada pasien PP dengan depresi.

Tabel 5. Tatalaksana Non Farmakologi pada Depresi

Nama Tindakan	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
rTMS	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan Bermanfaat (Jangka Pendek)
CBT	Kemungkinan efektif	Data belum cukup	Kemungkinan Bermanfaat

5.1.2. TATALAKSANA PSIKOSIS

5.1.2.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Quetiapine

Penggunaan quetiapine dalam tatalaksana psikosis masih belum memiliki cukup bukti dimana belum ada penelitian uji klinik yang baik dalam membuktikan efektivitasnya. Dari satu studi menunjukkan quetiapine dan clozapine memiliki efikasi yang sama sehingga secara implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat” pada pengobatan psikosis.

B. Olanzapine

Studi yang menilai penggunaan olanzapine pada pasien PP dengan psikosis masih belum menunjukkan hasil yang maksimal sehingga disimpulkan penggunaannya “tidak efektif” dan secara implikasi klinis “tidak bermanfaat”.

C. Pimavanserin

Telah dilakukan dua studi menilai Pimavanserin yang merupakan golongan serotonin selektif 5-HT_{2A} tanpa dopaminergik, adrenergik, histaminergik, atau afinitas muskarinik. Dari hasil penelitian tersebut Pimavanserin dipertimbangkan “efektif” dalam waktu jangka pendek yaitu 6 minggu untuk pengobatan psikosis pada PP. Berdasarkan analisis data FDA terbaru tidak ditemukan risiko keamanan yang tidak diharapkan sehingga dipertimbangan pemberian obat ini dianggap “secara klinis bermanfaat “

Tabel 6. Tatalaksana Farmakologi Psikosis pada PP

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Clozapine	Efektif	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Olanzapine	Tidak efektif	Risiko tidak dapat diterima	Tidak Bermanfaat
Quetiapine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Pimavanserin	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat

5.1.3. TATALAKSANA DEMENSIA DAN GANGGUAN KOGNITIF

5.1.3.1. TATALAKSANA DEMENSIA

5.1.3.1.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Inhibitor Asetilkolinesterase

Rivastigmine memiliki efikasi dan implikasi secara klinis disebutkan secara klinis berguna. Berdasarkan suatu hasil studi penggunaan rivastigmine dalam sediaan kapsul dan patch dalam hal penggunaan jangka panjang tidak ditemukan permasalahan. Sedangkan penggunaan donepezil dan galantamine masih belum cukup bukti memiliki efektivitas namun dikarenakan penggunaannya pada selain demensia pada Parkinson memiliki efikasi dan keamanan sehingga secara implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat”.

Tabel 7. Tatalaksana Farmakologi Demensia

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Donepezil	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Rivastigmine	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Galantamine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Memantine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi

5.1.3.2. TATALAKSANA GANGGUAN KOGNITIF TANPA DEMENSIA

5.1.3.2.1 Tatalaksana Farmakologi

A. Inhibitor Asetilkolinesterase

Penggunaan rivastigmine disebutkan masih belum cukup bukti untuk menentukan efektivitasnya dalam tatalaksana gangguan kognitif pada PP sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dalam menilai efikasinya. Sehingga implikasi secara klinis dalam “tahap investigasi”.

B. MAOB Inhibitor

Secara efikasi, “data belum cukup” untuk memperlihatkan rasagiline sebagai pengobatan gangguan kognitif pada PP. Beberapa studi menunjukkan hasil yang tidak menguntungkan, sehingga secara implikasi klinis disebutkan dalam “tahap investigasi”.

Tabel 8. Tatalaksana Farmakologi Gangguan Kognitif

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Rasagiline	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Rivastigmine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi

5.1.3.2.2. Tatalaksana Non Farmakologi

A. Transcranial direct-current stimulation (tDCS)

Meskipun satu studi tDCS menunjukkan efek yang signifikan untuk memperbaiki gangguan kognitif pada PP, penelitian ini hanya merupakan penelitian kualitas rendah. Karena itu, secara efikasi “data belum cukup” dan implikasi klinis masih dalam “tahap investigasi”.

B. Rehabilitasi kognitif

Pada suatu studi dengan jumlah sampel yang sedikit menunjukkan adanya perbaikan kognitif dengan rehabilitasi kognitif akan tetapi masih diperlukan bukti yang lebih banyak untuk menilai efikasinya dan secara implikasi klinis masih dalam tahapan investigasi.

Tabel 9. Tatalaksana Non Farmakologi Demensia dan Gangguan Kognitif

Nama Tindakan	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
<i>Transcranial direct-current stimulation (tDCS)</i>	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahapan Investigasi
Rehabilitasi kognitif	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahapan Investigasi

5.1.4 TATALAKSANA APATHY

5.1.4.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Inhibitor asetilkolinesterase

Pada satu studi, rivastigmin disimpulkan “efektif” untuk pengobatan apathy pada PP. karena jumlah sampel yang kecil, implikasi klinisnya “kemungkinan bermanfaat”.

B. Dopamin agonis

Satu studi menyimpulkan bahwa Piribedil “kemungkinan efektif” untuk pengobatan apati pada PD setelah stimulasi STN dengan implikasi klinisnya “kemungkinan bermanfaat”.

Tabel 10. Tatalaksana Farmakologi Apathy pada PP

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Dopamin agonis			
Piribedil	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Rotigotine	Cenderung tidak efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Inhibitor asetilkolinesterase			
Rivastigmin	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat

5.1.5 TATALAKSANA *IMPULSE CONTROL AND RELATED DISORDER*

5.1.5.1 Tatalaksana Farmakologi

Opioid Antagonists

Pada satu studi baru, naltrexone memberikan manfaat signifikan, namun “data belum cukup” untuk menyimpulkan efektivitas naltrexone untuk pengobatan *impulse control disorders* (ICD). Implikasi klinisnya masih dalam “investigasi” dan “data belum cukup” untuk menyimpulkan keamanannya

5.1.5.2 Tatalaksana non farmakologi

CBT

Kesimpulan efikasi CBT untuk pengobatan ICD pada PP adalah “kemungkinan efektif” dan implikasi klinisnya adalah “kemungkinan bermanfaat” dan “data belum cukup” untuk keamanan CBT pada pasien PP dengan ICD.

Tabel 11. Tatalaksana Farmakologi dan nonfarmakologi *impulse control and related disorders* pada PP

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Farmakologi			
Amantadine (NMDA antagonis)	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan investigasi
Naltrexone (anti-opioids)	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Nonfarmakologi			
CBT	Kemungkinan Efektif	Data belum cukup	Kemungkinan bermanfaat

5.2. TATALAKSANA GANGGUAN TIDUR

5.2.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Dopamin agonis

Dari beberapa studi penggunaan Piribedil sebagai tatalaksana insomnia pada PP masih membutuhkan studi lebih lanjut sehingga efikasinya “data belum cukup” dan perlu “investigasi”. Penggunaan Rotigotine disebutkan memiliki efek cukup signifikan untuk memperbaiki kualitas tidur akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut sehingga secara efikasi “kemungkinan efektif” dan secara implikasi “kemungkinan bermanfaat”.

B. Hipnotik dan Melatonin

Penggunaan Eszopiclone dan Melatonin secara efikasi “data belum cukup”. Akan tetapi penggunaan keduanya pada pasien dengan PP dan insomnia menunjukkan efek yang signifikan dibandingkan dengan plasebo sehingga implikasi secara klinis mengalami perubahan menjadi “kemungkinan bermanfaat”.

C. Obat Psikoaktif

Modafinil dalam pengobatan *excessive daytime sleepiness* (EDS) dan *acute sleep onset* pada PP secara efikasi “data belum cukup”, akan tetapi pada implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat” dikarenakan pada beberapa studi menunjukkan adanya penurunan tidur yang signifikan, yang diukur dengan *Epworth Sleepiness Scale*. Sedangkan penggunaan kafein pada EDS menunjukkan adanya efek signifikan dibandingkan dengan plasebo akan tetapi ” data belum cukup” dan implikasi klinis masih diperlukan “investigasi”.

Tabel 11. Tatalaksana Farmakologi dan nonfarmakologi *impulse control and related disorders* pada PP

Nama Golongan Obat	Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Insomnia				
Dopamin agonis	Pergolide	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan investigasi
Naltrexone (anti-opioids)	Piribedil	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
	Rotigotine	Kemungkinan Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermafaat
Hipnotik	Eszopiclone	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermafaat
Melatonin	3-5 mg	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermafaat
	50 mg	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahapan Investigasi
Levodopa	Formula Levodopa-Carbidopa Controlled Release	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi

5.2.2. Tatalaksana Non Farmakologi

Continuous positive airway pressure therapy

Berdasarkan beberapa hasil penelitian, pengobatan gangguan tidur dengan *Continuous positive airway pressure therapy* menunjukkan adanya perbaikan tidur dan *daytime sleepiness* pada pasien PP dan *obstructive sleep apnea*. Sehingga efikasinya “kemungkinan efektif” serta implikasi secara klinis “kemungkinan bermanfaat”.

5.3. TATALAKSANA DISFUNGSI OTONOM

5.3.1. Tatalaksana Farmakologi Hipotensi Ortostatik

Efikasi penggunaan Midodrine dan Fludrocortisone dalam tatalaksana hipotensi ortostatik “data belum cukup”. Pada suatu uji klinis disebutkan Midodrine memiliki manfaat yang signifikan pada HO pada populasi yang tidak hanya pasien PD dan hal yang sama pada Fludrocortisone sehingga secara implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat”. Dari segi keamanan penggunaan Domperidone menjadi risiko dapat diterima dengan pemantauan di sebabkan peningkatan risiko *ventricular tachyarrythmia* dan *sudden cardiac death* pada pasien PD dengan riwayat penyakit jantung.

