



Tinjauan Kepustakaan

Pencegahan Perburukan Pada Penyakit Parkinson: Pendekatan Farmakologis Dan Non-Farmakologis

Preventing Deterioration In Parkinson's Disease: Pharmacological And Non-Pharmacological Approach

Subagya¹, Novita Nur Rohma², Abdul Gofir¹, Mawaddah Ar Rochmah¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / KSM Saraf RS Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

²Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Subagya; subagya.dr@ugm.ac.id

Hak Cipta © 2025, Subagya dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative disorder with a progressive course. Most patients experience symptom deterioration over time, although the rate of progression varies between individuals. PD is the second most common neurodegenerative disease worldwide, with prevalence exceeding ~1% in people over 60 and ~5% in those over 85. Its incidence is rising globally with aging populations, and the number of PD cases is projected to double by 2040 compared to 2015. Despite significant advances in symptomatic treatments, no intervention has been proven to halt or reverse the underlying pathology of PD. This therapeutic gap underscores the importance of strategies aimed at preventing disease progression in order to preserve functional capacity and improve patients' quality of life. This review provides an overview of the progressive nature of PD, current challenges in its management, and both pharmacological and non-pharmacological approaches aimed at preventing further deterioration.

Keywords: Prevention, Parkinson's disease, progressive, neurodegenerative

ABSTRAK

Penyakit Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD) merupakan gangguan neurodegeneratif kompleks yang bersifat progresif. Mayoritas pasien mengalami perburukan gejala seiring waktu, meskipun laju progresivitasnya bervariasi pada tiap individu. PD adalah penyakit neurodegeneratif tersering kedua di dunia dengan prevalensi lebih dari ~1% pada populasi usia di atas 60 tahun dan meningkat hingga sekitar 5% pada kelompok usia di atas 85 tahun. Insidensi kasus PD terus meningkat secara global seiring pertambahan usia harapan hidup, dan jumlah penderita PD diproyeksikan berlipat ganda pada tahun 2040 dibanding 2015. Meskipun telah banyak kemajuan dalam terapi simptomatik PD, hingga kini belum ada intervensi yang terbukti mampu menghentikan atau membalik proses patologi dasarnya. Kesenjangan terapeutik ini mendorong pentingnya strategi pencegahan progresivitas penyakit untuk mempertahankan kapasitas fungsional dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Tinjauan ini memberikan ulasan mengenai sifat progresif PD, tantangan penatalaksanaan saat ini, serta pendekatan farmakologis dan non-farmakologis yang bertujuan mencegah perburukan lebih lanjut.

Kata Kunci: Pencegahan, penyakit Parkinson, progresif, neurodegeneratif

1. Pendahuluan

Penyakit Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) merupakan gangguan neurodegeneratif kronis yang kompleks dan bersifat progresif. Gejala-gejala PD cenderung memburuk seiring berjalannya waktu, walaupun kecepatan progresi dapat berbeda pada tiap individu. Secara epidemiologis, PD merupakan penyakit neurodegeneratif terbanyak kedua setelah Penyakit Alzheimer, dengan prevalensi sekitar 0,5-1% pada populasi usia 65-69 tahun dan meningkat menjadi beberapa persen pada kelompok usia lanjut.^[1] Studi epidemiologi global menunjukkan angka kasus PD meningkat seiring penuaan populasi; diperkirakan lebih dari 6 juta orang mengidap PD pada 2015 dan jumlah ini dapat melebihi 12-14 juta pada tahun 2040.^[2] Mayoritas kasus PD muncul di negara maju, namun tren saat ini menunjukkan peningkatan kasus pula di

negara berkembang sehingga menjadikan PD masalah kesehatan global yang penting untuk ditangani.

Secara patologi, PD ditandai terutama dengan hilangnya neuron dopaminergik di substantia nigra pars compacta pada jalur nigrostriatal, yang menyebabkan deplesi dopamin di striatum. Akan tetapi, proses neurodegeneratif PD tidak terbatas pada neuron dopaminergik di substantia nigra saja, melainkan juga melibatkan berbagai populasi neuron lain di sistem saraf pusat maupun perifer. Temuan *Lewy Body* (inklusi intraseluler berisi agregat protein alfa-sinuklein) tersebar luas, dengan keterlibatan area di luar ganglia basal seperti hipotalamus, batang otak (locus coeruleus, nukleus raphe), nukleus basalis Meynert, hingga sistem saraf otonom enterik.^[3] Akibatnya, manifestasi klinis PD sangat bervariasi meliputi gejala motorik dan non-motorik. Gejala motorik utama meliputi tremor istirahat, bradikinesia, dan

rigiditas, sedangkan gejala non-motorik dapat berupa gangguan otonom, kognitif, psikologis, dan sensorik.