Golongan obat Norepinephrine Droxidopa yang digunakan untuk mengatasi hipotensi ortostatik berdasarkan hasil percobaan, efektif dalam waktu jangka pendek. Namun dikarenakan “data belum cukup” sehingga berdasarkan implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat”.

5.3.2. Tatalaksana Farmakologi Disfungsi Saluran Kemih

Gangguan berkemih merupakan salah satu keluhan yang sering dialami penderita PP. Penggunaan Solifenacin pada inkontinensia urin secara efikasi “data belum cukup”. Karena beberapa uji klinis menunjukkan manfaat yang signifikan, secara implikasi klinisnya “kemungkinan bermanfaat”.

5.3.3. Tatalaksana Farmakologi Disfungsi Ereksi

Pada kasus disfungsi ereksi pada pasien PP penggunaan Sildenafil dipertimbangkan “efektif” dan secara implikasi klinis “secara klinis bermanfaat” sehingga menjadi pilihan terapi pada kasus ini.

5.3.4. Tatalaksana Farmakologi Salivasi berlebih (*Drooling*)

Pemberian Toksin Botulinum B dan Toksin Botulinum A pada pasien PP dengan keluhan salivasi berlebih, dari hasil suatu penelitian tetap “efektif” dan secara implikasi klinis “secara klinis bermanfaat”. Toksin Botulinum memiliki tingkat keamanan “risiko dapat diterima dengan pemantauan”, sehingga diperlukan pelatihan terlebih dahulu sebelum melakukan tindakan tersebut.

5.3.5. Tatalaksana Farmakologi Disfungsi Gastrointestinal

Keluhan konstipasi adalah salah satu gejala non-motorik yang sering dialami pasien PP. Salah satu pilihan obat yang dapat digunakan adalah Lubiprostone yang secara efikasi “kemungkinan efektif” dan implikasi klinisnya “kemungkinan bermanfaat”. Pemberian probiotik atau serat prebiotik dari hasil penelitian diperoleh hasil “efektif” dan “secara klinis bermanfaat”. Saat ini yang masih menjadi “investigasi” dalam mengatasi konstipasi adalah *abdominal massage*.

Tabel 13. Tatalaksana Farmakologi Disfungsi Gastrointestinal

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
Hipotensi Ortostatik			
Fludrocortisone	Data belum cukup	Data belum cukup	Kemungkinan bermanfaat
Midodrine	Data belum cukup	Data belum cukup	Kemungkinan bermanfaat
Domperidone	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahap Investigasi
Droxidopa	Efektif (dalam waktu jangka pendek)	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus (jangka pendek)	Kemungkinan bermanfaat
Yohimbine	Tidak efektif	Data belum cukup	Tahap Investigasi
Disfungsi Ereksi			
Sildenafil	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Disfungsi Gastrointestinal (konstipasi)			
Lubiprostone	Kemungkinan Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Probiotik dan serat prebiotik	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Macrogol	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
<i>Abdominal Massages</i>	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahap Investigasi
Anoreksia, mual dan muntah berhubungan dengan pengobatan levodopa dan/atau dopamin agonis			
Domperidone	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Saliva berlebih (<i>Drooling</i>)			
Botulinum Toksin B	Efektif	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Botulinum Toksin A	Efektif	Risiko dapat diterima dengan pemantauan khusus	Secara klinis bermanfaat
Glycopyrrolate	Efektif	Data belum cukup	Kemungkinan bermanfaat
Ipratropium bromide spray	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahap investigasi
Disfungsi Saluran Kemih			
Solifenacin	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat

5.4. TATALAKSANA GANGGUAN SENSORIK DAN LAINNYA

5.4.1. *Fatigue* (Mudah Lelah)

5.4.1.1. Tatalaksana Farmakologi

A. Inhibitor MAO-B

Penggunaan Rasagiline efektif dalam mengatasi *fatigue* pada PP, akan tetapi secara implikasi klinis “kemungkinan bermanfaat” dikarenakan jumlah sampel yang minimal.

B. Obat Psikoaktif

Methylphenidate dan Modafinil pada tatalaksana *fatigue* berdasarkan efikasinya “data belum cukup” dan secara implikasi klinis masih dalam tahapan investigasi.

5.4.1.2. Tatalaksana Non Farmakologi

Tindakan akupuntur pada *fatigue* dari hasil satu studi menunjukkan “data belum cukup” dan secara implikasi klinis masih dalam tahapan investigasi meskipun memiliki hasil yang signifikan.

Tabel 14. Tatalaksana Farmakologi dan Non Farmakologi *Fatigue*

Nama Golongan Obat	Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
MAO-B Inhibitor	Rasagiline	Efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
	Methylphenidate	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahapan Investigasi
	Modafinil	Data belum cukup	Data belum cukup	Tahapan Investigasi
Intervensi Non Farmakologi	Akupuntur	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi

5.4.2. Nyeri

5.4.2.1. Tata laksana Farmakologi

A. *Oxycodone-Naloxone Prolonged Release*

Penggunaan golongan obat ini pada tata laksana nyeri pada PP “data belum cukup” untuk menilai efikasinya. Akan tetapi karena penggunaannya menjadi salah satu terapi pilihan nyeri kronik yang berat maka implikasi klinis menjadi “kemungkinan bermanfaat”. Efek samping yang dapat terjadi adalah *dizziness*, nyeri kepala, *fatigue*, perburukan fungsi kognitif serta gangguan gastrointestinal.

B. Golongan Dopaminergik

Rotigotine dalam tata laksana nyeri pada PP secara efikasi “data belum cukup” dan masih di perlukan investigasi untuk implikasi klinis.

C. Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors

Safinamide pada suatu studi prospektif memiliki efek mengurangi rasa nyeri (kekakuan otot/*muscle cramp*) pada kondisi fluktuasi motorik, sehingga memiliki efek kemungkinan bermanfaat.

Tabel 15. Tatalaksana Farmakologi Nyeri

Nama Obat	Efektif	Keamanan	Implikasi Klinis
<i>Oxycodone-Naloxone Prolonged Release</i>	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat
Rotigotine	Data belum cukup	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Tahapan Investigasi
Safinamide <i>*(Plus channel blocker)</i>	Kemungkinan efektif	Risiko dapat diterima tanpa pemantauan khusus	Kemungkinan bermanfaat

BAB 6

TATALAKSANA INVASIF



BAB 6

TATALAKSANA INVASIF

Saat ini, terdapat beberapa terapi invasif dalam tatalaksana Penyakit Parkinson (PP), antara lain intervensi dengan pembedahan dan pemberian obat-obatan secara invasif. Tatalaksana invasif biasanya dipertimbangkan pada PP tahap lanjut dan terdiri dari *deep brain stimulation* (DBS), *pump therapies*, dan terapi dengan target lesi (*lesional therapies*).

6.1. TATALAKSANA INVASIF

6.1.1. TERAPI LESIONAL

Pengobatan invasif pertama dalam tatalaksana PP stadium lanjut adalah bedah otak *radiofrequency thermocoagulation*, pada tahun 1950an, sebelum obat-obatan yang efektif untuk mengobati bradikinesia dan tremor tersedia. Ketika levodopa tersedia pada tahun 1970an, pembedahan lesional secara luas ditinggalkan dengan pengecualian pada pallidotomi di beberapa negara dan talamotomi untuk tremor yang tidak respon dengan pengobatan oral. Munculnya fluktuasi dan diskinesia karena levodopa mendorong penemuan untuk terapi intervensi yang lebih baik. *Radiofrequency thermocoagulation lesions* secara progresif ditinggalkan karena hasil yang lebih baik dengan menggunakan DBS atau karena ketidaksediaan prosedur ini di banyak negara.

Teknik lesional yang paling akhir dan paling canggih adalah *intervensi incisionless* yaitu *magnetic resonance guided focused ultrasound* (MRgFUS) dengan hanya sedikit uji acak terkontrol (*randomized controlled trial/RCT*), dan beberapa studi tanpa kontrol yang dipublikasi pada 10 tahun terakhir. Target otak pada prosedur lesional ini sama pada semua tindakan intervensi. Uji klinik untuk intervensi dan target yang berbeda dievaluasi secara terpisah.

6.1.1.1. RADIOFREQUENCY THERMOCOAGULATION

6.1.1.1.1. Palidotomi dengan *radiofrequency thermocoagulation*

Kesuksesan palidotomi Leksells adalah salah satu alasan kebangkitan palidotomi unilateral, khususnya di Amerika Utara. Meskipun demikian, bukti pengobatan ini masih lemah. Terdapat dua RCT tak tersamar (*unblinded*) pada 36 dan 37 pasien, dan dibandingkan *outcome* antara grup palidotomi dan grup dengan terapi medikamentosa terbaik (*Best Medical Treatment/BMT*).

Kualitas hidup dibandingkan pada satu studi, dan grup palidotomi menunjukkan perbaikan kualitas hidup, menggunakan *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL). Intervensi ini juga sedikit memperbaiki skor *activity daily living*/ ADL (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II/UPDRS-II*) dan skor motorik (UPDRS-III).

Hasil penelitian perbandingan pallidotomi dengan pengobatan konvensional mengenai keluaran tindakan ini menunjukkan bahwa:

- Palidotomi memperbaiki QoL (PDQL), ADL (UPDRS-II) dan skor motor (UPDRS-III), serta menurunkan komplikasi terapi (UPDRS-IV). Namun efek samping serius dapat terjadi pada grup palidotomi dan tindakan ini tidak memperbaiki skala Hoehn and Yahr.
- Palidotomi unilateral dapat dilakukan dipertimbangkan pada PP tahap lanjut dengan komplikasi intrakabel

Kesimpulan:

Palidotomi *radiofrequency thermocoagulation unilateral* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan PP tahap lanjut yang mengalami fluktuasi yang mengganggu, dan ketika DBS atau *pump* bukan merupakan pilihan terapi.

6.1.1.1.2. Talamotomi dengan *radiofrequency thermocoagulation*

- Tindakan ini sudah banyak dilakukan pada pasien PP dominan tremor dan sering kali dilakukan unilateral. Talamotomi bilateral sering mengakibatkan disartria (40% pasien), sehingga tindakan ini mulai ditinggalkan.
- Talamotomi unilateral masih dilakukan untuk kasus khusus seperti pasien dengan infeksi berulang pada elektroda DBS, tidak ada pilihan tatalaksana lain, atau di tempat dimana belum tersedianya tindakan intervensi lain.

Kesimpulan:

Tidak ada RCT untuk *radiofrequency thermocoagulation* pada talamus unilateral pada tremor parkinson atau PP stadium lanjut. Intervensi ini tidak direkomendasikan jika masih ada pengobatan lainnya yang lebih aman.

6.1.1.1.3. *Lesioning* pada Subthalamic Nucleus/ STN dengan *radiofrequency thermocoagulation*

Hanya ada satu serial kasus yang besar yang meneliti *lesioning* STN dengan *radiofrequency*, yang melaporkan bahwa prosedur ini layak untuk diterima dengan follow up terbuka. Studi ini melaporkan beberapa efektifitas tetapi beberapa kasus menunjukkan bahwa pembedahan yang berlangsung memicu terjadinya diskinesia. Prosedur ini belum pernah diuji dengan RCT. Sehingga belum direkomendasikan sebagai pengobatan untuk PP stadium lanjut.

Kesimpulan:

Tidak ada RCT *radiofrequency thermocoagulation* pada STN untuk pasien dengan PP. Karena adanya potensi risiko tinggi AE, pengobatan ini belum direkomendasikan.

6.1.1.2. *RADIOSURGERY DENGAN GAMMA RADIATION*

Pengobatan dengan *radiosurgery* hanya tersedia di beberapa senter di seluruh dunia, dan tidak ada RCT yang dipublikasikan dengan metode pengobatan ini pada PP stadium lanjut atau tremor pada PP. Terdapat beberapa serial kasus *open label* dan prospektif. Potensi terjadinya efek samping yang berbahaya seperti lesi yang terus terjadi secara kontinu setelah dilakukan radiasi pernah dilaporkan. Berbeda dengan intervensi lainnya, efek lesi tidak dapat dikendalikan karena destruksi jaringan dan efek klinis yang diakibatkan radiasi berlangsung beberapa hari sampai dengan beberapa minggu. Dengan demikian, uji klinis yang bersifat reversibel tidak mungkin dilakukan. Intervensi ini tidak direkomendasi sebagai pilihan terapi, baik talamotomi, palidotomi maupun teknik lesioning pada STN. Prosedur tanpa insisi ini mungkin dibutuhkan pada situasi klinis yang jarang.

Kesimpulan:

Belum ada RCT untuk *gamma radiation radiosurgery unilateral* pada ketiga target nukelus pada pasien PP. Intervensi ini tidak direkomendasikan karena risiko efek samping yang besar.

6.1.1.3. *MAGNETIC RESONANCE IMAGING-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND LESIONING (MRgFUS)*

6.1.1.3.1. Talamotomi unilateral dengan MRgFUS

Salah satu sistem MRgFUS disetujui di Eropa (sertifikasi *Conformite Europeene* (CE) mark untuk tremor esensial, tremor PP, dan nyeri neuropatik) sejak tahun 2012, dan di Amerika Serikat untuk pengobatan tremor esensial, sejak tahun 2016. Penggunaan intervensi ini untuk tremor Parkinson dilakukan berdasarkan studi pada 20 pasien yang menerima pengobatan aktif dan tujuh orang pasien menerima plasebo. Terdapat beberapa serial kasus tambahan pada seorang dengan PP dengan tremor. Meskipun menjanjikan, intervensi ini belum direkomendasi untuk pengobatan karena data yang masih kurang. Masih dibutuhkan penelitian lanjutan untuk menilai efektifitas intervensi ini.

Kesimpulan:

Saat ini belum ada cukup bukti (penelitian RCT) untuk menilai efektifitas dan keamanan MRgFUS, pada talamus unilateral atau bilateral, khususnya untuk tremor Parkinson yang resisten obat. Terlepas dari data pendahuluan yang cukup menjanjikan, pengobatan ini hanya boleh dilakukan untuk penelitian klinis atau pembuatan registri.

6.1.1.3.2. Palidotomi unilateral dengan MRgFUS

Sejauh ini hanya satu serial kasus kecil yang pernah dipublikasikan. Pengobatan ini belum direkomendasi karena kurangnya data yang dibutuhkan.

Kesimpulan:

Tidak dianjurkan menggunakan MRgFUS palidum untuk PP stadium lanjut diluar penelitian klinis.

6.1.1.3.3. *Lesioning STN unilateral* dengan MRgFUS (MRgFUS subthalamotomi)

Pada suatu uji acak terkontrol, 27 subjek menjalani tindakan subthalamotomi unilateral dengan *focused ultrasound* dan 13 pasien dimasukkan ke dalam grup plasebo. Pasien masih berusia relatif muda ($57,1 \pm 9,1$ tahun) dan dengan durasi penyakit yang relatif singkat ($6,2 \pm 3,0$ tahun), dengan gejala unilateral.

- Subthalamotomi dengan *focused ultrasound* dapat memperbaiki kualitas hidup (berdasarkan kuesioner *Parkinson's Disease Questionnaire-39/PDQ-39*), diperkirakan memperbaiki ADL (UPDRS-II) dan skor motorik (UPDRS-III), serta menurunkan komplikasi terapi (UPDRS-IV).
- Belum ada data mengenai luaran total UPDRS, kognitif, depresi, apati, perilaku impusif-kompulsif, gait, dan bicara.
- Intervensi ini menurunkan dosis harian obat anti PP jangka pendek.
- Efek samping jangka pendek lebih sering terjadi pada pasien yang menjalani subthalamotomi, antara lain diskinesia pada fase *OFF*, kelemahan sisi tubuh yang dilakukan tindakan, wajah yang asimetris, gangguan berbicara, gangguan keseimbangan, somnolen, dan makan berlebihan.

Setelah 12 bulan, satu pasien masih mengalami kesulitan bicara dan 1 pasien mengalami gangguan keseimbangan. Efek samping selama tindakan adalah nyeri kepala dan *dizziness* yang mengalami perbaikan setelah 1 hari. Tidak ditemukan perdarahan maupun infeksi intraserebral. Sejauh ini, pemantauan baru dilakukan selama 1 tahun.

Pengobatan ini masih baru, dan hanya ada satu uji acak terkontrol yang dilaporkan. Hasilnya menjanjikan untuk luaran standar pada PP stadium lanjut. Efek samping sering ditemukan, tetapi gejala sisa bersifat ringan dan jarang. Data jangka panjang lebih dari 1 tahun hanya sedikit.

Pengobatan ini dilakukan secara unilateral dan sangat selektif pada grup pasien dengan PP yang dominan unilateral. Dengan demikian, data pendahuluan menyatakan bahwa MRgFUS mungkin *cost-effective* dibandingkan dengan DBS yang harus dipertimbangkan dengan teliti. Mayoritas pasien dengan PP stadium lanjut terjadi bilateral, namun belum diketahui apakah subthalamotomi MRgFUS dapat dengan aman dan efisien dilakukan secara bilateral. Terlepas dari hasil yang menjanjikan, saat ini pengobatan ini belum dapat direkomendasikan, selain untuk uji klinis.

Kesimpulan:

Intervensi ini hanya dipertimbangkan untuk studi klinis atau pengisian registri karena data terbatas. Sampai saat ini, data mengenai terapi invasif untuk PP masih terbatas. Beberapa hal seperti faktor ekonomi belum diperhitungkan dan akan berbeda sesuai wilayah dan sistem kesehatan. Kegunaan DBS untuk efek psikososial dan gejala non motor serta abnormalitas aksial masih dipertanyakan.¹

6.1.2. TERAPI NON LESIONAL

Kriteria-kriteria berikut ini wajib dipertimbangkan untuk mempertimbangkan DBS pada PP :

- Fluktuasi *motoric* (*wearing OFF, sudden OFF, ON-OFF fluctuation*) atau diskinesia yang diinduksi oleh pengobatan.
- Tremor yang tidak berespon baik dengan terapi medikamentosa.
- Respons gejala motorik terhadap levodopa $\geq 33\%$, dinilai berdasarkan *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) pada pemeriksaan levodopa *challenge test*. Tremor dapat diabaikan dari perhitungan, karena biasanya memiliki *respons* kurang baik dengan levodopa, namun memiliki respons baik terhadap DBS.
- Eksklusi demensia, komorbiditas psikiatrik atau somatik yang relevan dan tidak dapat terkontrol dengan terapi konvensional, atau kontraindikasi umum terhadap intervensi bedah saraf.