Respon gejala terhadap terapi juga berubah sesuai stadium perjalanan penyakit. Pada tahap awal (*"honeymoon period"*), gejala motorik khas PD biasanya masih responsif terhadap levodopa. Tiga gejala motorik kardinal PD, yakni, tremor, bradikinesia, dan rigiditas, umumnya menunjukkan perbaikan bermakna dengan levodopa pada tahap awal penyakit. Namun seiring perkembangan menuju tahap menengah dan lanjut, *window* terapi dopaminergik makin menyempit dan komplikasi terapi mulai muncul.^[4] Pasien yang memasuki tahap lanjut PD (misalnya stadium 4-5 Hoehn & Yahr) sering mengalami gejala non-motorik dominan (seperti gangguan kognitif, halusinasi, instabilitas postur) yang kurang responsif terhadap levodopa, sehingga menjadi penyebab utama disabilitas dan penurunan kualitas hidup.^[4] Pada tahap ini sering dijumpai fluktuasi *on-off* yang tajam dan komplikasi motorik lain. Oleh karena itu, perlu diupayakan pencegahan perburukan PD sedini mungkin agar pasien tidak cepat memasuki fase akhir yang penuh komplikasi. Tujuan tata laksana perlu disesuaikan secara individual, dengan fokus pada kontrol gejala optimal, kenyamanan, dan kualitas hidup pasien sepanjang perjalanan penyakit.

Sejak pertama kali dilaporkan oleh James Parkinson pada 1817, pemahaman mengenai penyakit ini terus berkembang. Berbagai terobosan ilmiah telah mengidentifikasi kelompok populasi yang memiliki risiko tinggi berkembang menjadi PD (misalnya pembawa mutasi genetik, atau individu dengan gejala prodromal seperti gangguan tidur REM) dan membuka peluang intervensi preventif. Memasuki dekade terkini, para ahli berpendapat bahwa sekaranglah waktunya merancang dan mengimplementasikan uji klinis pencegahan PD sebelum terjadi gejala motorik.^[5] Meskipun upaya mencari terapi *neuroprotective* atau *disease-modifying* telah banyak dilakukan, hingga kini belum ada terapi yang terbukti efektif menghentikan atau memperlambat neurodegenerasi pada PD. Hal ini menegaskan pentingnya pendekatan multidisiplin yang proaktif, mencakup intervensi farmakologis maupun non-farmakologis, untuk mencegah atau memperlambat perburukan PD seraya menantikan terobosan terapi kuratif di masa depan.

2. Pembahasan

Progresi, Epidemiologi, dan Faktor Risiko Deteriorasi

Secara global, PD menimbulkan beban penyakit yang besar dan cenderung meningkat. Prevalensi PD diperkirakan sekitar 1% pada populasi di atas 60 tahun dan meningkat menjadi 3-5% pada kelompok usia tertua.^[1] Rata-rata, sebagian besar pasien akan mengalami penurunan kondisi motorik dan non-motorik signifikan dalam waktu 5-10 tahun pasca diagnosis awal. Secara klinis, progresi penyakit sering dinilai menggunakan skala Hoehn & Yahr (H&Y). Sekitar 10-15% pasien per tahun dapat mengalami peningkatan stadium H&Y (misalnya dari tahap awal menuju ≥ 3 atau tahap lanjut). Dengan kata lain, dalam ~5-10 tahun sejak diagnosis, banyak pasien yang awalnya tahap 1-2 akan berkembang ke tahap 3 atau lebih tinggi (stadium di mana gangguan postur dan keseimbangan muncul). Selain itu, setelah sekitar 5 tahun pengobatan levodopa, diperkirakan 40-50% pasien mulai mengalami berbagai komplikasi motorik berupa fluktuasi (*wearing-off*, fenomena *on-off*) dan diskinesia akibat terapi.^[6] Angka ini meningkat seiring lamanya durasi penyakit dan pengobatan. Studi observasional menunjukkan lebih dari separuh pasien akan mengalami diskinesia setelah penggunaan levodopa >5 tahun.^[6] Secara keseluruhan, dalam 10-15 tahun sejak awitan gejala, sebagian besar pasien PD akan memasuki fase lanjut dengan derajat disabilitas bermakna, terutama bila tidak diintervensi optimal.