Berikut adalah beberapa pemeriksaan skrining pasien PP untuk menjalani Tindakan DBS (Tabel 1)

Tabel 1. Kuesioner Skrining Pasien PP Untuk Tindakan DBS

Nama	Fluktuasi Motorik	Fluktuasi Motorik
FLASQ-PD	Ahli saraf umum dan praktisi kesehatan lainnya yang mungkin merujuk pasien untuk DBS	Terdiri dari 5 bagian : • kriteria untuk diagnosis PP • potensi kontraindikasi • karakteristik umum pasien • karakteristik yang menguntungkan/ tidak menguntungkan • informasi uji coba obat Sistem penilaian • 0–34 poin (lebih tinggi = kandidat bedah yang lebih baik) • Skor ≥ 25 kandidat bedah terbaik • 0–8: <i>red flag</i>, kemungkinan besar diagnosis bukan PP Bagian 1: diperlukan untuk memenuhi kelima kriteria absolut: • Diagnosis PP • Gejala motorik yang mengganggu meskipun pengobatan farmakologis optimal • Peningkatan motorik yang ditandai dengan levodopa • Tidak ada kondisi medis utama yang mencegah operasi • Tidak ada gangguan mental resisten yang besar Bagian 2: skor untuk tujuh variabel kunci: • Usia • Durasi penyakit • Tingkat keparahan gejala selama periode off • Tingkat keparahan diskinesia • Gejala aksial yang tidak responsif dengan L-dopa • Tremor refrakter dan disabilitas intelektual Stimulus menghitung skor dari 1 hingga 9. • Skor 7 atau lebih tinggi dianggap "tepat". • Skor 4 sampai 6 adalah "tidak pasti" • Skor 3 atau kurang adalah "tidak direkomendasikan"
Kriteria 5-2-1	Ahli saraf umum	Identifikasi pasien yang memerlukan optimalisasi terapi PP yaitu : ≥ 5 dosis levodopa oral per hari dan/atau ≥ 2 jam periode <i>OFF</i> per hari, dan/atau ≥ 1 jam diskinesia yang menyulitkan per hari.

6.1.2.1. STN-DBS pada PP stadium lanjut dengan fluktuasi atau tremor resisten obat

Guideline European Academy of Neurology (EAN) tahun 2022 melakukan review 6 uji acak terkontrol tersamar ganda, STN-DBS dan *best medical treatment* (BMT) pada PP stadium lanjut. Hasil review ini menunjukkan bahwa:

- STN-DBS memperbaiki kualitas hidup dan gejala motorik secara signifikan. Efek yang cukup baik juga tampak pada fluktuasi motorik dan diskinesia, yang merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada terapi medis jangka panjang, khususnya peningkatan *moderate* waktu *ON* harian dan penurunan *moderate* waktu *OFF*. Stadium Hoehn dan Yahr sedikit mengalami perbaikan. Untuk gejala gangguan kognitif dan depresi tampak tidak mengalami perbaikan maupun perburukan.
- Efek samping serius sering ditemukan pada pasien yang menjalani terapi operatif (STN-DBS) dibanding pasien yang mendapatkan terapi farmakologi (BMT) yaitu 25% vs 11%. Efek samping yang disebabkan oleh pembedahan sebagian besar reversibel.
- Pasien yang menjalani DBS sering memiliki ide bunuh diri dibandingkan populasi umumnya, tetapi jika dibandingkan dengan grup yang diterapi farmakologi, tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa ide bunuh diri bukan merupakan efek dari STN-DBS.
- Kriteria kelayakan penting untuk memilih pasien yang akan dilakukan STN-DBS. Prediktor luaran preoperatif yang paling penting adalah responsivitas terhadap levodopa. Sebagian besar studi melaporkan bahwa perbaikan minimal 33% pada tes challenge levodopa sebagai kriteria inklusi dan nilai yang lebih rendah sering memberikan hasil yang kurang memuaskan.
- Tremor umumnya berespon cukup baik dengan STN-DBS, meskipun hasil *test challenge* levodopa pasien kurang memuaskan.
- Usia juga merupakan salah satu prediktor, tetapi belum dapat dibuktikan karena ada beberapa studi menunjukkan bahwa usia tidak berpengaruh sedangkan studi yang lain usia mempunyai pengaruh, dan sebagian besar studi-studi ini membatasi usia hingga 70 tahun.
- Beberapa kontraindikasi juga dilaporkan antara lain kontraindikasi bedah saraf (misalnya atrofi otak berat), depresi yang tidak terkontrol, psikosis, atau demensia.
- Grup *expert* pada *guideline* EAN menyarankan untuk mempertimbangkan kondisi kesehatan keseluruhan dan usia biologis dibanding hanya mempertimbangkan usia numerik.

Guideline EAN juga melakukan review pada beberapa studi retrospektif dan prospektif tanpa kontrol, yang menunjukkan peran STN-DBS dalam tatalaksana beberapa gejala non motorik. Gejala non motorik yang diteliti dalam studi ini antara lain fluktuasi mood, halusinasi, dan psikosis dan perbaikan pada inkontinensia urin dan gangguan tidur.

- Terdapat perbedaan yang signifikan pada skala gejala non motorik, khususnya gangguan tidur, kelelahan dan gejala berkemih antara pasien yang dilakukan STN-DBS dibandingkan dengan pasien yang diobati secara medis.
- Hasil meta-analisis multipel terhadap studi jangka panjang tanpa kontrol pada pasien dengan PP stadium lanjut dengan stimulasi STN menunjukkan bahwa STN-DBS masih efektif lebih dari 15 tahun setelah intervensi, dengan perbaikan komplikasi motorik yang signifikan dan penurunan dosis obat dopaminergik yang stabil.
- Kualitas hidup yang bertahan diatas level preoperatif ditemukan selama 5 tahun setelah pembedahan, terlepas dari progresifitas penyakit.

Berdasarkan review ini dapat disimpulkan bahwa STN-DBS sebaiknya dianjurkan pada pasien-pasien PP dengan fluktuasi sesuai dengan kriteria yang resisten secara medis. Kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat harus diterapkan pada masing-masing pasien.

Kesimpulan:

STN-DBS direkomendasikan pada PP stadium lanjut dengan fluktuasi atau tremor yang tidak dapat dikontrol dengan obat-obatan.

6.1.2.2. STN-DBS pada PP stadium awal dengan fluktuasi dini

Terdapat dua studi yang meneliti tindakan intervensi ini. Sejumlah 271 pasien dengan PP berusia kurang dari 60 tahun dan dengan fluktuasi atau diskinesia kurang dari 3 tahun dilakukan randomisasi dengan STN-DBS atau BMT. Hasil review adalah, STN-DBS pada PP stadium awal bila dibandingkan dengan BMT menunjukkan:

- Perbaikan yang bermakna pada kualitas hidup, ADL, dan gejala motorik, tetapi efek komplikasi belum jelas
- Waktu *ON* harian tanpa diskinesia dan waktu *OFF* mengalami perbaikan.
- Tidak ada perbedaan gejala kognitif dan apati.
- STN-DBS dapat memperbaiki depresi dan mengurangi dosis obat harian.
- Besarnya efek yang terjadi pada pasien sama dengan pada PP stadium lanjut.
- Memperbaiki perilaku *impulsive-compulsive* dalam jangka panjang.
- Mungkin dapat memperbaiki gait dan menurunkan dosis obat harian.
- Meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping (54,8% vs 44,1%).
- Dapat terjadi gangguan gait sebagai efek samping (13,7% vs 11,8%), tetapi data jangka panjang belum dipublikasikan.

Kriteria inklusi pada studi ini yaitu, pasien berusia kurang dari 61 tahun pada saat pembedahan, terjadi perbaikan pada test challenge levodopa preoperatif $\geq 50\%$, dan tidak ada gangguan kognitif atau kondisi psikiatri yang tidak terkontrol.

Analisis sekunder menunjukkan bahwa:

- Kualitas hidup tergantung pada skor baseline PDQ-39, yang mana pada skor *baseline* PDQ-39 yang lebih buruk mengalami perbaikan postoperatif yang lebih baik. Karena itu pengaruh pada kualitas hidup yang relevan secara subjektif mungkin merupakan kriteria inklusi selanjutnya.

Review ini menunjukkan bahwa STN-DBS dapat dianjurkan pada orang dengan PP stadium awal dan fluktuasi dini yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi DBS. Hanya sedikit diketahui tentang perjalanan penyakit jangka panjang pada pasien-pasien ini dibanding pada pasien-pasien dengan PP stadium lanjut.

Kesimpulan:

STN-DBS dapat dipertimbangkan pada PP stadium awal dengan fluktuasi dini.

6.1.2.3. STN-DBS pada PP stadium awal tanpa fluktuasi

Satu studi tentang terapi intervensi ini dipublikasi oleh Charles dkk, yang merupakan satu-satunya studi STN-DBS pada stadium dimana fluktuasi belum terjadi.¹ Kriteria inklusi pada studi ini adalah stadium Hoehn and Yahr II pada kondisi *OFF*, obat-obatan antiparkinson dikonsumsi selama lebih dari 6 bulan tetapi kurang dari 4 tahun, dan tidak terdapat fluktuasi motorik atau riwayat fluktuasi motorik sebelumnya. Terdapat 30 pasien yang dilakukan randomisasi menggunakan STN-DBS dan BMT, dan hasilnya dilaporkan pada *follow up* selama 12 dan 24 bulan.