Progresi dan perburukan PD bersifat multifaktorial, didorong oleh kombinasi faktor terkait pasien, karakteristik penyakit, pengobatan, serta gaya hidup atau lingkungan. Berikut beberapa faktor utama yang dikaitkan dengan laju deteriorasi PD:

1) Faktor terkait pasien

Usia saat awitan: Awitan PD pada usia lebih tua berkorelasi dengan penurunan fungsi motorik yang lebih cepat dan risiko gangguan kognitif atau demensia yang lebih besar dibanding onset lebih muda.^[7] Semakin lanjut usia pasien saat gejala pertama muncul, cadangan neurologis relatif lebih rendah dan gejala cenderung progresif lebih agresif. Jenis kelamin: Beberapa bukti menunjukkan perbedaan menurut jenis kelamin. Pria cenderung mengalami progresi gejala motorik lebih cepat dan lebih sering masuk dalam fenotipe *"diffuse-malignant"* (gejala motorik berat disertai gangguan non-motorik luas)^[7], sedangkan wanita lebih rentan mengalami komplikasi seperti diskinesia akibat levodopa dosis tinggi.^[6] Proporsi pasien pada sub tipe PD yang paling buruk (*diffuse-malignant*) didominasi oleh laki-laki (hampir 94% dalam satu studi).^[7] Di sisi lain, wanita dengan PD dilaporkan memiliki risiko lebih tinggi mengalami *wearing-off* dan diskinesia pada dosis levodopa yang sama, mungkin karena perbedaan farmakokinetik dan berat badan (fenomena yang diamati dalam beberapa penelitian).^[6] Genetika: Faktor genetik turut memengaruhi progresi. Mutasi pada gen tertentu dikaitkan dengan perjalanan penyakit yang berbeda. Misalnya, mutasi *SNCA* (alfa-sinuklein, terutama duplikasi/triplikasi) dan *LRRK2* dapat menyebabkan PD familial dengan onset lebih awal atau progresi motorik yang lebih cepat; mutasi *GBA* (glukoserebrosidase) pada PD sporadis berhubungan dengan risiko demensia yang lebih tinggi dan perjalanan penyakit yang lebih ganas.^[8] Secara umum, pasien PD dengan faktor genetik risiko tinggi cenderung menunjukkan tanda-tanda non-motorik (seperti disfungsi otonom atau kognitif) lebih dini, yang merupakan penanda prediktif deteriorasi lebih cepat.

2) Faktor terkait penyakit (fenotipe klinis)

Fenotipe motorik awal: Presentasi motorik awal PD dapat memprediksi kecepatan progresi. Pasien dengan tipe akinetik-rigid atau dominan gangguan aksial (*postural instability gait disorder*, PIGD) cenderung mengalami deteriorasi motorik lebih cepat dibanding pasien dengan tipe tremor-dominan yang relatif lebih jinak.^[8] Tremor istirahat murni yang menonjol sering dikaitkan dengan progresi motorik lambat, sedangkan adanya bradikinesia berat, rigiditas aksial, serta gangguan gaya berjalan sejak awal menandakan perjalanan penyakit yang lebih agresif. Ketidakstabilan postur dini: Munculnya gangguan postural dan mudah jatuh pada tahap awal (H&Y stadium 3 dicapai dalam beberapa tahun) merupakan petanda prognostik kurang baik. Pasien yang sudah mengalami sering jatuh atau *gait freezing* dalam beberapa tahun pertama cenderung kehilangan kemandirian mobilitas lebih cepat dan memiliki risiko fraktur lebih tinggi seiring waktu. Status kognitif awal: Kehadiran gangguan kognitif ringan sejak dini atau dalam beberapa tahun pertama PD memprediksi kemungkinan berkembang menjadi demensia Parkinson di kemudian hari dan progresi global yang lebih cepat.^[7] Pasien dengan PD yang disertai penurunan kognitif sejak fase awal (sering disebut fenotipe *"difus-malignan"*) menunjukkan waktu lebih singkat menuju timbulnya demensia dan mortalitas yang lebih tinggi dibanding yang kognisinya masih baik di tahun-tahun pertama.^[7] Gejala non-motorik menonjol: Adanya gejala non-motorik berat sejak tahap awal, misalnya depresi berat, apati, halusinasi, atau disfungsi otonom seperti hipotensi ortostatik dan konstipasi berat, sering menandakan perjalanan penyakit yang lebih agresif. Studi longitudinal mengelompokkan pasien *de novo* PD berdasarkan beban gejala non-motorik; kelompok dengan beban non-motor tinggi sejak diagnosis ternyata mengalami progresi motorik lebih cepat dan lebih sering berkembang demensia dibanding kelompok dengan gejala non-motor minimal.^[8] Dengan kata lain, semakin *"difus"* keterlibatan non-motor sejak awal, semakin ganas perjalanan PD.

3) Faktor terkait pengobatan

Keterlambatan inisiasi terapi: Menunda pengobatan dopaminergik pada pasien yang sudah bergejala dapat menyebabkan penurunan fungsi dan kualitas hidup yang seharusnya dapat dicegah. Dahulu ada anggapan bahwa menunda levodopa akan memperlambat timbulnya komplikasi motorik, namun bukti terkini menunjukkan bahwa inisiasi levodopa lebih awal (pada dosis efektif minimal) aman dan tidak mengubah laju progresi penyakit secara biologis.^[6] Artinya, menunda terapi hanya membuat pasien mengalami disabilitas lebih lama tanpa keuntungan jelas dalam hal *disease-modification*. Paparan levodopa jangka panjang: Penggunaan levodopa dalam jangka panjang hampir tak terhindarkan menimbulkan komplikasi motorik. Setelah beberapa tahun terapi, pasien mulai mengalami fenomena *wearing-off* (durasi efek dosis semakin pendek) dan fluktuasi *on-off*, serta diskinesia induksi levodopa (gerakan tidak terkendali saat dosis puncak atau saat *wearing-off*). Sekitar 40-50% pasien mengalami fluktuasi/diskinesia klinis dalam 4-6 tahun terapi.^[6] Meskipun komplikasi ini sangat mengganggu, penting dicatat bahwa timbulnya komplikasi motorik tidak berarti neurodegenerasi berjalan lebih cepat, melainkan mencerminkan efek farmakologis dan berkurangnya *buffer* dopamin endogen. Jadi, levodopa jangka panjang menyebabkan deteriorasi klinis sekunder (komplikasi iatrogenik), namun belum ada bukti bahwa levodopa mempercepat kematian neuron (neurotoksisitas). Kepatuhan dan adekuasi terapi: Pasien yang tidak patuh minum obat atau mendapat pengobatan sub-optimal cenderung mengalami perburukan gejala yang sebenarnya dapat dicegah. Kepatuhan yang buruk bisa disebabkan oleh berbagai hal, termasuk gangguan kognitif, depresi, biaya, atau minimnya edukasi. *Undertreatment* PD (misal dosis terlalu rendah atau enggan menaikkan obat sesuai kebutuhan) juga berkontribusi terhadap disabilitas yang seharusnya dapat ditunda penatalaksanaannya. Oleh karena itu, optimasi regimen terapi dan edukasi kepatuhan merupakan bagian penting dari pencegahan perburukan.

4) Faktor gaya hidup dan lingkungan

Aktivitas fisik rendah: Gaya hidup sedentari atau kurangnya olahraga rutin berkorelasi dengan penurunan kemampuan motorik yang lebih cepat pada PD. Pasien yang jarang bergerak cenderung mengalami *deconditioning* otot dan kelenturan, sehingga memperburuk bradikinesia dan gangguan berjalan. Sebaliknya, olahraga teratur dapat memperlambat penurunan fungsi motorik (dibahas pada bagian intervensi non-farmakologis). Nutrisi dan status gizi buruk: PD sering disertai penurunan berat badan dan massa otot. Malnutrisi atau asupan tidak seimbang (misalnya asupan protein berlebih di pagi/siang yang mengganggu penyerapan levodopa, atau kekurangan serat dan cairan yang memperberat konstipasi) dapat memengaruhi efektivitas terapi dan kesehatan keseluruhan pasien. Defisiensi vitamin D dan kalsium akibat asupan kurang atau kurangnya paparan sinar matahari juga berisiko pada kesehatan tulang, meningkatkan risiko osteopenia dan fraktur bila jatuh. Isolasi sosial dan kurang dukungan: Pasien PD yang hidup sendiri, kurang interaksi sosial, atau minim dukungan keluarga cenderung mengalami gejala depresi, kecemasan, dan penurunan kognitif lebih berat. Dukungan sosial yang baik diketahui berhubungan dengan luaran fungsi dan kualitas hidup yang lebih baik. Sebaliknya, isolasi sosial dapat mempercepat kemunduran fungsi karena pasien kurang terpacu beraktivitas, tidak terpantau dengan baik, dan rentan stres psikis. Dukungan komunitas, kelompok senam/rehabilitasi bersama, dan terapi okupasional berkelompok dapat membantu mencegah perburukan akibat faktor psikososial ini.

Deteriorasi atau perburukan pada PD mencakup aspek motorik dan non-motorik, yang semuanya berkontribusi pada penurunan

fungsional pasien. Secara motorik, pasien mengalami eksaserbasi trias gejala: bradikinesia semakin lambat, rigiditas makin kaku, tremor semakin kuat, disertai munculnya gejala aksial seperti *gait freezing* (kaki terasa “lengket” saat mulai berjalan), festinasi (langkah memendek dan mempercepat tanpa kontrol), serta gangguan postur yang menyebabkan sering jatuh. Fluktuasi motorik menjadi semakin nyata: periode *off* (kaku dan tidak bisa bergerak) terjadi lebih sering dan tidak terduga, sementara periode *on* optimal semakin pendek. Diskinesia induksi levodopa dapat muncul sebagai gerakan tidak terkendali yang mengganggu aktivitas. Pada stadium lanjut, banyak pasien memerlukan alat bantu jalan atau kursi roda karena ketidakstabilan postur yang berat.