- Luaran PDQ-39, ADL (UPDRS-II), skor motorik saat *OFF* (UPDRS-III), dan komplikasi penyakit (UPDRS-IV) tidak berbeda pada masing-masing grup
- Perubahan obat dari *baseline* hingga 24 bulan tidak berbeda, terlepas dari peningkatan dosis secara substansial.
- Terdapat 2 efek samping serius pada grup DBS.

Studi ini memiliki keterbatasan antara lain:

- Jumlah sampel yang kecil (15 pasien PP perkelompok).
- Kriteria inklusi adalah pasien yang tidak mengalami fluktuasi motorik, tapi pada saat *baseline* perbedaan antara UPDRS-III saat *OFF* dan *ON* adalah 43%, menunjukkan kemungkinan pasien-pasien ini sebetulnya telah mengalami fluktuasi.
- Pada *follow up* selama 24 bulan, skor UPDRS-III saat *ON* tidak berbeda dari skor *baseline*, dan terdapat perburukan skor UPDRS-III saat *OFF* dibandingkan dengan *baseline*.

Peneliti menyatakan bahwa efek neuroprotektif dapat dilihat pada grup DBS; meskipun demikian, tidak ada bukti saat ini yang mendukung pernyataan ini. Studi lebih lanjut masih berlangsung.

Kesimpulan:

DBS tidak dianjurkan pada pasien dengan PP stadium awal tanpa fluktuasi.

6.1.2.4. STN-DBS versus GPi-DBS pada PP

Terdapat dua studi RCT tentang terapi intervensi ini. Kebanyakan RCT DBS pada PP meneliti STN-DBS. Namun demikian, di beberapa negara, GPi-DBS sering juga digunakan. Terdapat hanya dua studi RCT yang membandingkan GPi-DBS versus STN-DBS. Studi *American Veterans Administration* melakukan randomisasi 152 pasien GPi-DBS dan 147 pasien STN-DBS. Studi *Netherlands* melakukan randomisasi 62 pasien GPi-DBS dan 63 pasien STN-DBS. Durasi pada penelitian ini masing-masing adalah 24 bulan dan 12 bulan.

- Hasil penelitian di Amerika dan Belanda menemukan bahwa hasil dari kedua tindakan tidak berbeda. Hal ini mengacu pada QoL (PDQ-39), ADL (UPDRS III) pada tahun pertama dan kedua, skor motor (UPDRS-III pada keadaan berhenti pengobatan) pada tahun pertama dan kedua, komplikasi pengobatan, waktu ON tanpa dyskinesia, efek samping yang berat, stadium Hoehn and Yahr, dan kognisi.
- Perbaikan minor pada depresi pada grup GPi ditemukan di Amerika.
- Ditemukan penurunan dosis levodopa pada kedua grup
- GPi-DBS berhubungan dengan peningkatan signifikan pengobatan dopaminergik dibandingkan STN-DBS baik pada *follow up* tahun pertama dan jangka panjang.
- Dari penelitian *open label* di Amerika menemukan hasil yang stabil dari parameter klinis, sedangkan penelitian di Belanda menemukan bahwa gejala motor dan fungsi saat fase penghentian pengobatan lebih baik pada grup STN-DBS dibandingkan GPi-DBS, dengan tidak ada perbedaan dari kognisi, *mood* dan perilaku.

Kesimpulan:

Baik STN-DBS maupun GPi-DBS efektif untuk tatalaksana gejala PP stadium lanjut dengan fluktuasi, namun penggunaan obat-obatan dopaminergik mungkin dapat diturunkan pada pasien-pasien dengan STN-DBS.

6.2. TATALAKSANA FARMAKOLOGI

(LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL GEL DAN APOMORFIN)

Pada intervensi farmakologi, muncul konsep untuk mengurangi hipersensitifitas dopaminergik dan mempertahankan level plasma konstan dengan stimulasi terminal dopaminergik terus menerus, yang menghasilkan suatu pengobatan infus subkutan kontinyu apomorfin atau intrajejunal levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG). Apomorphin hydrochloride (apomorfin) diusulkan untuk pengobatan PP sejak tahun 1950an, saat itu hanya digunakan di beberapa senter gangguan gerak. Selama beberapa dekade terakhir, terapi ini telah digunakan lebih luas, sejalan dengan kemajuan teknologi pada alat *infusion pump*. Apomorfin juga dapat diberikan menggunakan suntikan pena subkutan secara intermiten pada periode *OFF*. Transplantasi janin manusia atau sel punca atau terapi gen masih merupakan tatalaksana eksperimen pada PP.

6.2.1. LCIG pada PP stadium lanjut

Guideline EAN 2022 mereview dua studi yang menggunakan tatalaksana LCIG pada PP stadium lanjut. Studi pertama merupakan double-dummy study 2 bulan, buta ganda antara LCIG versus oral immediate release levodopa plus pada pasien-pasien yang tidak stabil dengan pengobatan antiparkinson dan studi kedua versus pengobatan oral yang optimal

- Bila dibandingkan dengan obat oral, kelompok ini mengalami perbaikan signifikan dari QoL yang dinilai berdasarkan PDQ-39 dan PDQ-8 serta perbaikan ADL.
- Perbaikan yang bermakna pada waktu *ON* dengan diskinesia.
- Penurunan waktu *OFF* dibandingkan grup yang mengonsumsi obat oral.
- Sering ditemukan efek samping (>95% pasien), dimana kebanyakan berhubungan dengan gastrojejunostomi, komplikasi yang berhubungan dengan alat, hingga pneumoperitonium. Biasanya efek samping muncul pada minggu pertama dan rata-rata mengalami perbaikan.

Mengingat durasi studi ini hanya 3 bulan, bukti yang menunjukkan manfaat dan komplikasi jangka panjang masih terbatas. Studi open-label, perubahan pada bagian UPDRS-IV untuk waktu *OFF* dan *ON* dalam waktu yang lebih lama (2 tahun) telah dilakukan dengan *multinational prospective registry*. Registri ini juga memasukkan penilaian gejala non motrik dan kualitas hidup, yang menunjukkan perbaikan yang terus menerus terjadi dibandingkan dengan *baseline*. Efek samping berat tidak hanya dilaporkan pada studi kontrol tetapi juga pada studi *open-label*, bahkan termasuk komplikasi yang mengancam nyawa.

Guideline EAN menyimpulkan bahwa pengobatan ini dapat dipertimbangkan untuk orang dengan PP stadium lanjut dan fluktuasi yang disabling tetapi informasi tentang hasil pengobatan lebih dari 3 bulan masih terbatas. Manfaatnya untuk diskinesia belum dapat dipastikan.

Kesimpulan: LCIg dapat direkomendasikan pada orang dengan PP tahap lanjut jika terjadi fluktuasi yang sangat tidak dapat dikontrol dengan obat-obatan.

6.2.2. Infus Apomorfin untuk PP tahap lanjut

Salah satu RCT terbaru yaitu studi 12 minggu buta ganda dan studi *open label* 52 minggu yang direview pada *guideline* EAN 2022. Pasien mendapatkan baik apomorfin infus subkutan kontinyu atau placebo. Obat-obatan yang mengiringi dikurangi ketika efek samping dopaminergik (misalnya diskinesia) terjadi selama perawatan rumah sakit <10 hari pada fase awal pengobatan. Dosis *rescue therapy* levodopa oral hingga 300 mg diperbolehkan.

- Apomorphine tidak memberikan efek pada QoL atau skor motor pada kondisi ON.
- Perbaikan pada saat waktu on tanpa diskinesia dibanding grup yang menerima pengobatan konvensional.

Kesimpulan:

Infus *pump* apomorfin dapat dipertimbangkan pada orang dengan PP tahap lanjut jika obat-obatan tidak dapat mengontrol fluktuasi.

Tabel 2. Ringkasan Rekomendasi Tatalaksana Invasif pada Penyakit Parkinson (PP)

Tindakan			Kesimpulan
Terapi Lesional	<i>Radiofrequency Thermocoagulation</i>	Palidotomi dengan <i>radiofrequency thermocoagulation</i>	Palidotomi <i>radiofrequency thermocoagulation</i> unilateral dapat dipertimbangkan pada pasien dengan PP tahap lanjut yang mengalami fluktuasi yang mengganggu, dan ketika DBS atau <i>pump</i> bukan merupakan pilihan terapi.
		Talamotomi dengan <i>radiofrequency thermocoagulation</i>	Tidak ada RCT untuk <i>radiofrequency thermocoagulation</i> pada talamus unilateral pada tremor parkinson atau PP stadium lanjut. Intervensi ini tidak direkomendasikan jika masih ada pengobatan lainnya yang lebih aman.
		<i>Lesioning</i> pada Subthalamic Nucleus/ STN dengan <i>radiofrequency thermocoagulation</i>	Tidak ada RCT <i>radiofrequency thermocoagulation</i> pada STN untuk pasien dengan PP. Karena adanya potensi risiko tinggi AE, pengobatan ini belum direkomendasikan.
	<i>Radiosurgery dengan Gamma Radiation</i>		Belum ada RCT untuk <i>gamma radiation radiosurgery</i> unilateral pada ketiga target nukelus pada pasien PP. Intervensi ini tidak direkomendasikan karena risiko efek samping yang besar.
	<i>Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Lesioning (MRgFUS)</i>	Talamotomi unilateral dengan MRgFUS	Saat ini belum ada cukup bukti (penelitian RCT) untuk menilai efektifitas dan keamanan MRgFUS, pada talamus unilateral atau bilateral, khususnya untuk tremor Parkinson yang resisten obat. Terlepas dari data pendahuluan yang cukup menjanjikan, pengobatan ini hanya boleh dilakukan untuk penelitian klinis atau pembuatan registri.
		Palidotomi unilateral dengan MRgFUS	Tidak dianjurkan menggunakan MRgFUS palidum untuk PP stadium lanjut diluar penelitian klinis

Tindakan			Kesimpulan
Terapi Lesional		<i>Lesioning</i> STN unilateral dengan MRgFUS (MRgFUS subtaletomoti)	Intervensi ini hanya dipertimbangkan untuk studi klinis atau pengisian registri karena data terbatas.
Terapi Non Lesional	STN-DBS pada PP stadium lanjut dengan fluktuasi atau tremor resisten obat		STN-DBS direkomendasikan pada PP stadium lanjut dengan fluktuasi atau tremor yang tidak dapat dikontrol dengan obat-obatan.
	STN-DBS pada PP stadium awal dengan fluktuasi dini		STN-DBS dapat dipertimbangkan pada PP stadium awal dengan fluktuasi dini.
	STN-DBS pada PP stadium awal tanpa fluktuasi		DBS tidak dianjurkan pada pasien dengan PP stadium awal tanpa fluktuasi.
	STN-DBS versus GPi-DBS pada PP		Baik STN-DBS maupun GPi-DBS efektif untuk tatalaksana gejala PP stadium lanjut dengan fluktuasi, namun penggunaan obat-obatan dopaminergik mungkin dapat diturunkan pada pasien-pasien dengan STN-DBS.