Gejala non-motorik juga mengalami deteriorasi progresif. Gangguan kognitif yang awalnya ringan dapat berkembang menjadi demensia Parkinson (*Parkinson's disease dementia*, PDD) pada ~50% pasien setelah 10 tahun, dan hingga >80% pasien yang hidup >20 tahun akan mengalami demensia.^[4] Fungsi eksekutif, atensi, visuospasial, dan memori dapat terdampak, disertai fluktuasi kewaspadaan khas. Gangguan suasana hati sering memburuk: apati mendalam, depresi berat, atau kecemasan berlebihan dapat muncul. Halusinasi visual dan delusi (psikosis) makin sering terjadi terutama pada malam hari atau terkait obat, membuat perawatan lebih sulit. Disfungsi otonom juga semakin menonjol seiring progresi: banyak pasien stadium lanjut mengalami hipotensi ortostatik yang parah (hingga pingsan), inkontinensia urin atau retensi, konstipasi berat yang memerlukan intervensi rutin, disertai gangguan keringat dan termoregulasi. Gangguan tidur lanjut termasuk *REM sleep behavior disorder* yang memburuk, insomnia atau fragmentasi tidur parah, dan somnolen di siang hari. Gejala nyeri neuropatik, rasa panas atau pegal di otot, serta kelelahan kronis juga dapat muncul atau memburuk.

Pada tahap akhir PD, beberapa tanda komplikasi lanjut umum dijumpai: disfagia (kesulitan menelan) berat yang meningkatkan risiko aspirasi dan pneumonia, disartria atau hipofonia (suara sangat pelan dan cadel sehingga sulit dipahami), penurunan berat badan drastis (kakeksi Parkinson), imobilitas hampir total, kontraktur otot, *pressure sores* akibat tirah baring lama, serta seringnya infeksi (misal infeksi saluran kemih, pneumonia aspirasi). Kondisi ini menurunkan kualitas hidup secara signifikan dan meningkatkan ketergantungan pasien pada keluarga atau perawat untuk aktivitas sehari-hari. Beban perawatan juga meningkat, sehingga pencegahan atau penundaan fase ini menjadi sasaran penting terapi PD.

Evaluasi dan Pemantauan Deteriorasi PD

Penilaian progresivitas dan deteriorasi PD dilakukan dengan kombinasi pemantauan klinis rutin dan penggunaan instrumen objektif. Beberapa aspek evaluasi meliputi:

1) Skala klinis standar

Skala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) dan versi modifikasinya oleh MDS (MDS-UPDRS) merupakan baku emas untuk menilai gejala motorik maupun non-motorik pada PD secara kuantitatif.⁹ UPDRS mencakup beberapa bagian yang menilai gejala motorik (bagian III), gejala non-motorik dan aktivitas sehari-hari (bagian I dan II), serta komplikasi terapi (bagian IV). Kenaikan skor UPDRS dari waktu ke waktu mencerminkan progresi penyakit. Selain itu, stadium Hoehn & Yahr (H&Y) tetap digunakan secara luas untuk klasifikasi simpel tahap penyakit, mulai dari tahap 1 (gejala unilateral minimal) hingga tahap 5 (pasien di kursi roda/*bedridden*). Peningkatan stadium H&Y, misal dari 2 menjadi 3 (tanda munculnya gangguan keseimbangan), menandai transisi ke fase menengah/lanjut dengan disabilitas meningkat.^[10] Skala *Schwab & England Activities of Daily Living* (ADL) juga kerap digunakan untuk mengukur kemandirian pasien dalam % ADL; nilai menurun seiring progresi (misal <50% menunjukkan membutuhkan bantuan signifikan).

2) Pemantauan gejala motorik spesifik

Dokter dan pasien perlu melacak perubahan gejala motorik utama seiring waktu. Misalnya, frekuensi dan amplitudo tremor, kecepatan dan kehalusan gerakan (bradikinesia, keterampilan motorik halus seperti menulis, mengancing baju), derajat rigiditas (dapat diukur dengan pemeriksaan tonus otot serial), serta gangguan gait seperti episode *freezing* atau keseimbangan (dapat dinilai dengan uji *pull-test* berkala). Pasien atau *caregiver* juga dapat diajarkan mengamati *wearing-off* (munculnya gejala menjelang dosis berikutnya) dan mencatat waktu *off* tiap hari. Formulir *motor fluctuations diary* kadang diberikan untuk mengukur persentase waktu *off* vs *on* dalam 24 jam. Komplikasi diskinesia dapat dinilai dengan skala seperti AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) atau berdasarkan laporan pasien (misal durasi diskinesia per hari). Dokumentasi objektif ini membantu menilai seberapa cepat pasien mengalami penurunan kontrol motorik dan apakah ada kebutuhan penyesuaian terapi.