BAB 7

TERAPI NONFARMAKOLOGIS



BAB VII

TERAPI NONFARMAKOLOGIS

Tatalaksana pasien yang telah didiagnosis dengan PP, sampai saat ini berfokus pada memperbaiki gejala dan mempertahankan gaya hidup yang aktif dan positif. Gejala yang dialami pasien dapat ditatalaksana baik dengan obat-obatan maupun dengan tindakan pembedahan pada beberapa kasus. Seiring perjalanan penyakit, tatalaksana pasien dengan PP juga dapat mengalami perubahan, antara lain dengan penyesuaian dosis obat untuk mengontrol gejala dan mengurangi efek samping. Dalam setiap tahapan progresivitas penyakit, juga perlu diperhatikan aktivitas fisik pasien, makan-makanan yang sehat dan kesehatan mentalnya.

7.1. Rehabilitasi

Olah raga teratur dapat memberikan perbaikan dalam mobilitas pasien, baik jangka pendek maupun jangka panjang. Beberapa studi menunjukkan bahwa melakukan olahraga secara teratur seperti latihan aerobik, latihan kekuatan, atau Tai Chi dapat membantu mempertahankan, atau bahkan memperbaiki mobilitas, keseimbangan, dan koordinasi pada pasien PP. Pasien PP juga melaporkan manfaat secara fisik dan mental dari olah raga berenang, bersepeda, menari, dan bahkan tinju. Apapun yang pasien sukai untuk tetap bergerak adalah aktivitas terbaik untuk pasien, karena pasien akan lebih cenderung untuk tetap berkomitmen melakukannya. Penting untuk melakukan evaluasi kesehatan pasien secara keseluruhan, dan status jantung pada khususnya, sebelum memulai rangkaian olah raga baru.

Fisioterapis dapat memberikan rekomendasi untuk mengetahui apa yang dapat ditoleransi oleh pasien dan apa yang dapat pasien lakukan dengan aman secara teratur. Terlepas dari tingkat kebugaran pasien, evaluasi awal oleh fisioterapis sangat penting. Seorang fisioterapis dapat membantu pasien menyesuaikan rejimen latihan yang sesuai dengan kebutuhan dan kemampuan pasien.

Selain fisioterapis, terapis okupasi dapat membantu pasien PP melakukan aktivitas sehari-hari dengan baik. Terapis okupasi dapat membantu pasien memaksimalkan mobilitas pada sebagian besar aktivitas harian (misalnya menulis, mengetik, memasak, mengemudi, mandi, dan berpakaian). Penyesuaian antara pekerjaan dan lingkungan tempat kerja sebaiknya di bawah supervisi terapis okupasi.

Ahli patologi wicara dan bahasa akan mengevaluasi dan menangani perubahan volume suara dan pola bicara. Program terapi wicara Lee Silverman (*Lee Silverman Voice Treatment/ LSVT*), terapi berbasis bukti untuk meningkatkan kenyaringan suara telah dilakukan oleh beberapa praktisi. Gejala yang mungkin dapat terjadi seiring progresivitas PP adalah disfagia. Hal ini membutuhkan penilaian dan terapi yang cermat untuk menghindari komplikasi akibat masalah menelan. Ahli patologi wicara dan bahasa juga dapat membantu mengatasi kesulitan menelan ini.

7.1.1. Fisioterapi

Guideline National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 merekomendasikan untuk merujuk pasien PP tahap awal ke fisioterapis yang berpengalaman untuk dilakukan pemeriksaan, edukasi dan pemberian nasihat, termasuk informasi tentang aktivitas fisik (grade B). Fisioterapi spesifik pada PP harus diberikan pada pasien yang mengalami masalah keseimbangan atau fungsi motorik (Derajat B).

Meskipun sebelumnya diberikan pada stadium akhir penyakit, terapi rehabilitasi harus lebih banyak diberikan pada pasien yang baru saja didiagnosis PP. Terdapat keberadaan bukti yang mendukung pemberian latihan dini pada saat didiagnosis, ditambah saat ini adanya manfaat yang jelas yang ditunjukkan pada pasien yang telah jelas terdiagnosis PP. Rehabilitasi ini tidak hanya memperbaiki apa yang dirasakan oleh pasien dengan PP, tetapi juga kemampuan mereka untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari. Terapi fisik dan latihan harus memfokuskan pada reedukasi gait, perbaikan keseimbangan dan fleksibilitas, peningkatan kapasitas aerobik dan kekuatan, perbaikan pada inisiasi gerakan, augmentasi dari ketergantungan fungsional – termasuk pada transfer, pergerakan keseluruhan dan aktivitas hidup harian – dan rekomendasi yang berhubungan dengan keamanan di lingkungan rumah. Terapi kontinu dibutuhkan untuk memberikan manfaat yang berkesinambungan, dan sangat penting pada PP karena *apathy* merupakan penghalang untuk kepatuhan pasien dalam kehadiran dari latihan yang sudah terjadwal.

Terapi fisik, yang mencakup gait, postur, *transfer*, keseimbangan, kapasitas fisik, dan aktivitas fisik, berperan penting dalam manajemen gejala aksial dan motorik pada orang dengan PP. Pada satu penelitian menyatakan bahwa terapi fisik multidisiplin pada pasien yang dirawat lebih baik dari terapi fisik “*reguler*” (Kelas 1). Beberapa penelitian kelas II menunjukkan perbaikan signifikan pada parameter spesifik seperti *gait speed* dan ukuran langkah menggunakan cues (visual dan auditori) eksternal, dimana strategi kognitif (*cues internal*) dan cues sensorik (cues eksternal) memperbaiki freezing gait pada PP.

Dua penelitian menunjukkan efikasi pada latihan dual task pada PP. Penelitian *The Rehabilitation in Parkinson’s Disease: Strategies for Cueing (RESCUE)* yang merupakan uji klinik acak kelas II mengikutsertakan 153 pasien PP yang mendapatkan latihan gait dengan cue selama 3 minggu dan didapatkan bahwa penggunaan cues meningkatkan latihan motorik pada PP. Rochester dan koleganya mendefinisikan latihan motorik sebagai peningkatan kemahiran, otomatisasi, dan retensi dari cue pada gait setelah latihan. Uji klinik RESCUE juga mendapatkan perbaikan yang kontinu pada gait dan performa dual task setelah latihan.

Penelitian lain, *trial DUALITY*, membandingkan efikasi program latihan dua dual task untuk perbaikan dual task gait pada 121 pasien PP. Setelah 6 minggu latihan di rumah dipandu fisioterapis, kedua modalitas menimbulkan efek yang sama dan berkelanjutan pada latihan motorik (Kelas I), memperbaiki kecepatan dual task gait tanpa peningkatan risiko jatuh. Pentingnya latihan dual task juga diamati pada gait *freezing*. Kombinasi latihan treadmill dengan *cues visual* dan auditorik memiliki manfaat yang lebih banyak pada gait dibandingkan *training cue* saja (Kelas II).

Dua trial besar menunjukkan bahwa keseimbangan dapat diperbaiki dengan intervensi fisioterapi. Studi pertama (Kelas II) yang terdiri dari 231 pasien PP yang dirandomisasi menjadi grup latihan keseimbangan dan grup kontrol perawatan rutin. Latihan diberikan selama 40-60 menit, 3 kali seminggu selama 6 bulan. Hasilnya menunjukkan bahwa fisioterapi memperbaiki keseimbangan. Meskipun demikian, risiko jatuh tidak menurun pada kedua grup. Studi kedua (Kelas II) yang meliputi 100 pasien PP stadium ringan sampai sedang dan mengevaluasi efek jangka pendek dari latihan keseimbangan *high-challenge*, yang menggabungkan dual tasking dan komponen keseimbangan spesifik PP, dibandingkan dengan layanan rutin. Grup intervensi juga menunjukkan perbaikan performa pada task kognitif ketika berjalan dibanding dengan grup kontrol. Tidak ditemukan perbedaan pada grup untuk kejadian jatuh.