3) Pemantauan gejala non-motorik

Karena gejala non-motor sering kurang terdeteksi, evaluasi rutin sangat penting. Kuesioner khusus seperti *Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)* atau *MDS Non-Motor Rating Scale* dapat digunakan untuk menjaring gejala seperti nyeri, lelah, sembelit, perubahan mood, gangguan tidur, gangguan kognitif, disfungsi seksual, dsb. Setiap kunjungan, dokter sebaiknya menanyakan secara sistematis gejala-gejala ini. Perubahan pada domain non-motor (misal memburuknya fungsi kognitif, muncul halusinasi baru, atau hipotensi ortostatik lebih sering) menandakan progresi dan memerlukan intervensi tersendiri. Pemeriksaan fungsi kognitif serial (misal MoCA atau MMSE) berguna mendeteksi penurunan dari *mild cognitive impairment (MCI)* menuju demensia. Gejala neuropsikiatrik seperti depresi atau apati dapat dinilai dengan skala *Beck Depression Inventory* atau *Starkstein Apathy Scale*, dan perkembangan skor menunjukkan kebutuhan penanganan.

4) Alat monitoring digital

Teknologi *wearable* dan aplikasi kesehatan kini semakin berperan dalam memantau PD. Sensor akselerometer atau giroskop yang dikenakan pasien (misal pada pergelangan atau kaki) dapat merekam data jalan (*gait*), tremor, aktivitas dan pola gerak sepanjang hari. Data ini membantu mengukur hal-hal seperti langkah per menit, episode *freezing*, atau variabilitas tremor, yang mungkin sulit ditangkap selama kunjungan singkat. Studi menunjukkan sensor dapat mendeteksi perubahan halus yang mendahului laporan subjektif pasien. Penilaian motorik berbasis *smartphone* juga dikembangkan, misalnya aplikasi yang menguji ketukan jari, ketukan kaki, atau merekam suara untuk analisis wicara, guna memberikan skor motorik jarak jauh yang lebih sering. Selain itu, penanda biologis pencitraan digunakan pada penelitian: DaT-SPECT (*dopamine transporter SPECT*) dan PET dopaminergik bisa mengukur derajat defisit dopamin di ganglia basal; hasil scan ulangan (misal 5 tahun interval) dapat memperlihatkan progresi kehilangan neuron, meski ini jarang digunakan di praktik rutin karena biaya. MRI khusus atau *neuromelanin imaging* sedang diteliti untuk deteksi degenerasi *substantia nigra*. Walau belum lazim secara klinis, teknologi ini menjanjikan monitoring objektif progresi PD di masa depan.

5) Kualitas hidup

Ukuran luaran penting lainnya adalah skala kualitas hidup spesifik PD seperti PDQ-39 (*39-item Parkinson's Disease Questionnaire*) atau versi singkat PDQ-8. Kuesioner ini menilai persepsi pasien tentang mobilitas, aktivitas sehari-hari, kesejahteraan emosional, dukungan sosial, fungsi kognitif, komunikasi, dan ketidaknyamanan fisik. Peningkatan skor PDQ-39 (skor lebih tinggi artinya kualitas hidup lebih buruk) seiring waktu mencerminkan dampak kumulatif gejala PD terhadap kehidupan pasien. Dalam konteks pencegahan

perburukan, menjaga agar skor PDQ tidak naik drastis adalah salah satu target terapi. Oleh karena itu, asesmen PDQ dilakukan periodik (misal setiap 6-12 bulan) untuk mengevaluasi keberhasilan intervensi holistik. Bila kualitas hidup merosot, aspek penyebab (misal depresi tidak tertangani, nyeri kronis, dsb) perlu diidentifikasi dan dikelola.

Dengan kombinasi metode di atas, klinisi dapat mengidentifikasi area di mana pasien mengalami kemunduran dan menyesuaikan rencana terapi secara tepat waktu. Tantangan dalam pengawasan termasuk fluktuasi hari-ke-hari gejala PD dan subjektivitas beberapa laporan pasien. Namun, penggunaan skala objektif dan teknologi dapat meminimalkan bias dan memberikan gambaran lebih akurat tentang progresi penyakit.