Sebuah uji acak terkontrol (*randomized controlled trial/RCT*) prospektif terbaru, *single-blind* (Kelas II) meneliti efektifitas latihan keseimbangan multimodal dengan dan tanpa cues ritmik auditori pada 154 pasien yang di randomisasi dalam 3 kelompok. Kedua grup intervensi menunjukkan perbaikan performa keseimbangan dibandingkan kontrol (program edukasi). Latihan keseimbangan multimodal dibantu dengan cues auditorik ritmik lebih efektif dan memiliki efek retensi jangka panjang. Analisis subgrup sekunder pada *freezer* dan *non-freezer* berdasarkan studi yang sama menunjukkan bahwa menambahkan stimuli auditorik ritmik pada latihan keseimbangan bermanfaat baik pada *freezer* maupun *non-freezer*.

Guideline fisioterapi saat ini tidak memberikan rekomendasi pendekatan spesifik pada PP stadium lanjut, karena hanya sedikit studi yang menargetkan pada subgrup ini. Intervensi keseimbangan multimodal (kombinasi atau tanpa cues auditorik ritmik) mungkin memperbaiki keseimbangan dan gait pada pasien PP stadium lanjut (H&Y 4) (kelas III).

Kesimpulan :

Fisioterapi efektif dalam memperbaiki gejala motorik dan aksial pada PP stadium awal dan *moderate* (Derajat A). Tidak cukup data untuk mendukung atau menyangkal efektifitas fisioterapi pada PP stadium lanjut.

7.1.2. Latihan terapeutik dan pola terformal

Studi SPARX (Kelas I) mengikutsertakan 128 pasien de novo dan membandingkan latihan treadmill intensitas tinggi dan moderat dengan grup kontrol wait-list. Setelah 6 bulan dari 3 hari per minggu latihan, hasilnya menunjukkan bahwa grup intensitas tinggi, yang melakukan latihan 80-85% denyut jantung maksimum, mengalami perubahan yang sedikit pada gejala motorik (skor motorik *Unified Parkinson's Disease Rating Scale/UPDRS*) dibandingkan dengan grup layanan rutin. Trial Park-in-shape (Kelas I), sebuah penelitian berbasis rumah, mengikutsertakan 130 pasien PP dengan stadium Hoehn & Yahr stadium 2, yang dirandomisasi melakukan latihan pada sepeda stasis (aerobik) atau *stretching* minimal tiga kali seminggu. Setelah program 6 bulan, peningkatan skor motorik *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) lebih rendah pada grup aerobik, menghasilkan perbedaan rata-rata penyesuaian antar kelompok 4,2 poin, mengunggulkan grup sepeda.

Kesimpulan :

Latihan aerobik efektif dalam meringankan gejala pada pasien PP di stadium awal (Level A). Saat ini, belum cukup data untuk mendukung atau menyangkal efektifitas latihan aerobik pada PP stadium menengah atau lanjut.

7.1.3. Terapi Wicara

Penelitian-penelitian telah menghasilkan efek manfaat dari terapi bahasa wicara (*Speech and Language Therapy/ SLT*) pada PP dan sebuah review sistematis dan studi meta-analisis yang baru dipublikasi (Kelas II) mengukur efek terapi bahasa wicara pada disartria hipokinetik pada pasien PP. Pada review uji klinis acak yang membandingkan SLT yang berbeda untuk pengobatan dari tiga variabel (level tekanan suara, *semitone standard deviation*, dan *perceptual intelligibility*) menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam hal SLT pada level tekanan suara dalam tugas fonasi yang terus menerus. Hasil yang signifikan juga diamati pada level tekanan suara dan standar deviasi *semitone* pada task membaca. Meta-analisis ini mengusulkan efek manfaat dari SLT untuk mengurangi disartria hipokinetik, memperbaiki *perceptual intelligibility*, level tekanan suara, dan *semitone standard deviation* pada PP.

Guideline NICE 2017 merekomendasikan terapi wicara dan bahasa pada pasien dengan PP yang mengalami gangguan komunikasi, menelan atau saliva. Terapi harus meliputi (Derajat A) :

- Strategi untuk memperbaiki keamanan dan efisiensi menelan untuk meminimalkan risiko aspirasi, seperti penekanan otot ekspirasi
- Strategi untuk memperbaiki wicara dan komunikasi, seperti atensi untuk upaya terapi

Kesimpulan :

Terapi wicara mungkin efektif untuk memperbaiki suara dan disfagia pada pasien PP (Derajat C).

7.1.4 Terapi okupasi

Meskipun terapi okupasi (OT) sering diberikan pada praktik klinis, hanya sedikit artikel yang dipublikasikan tentang intervensi ini pasien PP. Pada tahun 2014, Sturkenboom et al menunjukkan dampak OT pada aktivitas harian pasien PP. Pada penelitian ini, 191 pasien secara acak dimasukkan pada grup intervensi (n=124), yang terdiri dari 10 minggu home-based OT, atau ke dalam grup kontrol (n=67). Luaran primer adalah performa *self-perceived* pada aktivitas harian, diukur dengan *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM). Setelah 3 bulan, grup intervensi menunjukkan skor COPM yang lebih baik, artinya bahwa pasien mengalami perbaikan performa *self-perceived* dalam aktivitas harian.

Suatu *review* terbaru menilai efikasi intervensi OT pada kualitas hidup PP (Kelas II). Secara keseluruhan, 15 uji kontrol dengan randomisasi dipilih dalam *review* sistematis tersebut dan 4 dari penelitian ini dimasukkan dalam meta-analisis. Baik penelitian *follow up* singkat (2-3 bulan) dan *follow up* lama (6-12 bulan) menunjukkan bahwa intervensi OT secara signifikan memperbaiki kualitas hidup pasien dengan PP. Meskipun demikian, kekuatan bukti sebaiknya dipertimbangkan moderat karena jumlah publikasi yang tersedia terbatas.³ Karena kurangnya penelitian yang kualitas tinggi, penelitian lebih jauh dibutuhkan untuk membuat kesimpulan yang tegas tentang efikasi OT pada PP.

Guideline NICE tahun 2017 merekomendasikan pemberian terapi okupasi spesifik pada PP pada pasien yang mengalami kesulitan ADL (Derajat A) dan juga harus mempertimbangkan untuk merujuk pasien PP stadium awal ke terapis okupasi yang berpengalaman untuk dilakukan pemeriksaan, edukasi dan nasihat pada gejala motorik dan non motorik (Derajat B).

Kesimpulan :

Terapi okupasi kemungkinan besar efektif untuk memperbaiki aktivitas hidup harian pada pasien PP (Level B).

7.2. Diet

Tidak ada satu diet pun yang direkomendasikan untuk pasien PP, tetapi pola makan sehat secara umum selalu merupakan pilihan yang baik. Misalnya makan beberapa porsi buah dan sayuran dalam sehari dapat meningkatkan asupan serat dan dapat membantu meringankan sembelit, selain kondisi kesehatan secara umum. Selain itu juga, minum secukupnya air atau non alkohol dan bebas kafein lainnya dapat memastikan hidrasi yang cukup dan dapat mengurangi kemungkinan rendahnya tekanan darah dan konstipasi.

Terdapat bukti bahwa diet mediterania dan diet MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) dapat menyehatkan otak. Diet ini dicirikan dengan sayuran, buah-buahan, biji-bijian, polong-polongan dan kacang-kacangan, protein rendah lemak dalam jumlah sedang seperti ayam dan ikan, dan minyak zaitun.

Pasien dapat meminta rekomendasi ahli gizi untuk meninjau diet dan makan sehat serta jumlah kalori harian yang dibutuhkan. Diet seimbang harus dapat memastikan bahwa pasien mendapat pasokan vitamin harian yang direkomendasikan untuk menjaga kesehatan pasien secara umum. Saat ini belum ada bukti yang dihasilkan dari uji klinik yang dirancang dengan baik pada pasien PP bahwa vitamin atau suplemen tertentu berguna dalam manajemen pasien PP, tetapi penelitian-penelitian tentang ini masih banyak sedang berlangsung. Beberapa ahli merekomendasikan suplemen vitamin D dan kalsium. Beberapa ahli juga menduga bahwa kemungkinan antioksidan dapat mencegah atau memperlambat perkembangan PP.

Antioksidan adalah zat yang menghilangkan radikal bebas beracun, yang diproduksi oleh sel-sel dalam tubuh selama cedera atau stres. Di dalam sel, radikal bebas ini memicu stres oksidatif, suatu kondisi yang terkait dengan kerusakan sel dan penuaan. Kelebihan produksi radikal bebas dan stres oksidatif juga dapat berkontribusi pada perkembangan PP. Antioksidan, seperti vitamin E dan koenzim Q10, menghilangkan radikal bebas untuk mengurangi efek stres oksidatif. Namun, sebuah penelitian besar yang dipublikasi pada awal 1990-an menunjukkan bahwa suplemen vitamin E tidak memperlambat perkembangan PP; pada kenyataannya, orang dengan PP yang mengonsumsi suplemen vitamin E bernasib lebih buruk daripada mereka yang tidak. Akibatnya, suplemen vitamin E tidak dianjurkan untuk penderita PP.

Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa koenzim Q10 tidak memberikan manfaat klinis apa pun bagi penderita PP dibandingkan dengan plasebo (pil gula). Namun demikian, antioksidan yang diperoleh melalui diet mungkin masih bermanfaat, dan penelitian di bidang ini terus berlanjut. Makanan yang mengandung antioksidan tingkat tinggi dan vitamin penting lainnya antara lain anggur; blueberry dan redberry; kacang; sayuran berwarna hijau tua (seperti bayam, brokoli, dan kangkung); ubi jalar dan wortel; teh (khususnya teh hijau); biji-bijian; kacang-kacangan (seperti kedelai dan kacang polong); dan ikan (seperti tuna, salmon, dan sarden).