Keterbatasan dan Tantangan dalam Penatalaksanaan PD saat ini

Meskipun telah tersedia berbagai modalitas terapi, manajemen PD saat ini memiliki beberapa keterbatasan mendasar:

1) Fokus terapi masih simptomatik

Semua terapi PD yang ada saat ini, baik farmakologis (levodopa, agonis dopamin, inhibitor MAO-B/COMT, antikolinergik) maupun tindakan seperti *deep brain stimulation (DBS)*, bersifat meredakan gejala (*symptom-relieving*) tanpa mengubah jalannya penyakit. Levodopa tetap merupakan baku emas untuk perbaikan gejala motorik, tetapi efeknya hanya substitusi neurotransmitter yang hilang. Tidak ada satupun obat atau tindakan yang terbukti mampu menghentikan apalagi membalik proses neurodegenerasi PD secara definitif (tidak ada *disease-modifying therapy* yang established hingga kini). Konsekuensinya, walau gejala dapat dikontrol di tahap awal, neuron dopaminergik terus mengalami kematian progresif di latar belakang. Ketidadaan terapi kuratif inilah tantangan terbesar, sehingga fokus pengelolaan bergeser ke bagaimana mencegah atau menunda timbulnya disabilitas berat selama mungkin dengan arsenal terapi simptomatik yang ada.

2) Komplikasi motorik jangka panjang

Levodopa sebagai obat paling efektif untuk gejala motorik memiliki "harga" berupa komplikasi motorik dalam jangka panjang. Penggunaan levodopa selama bertahun-tahun hampir tak terelakkan menimbulkan fluktuasi motorik (fenomena *wearing-off* di mana gejala muncul kembali sebelum dosis berikutnya, serta *on-off* tiba-tiba) dan diskinesia levodopa (gerakan involunter, biasanya saat dosis puncak atau saat *wearing-off*). Sekitar 40% pasien mengembangkan komplikasi ini dalam ~4-6 tahun terapi,^[1] dan angkanya meningkat menjadi >50-60% setelah 5-10 tahun.^[6] Komplikasi tersebut dapat lebih mengganggu daripada gejala PD itu sendiri, karena mengakibatkan pasien mengalami periode "mati gerak" (*off*) maupun gerakan berlebihan (diskinesia) yang sulit diprediksi. Manajemen komplikasi ini rumit, sering membutuhkan polifarmasi (tambahan inhibitor COMT, pemecahan dosis kecil-frekuensi, dsb) atau intervensi invasif (DBS atau infus duodopa). Dengan demikian, keterbatasan levodopa jangka panjang menantang klinisi untuk menyeimbangkan antara kontrol gejala optimal dan meminimalisasi efek samping.

3) Gejala non-motorik sulit diobati

Sebagian besar obat PD menargetkan sistem dopaminergik untuk gejala motorik. Gejala non-motorik PD seperti demensia, depresi, psikosis, gangguan tidur, nyeri neuropatik, atau disfungsi otonom masih sulit ditangani secara memadai dengan terapi yang ada. Contohnya, penurunan kognitif/demensia PD tidak banyak terbantu oleh inhibitor kolinesterase (efeknya minimal), hipotensi ortostatik sering membutuhkan kombinasi midodrine/fludrokortison dengan efektivitas sedang, konstipasi kronis memerlukan intervensi diet dan laksatif berkepanjangan, dan gangguan tidur REM (RBD) kadang diberi clonazepam namun tidak selalu tuntas. Depresi pada PD bisa diobati antidepresan, tapi apati sering

refrakter. Secara keseluruhan, dimensi non-motor PD cenderung terus memburuk dan tidak se-responsif gejala motorik terhadap pengobatan, sehingga menjadi penyebab utama penurunan kualitas hidup di tahap lanjut. Hal ini merupakan keterbatasan signifikan terapi saat ini.

4) Efek samping obat dopaminergik

Terapi jangka panjang PD kerap dibatasi oleh munculnya efek samping dari obat-obatan. Agonis dopamin (misal pramipeksol, ropinirol) efektif menunda kebutuhan levodopa tinggi pada pasien muda, namun dapat menyebabkan gangguan kontrol impuls (misalnya judi patologis, hiperseksualitas, belanja kompulsif) pada ~15% pasien yang rentan. Antikolinergik (trihexifenidil, benztropine) berguna untuk tremor pada pasien muda, tapi pada pasien >60 tahun sering menyebabkan efek samping kognitif (kebingungan, delusi) dan retensi urin sehingga penggunaannya terbatas. Inhibitor MAO-B (seperti selegilin, rasagilin) umumnya ditoleransi baik, namun selegilin dapat menimbulkan insomnia atau gejala mirip stimulan karena metabolitnya. Amantadine (digunakan untuk diskinesia) bisa menyebabkan efek samping edema kaki, livedo retikularis, atau kebingungan pada lansia. Levodopa dosis tinggi sendiri dapat menimbulkan halusinasi (terutama visual) dan hipotensi ortostatik pada pasien lanjut usia. Sering kali, pada tahap lanjut saat regimen obat kompleks, terjadi *trade-off* antara kontrol gejala vs efek samping, misal menambah agonis dopamin bisa memperpanjang *on time* tapi memperburuk halusinasi atau menyebabkan impulsif. Ini menjadi tantangan, karena dokter harus menyesuaikan regimen secara individual dan sering mengurangi dosis obat yang memicu efek samping berat walau gejala motorik jadi kurang terkontrol.