Pada beberapa pasien PP, protein makanan (yang terkandung dalam ayam, daging sapi, dan ikan) dapat mempengaruhi penyerapan levodopa. Selain itu, pasien yang mengonsumsi levodopa, perlu menyesuaikan waktu konsumsi suplemen zat besi (jika pasien meminumnya), karena suplemen ini dapat memengaruhi penyerapan levodopa dari saluran cerna.

7.3. Terapi tambahan lainnya

Beberapa manajemen tambahan untuk PP antara lain meditasi, masase, akupuntur, terapi musik, dan terapi seni. Kebanyakan terapi-terapi ini telah secara formal diteliti pada PP, meskipun biasanya hanya pada sekelompok kecil. Oleh karena itu, masih tidak diketahui apakah terapi-terapi ini benar-benar efektif dan jika memang efektif, bagaimana cara kerjanya dan bagaimana memaksimalkan manfaatnya.

Terapi	Kesimpulan
Rehabilitasi	Intervensi keseimbangan multimodal (kombinasi atau tanpa cues auditorik ritmik) mungkin memperbaiki keseimbangan dan gait pada pasien PP stadium lanjut (H&Y 4) (kelas III).
Fisioterapi	Fisioterapi efektif dalam memperbaiki gejala motorik dan aksial pada PP stadium awal dan moderate (Level A). Tidak cukup data untuk mendukung atau menyangkal efektivitas fisioterapi pada PP stadium lanjut (Level U).
Latihan terapeutik dan pola terformal	Latihan aerobik efektif dalam meringankan gejala pada pasien PP di stadium awal (Level A). Saat ini, belum cukup data untuk mendukung atau menyangkal efektivitas latihan aerobik pada PP stadium menengah atau lanjut (Level U).
Terapi Wicara	Terapi wicara mungkin efektif untuk memperbaiki suara dan disfagia pada pasien PP (Level C).
Terapi okupasi	Terapi okupasi kemungkinan besar efektif untuk memperbaiki aktivitas hidup harian pada pasien PP (Level B)
Diet	Tidak ada satu diet pun yang direkomendasikan untuk pasien PP, tetapi pola makan sehat secara umum selalu merupakan pilihan yang baik.

BAB 8

DAFTAR PUSTAKA



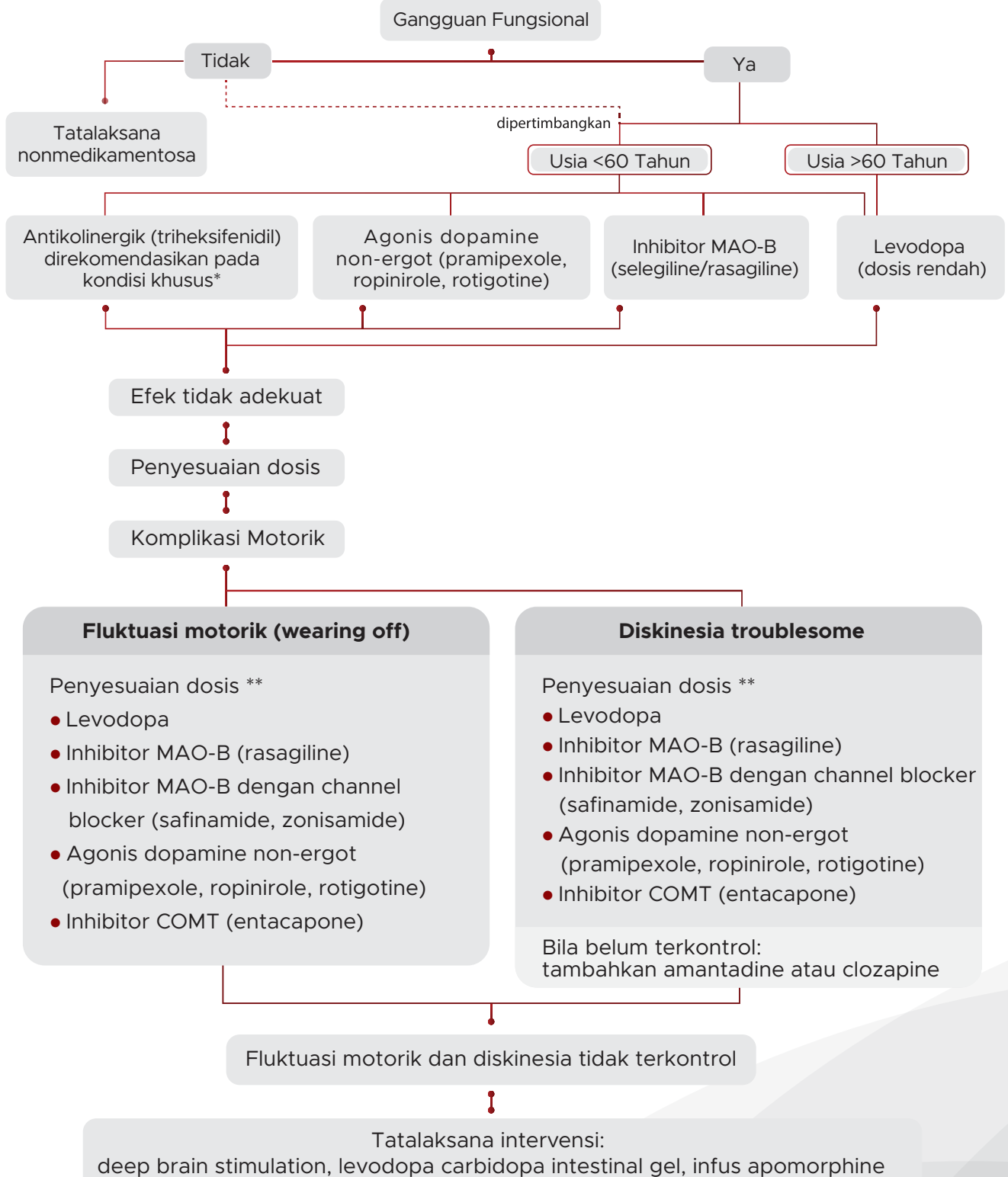
BAB 8

DAFTAR PUSTAKA

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. The Centre of Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
2. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Mestre T, Appel-Cresswell S, Kalia SK, Schoffer K, Zurowski M, Postuma RB, Udow S, Fox S, Barbeau P, Hutton B. Canadian Guideline for Parkinson disease. *CMAJ*. 2019;191(36):E989-E1004.
3. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002;17(4):S1-S6.
4. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, de Bie RMA, Roze E, Miyasaki JM, Hauser RA, Espay AJ, Martello JP, Gurwell JA, Billinghamurst L, Sullivan K, Fitts MS, Cothros N, Hall DA, Rafferty M, Hagerbrant L, Hastings T, O'Brien MD, Silsbee H, Gronseth G, Lang AE; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942-957.
5. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, F Andrade LA, Ferraz HB, Barbosa ER, Rieder CRM, da Silva DJ, Chien HF, Capato T, Rosso AL, Souza Lima CF, Bezerra JMF, Nicaretta D, Povoas Barsottini OG, Godeiro-Júnior C, Broseghini Barcelos L, Cury RG, Spitz M, Azevedo Silva SMC, Della Colletta MV. Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology - motor symptoms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(3):316-329.
6. Waller S, Williams L, Morales-Briceño H, Fung VS. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(11):793-800.
7. Teixeira FG, Gago MF, Marques P, et al. Safinamide: a new hope for Parkinson's disease?. *Drug Discov Today*. 2018;23(3):736-744.
8. Ministry of Health, Social Services and Equality. Clinical Practice Guideline for the Management of Patients with Parkinson's Disease. Spain: Institute of Health Sciences of Aragon; 2014.

9. *Standaert D, Saint-Hilaire M, Thomas C. Parkinson's Disease Handbook. America: APDA;2021*
10. *Chen S, Chan P, Sun S, Chen H, Zhang B, Le W, Liu C, Peng G, Tang B, Wang L, Cheng Y, Shao M, Liu Z, Wang Z, Chen X, Wang M, Wan X, Shang H, Liu Y, Xu P, Wang J, Feng T, Chen X, Hu X, Xie A, Xiao Q. The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease. Transl Neurodegener. 2016;5:12.*
11. *Malaysian Society of Neurosciences. Consensus Guidelines for the Treatment of Parkinson's Disease. Malaysia: Movement Disorder Council; 2012.*
12. *Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(8):1248-1266.*
13. *Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord. 2019;34(2):180-198.*
14. *Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. Eur J Neurol. 2022;29(9):2580-2595.*
15. *Grill WM. Safety considerations for deep brain stimulation: review and analysis. Expert Rev Med Devices. 2005;2(4):409-420.*
16. *Moes HR, Henriksen T, Sławek J, Phokaewvarangkul O, Buskens E, van Laar T. Tools and criteria to select patients with advanced Parkinson's disease for device-aided therapies: a narrative review. J Neural Transm. 2023;130(11):1359-1377.*
17. *National Institute for Health and Care Excellent. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. United Kingdom: NICE; 2017.*

Penyakit Parkinson



*)

- Tidak direkomendasikan sebagai lini pertama
- tidak direkomendasikan pada gangguan fungsi kognitif
- dapat dipertimbangkan pada usia <60 tahun dengan tremor dominan
- dapat dipertimbangkan pada usia <60 tahun dan golongan lain tidak memberikan respon adekuat

**) Tidak berdasarkan urutan

[illegible]

[illegible]

[illegible]



h/c
human health care