5) Kompleksitas PD stadium lanjut

Ketika PD memasuki tahap lanjut, penatalaksanaan menjadi semakin kompleks. Pasien seringkali membutuhkan kombinasi banyak obat dengan jadwal yang rumit (levodopa dosis kecil tapi sering, ditambah 2–3 obat tambahan). Penyesuaian dosis harus sering dilakukan untuk mengatasi fluktuasi, misalnya menambah dosis ketika *wearing-off* atau mengurangi saat diskinesia. Hal ini mempersulit kepatuhan pasien lanjut usia yang mungkin sudah mengalami gangguan kognitif. Selain itu, intervensi berbasis alat (*device-aided therapies*) mungkin diperlukan: misalnya DBS untuk mengatasi fluktuasi motorik refrakter, atau infus apomorfine subkutan serta infus intraduodenum levodopa-carbidopa (LCIG) untuk memberikan stimulasi dopaminergik kontinu. Terapi-terapi ini membawa tantangan tersendiri: DBS memerlukan operasi otak dan tindak lanjut untuk pemrograman stimulator, apomorfine memerlukan penggunaan pompa harian dan bisa menyebabkan nodul subkutan, sedangkan LCIG butuh pemasangan selang PEG di lambung dan alat infus, kesemuanya ini mahal, invasif, dan belum tentu tersedia luas. Tidak semua pasien cocok atau mampu mengakses terapi lanjutan ini, terutama di daerah dengan sumber daya terbatas. Oleh karena itu, sebagian pasien PD lanjut tetap ditangani dengan optimalisasi obat oral semata walau hasilnya suboptimal. Kompleksitas ini menjadi tantangan dalam mencegah perburukan, karena setelah titik tertentu (misal pasien usia >80 dengan demensia), pilihan terapi menjadi sangat terbatas.

6) Heterogenitas individu

PD sangat heterogen dalam manifestasi maupun progresi antar individu. Ada pasien yang 5 tahun sejak awitan sudah mengalami gangguan berjalan berat, sementara lainnya setelah 10 tahun masih mandiri berjalan. Variasi ini dipengaruhi faktor genetik, lingkungan, komorbiditas, dan karakteristik klinis seperti diuraikan sebelumnya. Konsekuensinya, pendekatan pengobatan “satu ukuran untuk semua” tidak efektif. Terapi harus disesuaikan sesuai profil pasien. Namun, hal ini juga membuat uji klinis pencegahan sulit menemukan efek signifikan, karena laju progresi alamiah yang berbeda-

beda. Heterogenitas juga berarti beberapa pasien tidak merespons obat tertentu seperti mayoritas pasien lain (misal ~20% pasien tidak tahan efek samping agonis dopamin). Bagi klinisi, hal ini menantang karena membutuhkan *personalized medicine* yang idealnya berbasis penanda biologis, yang saat ini belum tersedia luas.

7) Kurangnya terapi modifikasi penyakit

Seperti telah disebut, ketiadaan terapi neuroprotektif yang terbukti membuat tujuan penanganan PD saat ini sebatas kontrol gejala. Berpuluh uji klinis kandidat neuroprotektor (misal vitamin E, coenzyme Q10, creatine, minocycline, isradipine, inosine, sargramostim, hingga imunoterapi anti-alfa-sinuklein) sebagian besar gagal menunjukkan manfaat memperlambat progresi. Rasagiline sempat menumbuhkan harapan (dalam studi ADAGIO dosis 1 mg menunjukkan *delay kecil*), namun interpretasi hasilnya kontroversial dan belum dianggap konklusif. Belum adanya *disease-modifying therapy* berarti kita belum bisa menghentikan proses neurodegenerasi yang mendasari PD. Alhasil, terlepas dari seoptimal apapun kontrol gejala dilakukan, pada akhirnya banyak pasien akan terus mengalami penurunan fungsi karena penyakitnya berjalan terus. Kondisi ini memotivasi dilakukannya berbagai penelitian pencegahan, misalnya uji pada populasi berisiko tinggi (pembawa mutasi *LRRK2* atau pengidap *Rapid Eye Movement sleep behavior disorder* idiopatik). Namun hingga ada terobosan nyata, keterbatasan ini tetap menjadi hambatan dalam mencegah perburukan jangka panjang PD.

Strategi Pencegahan Deteriorasi

Upaya mencegah atau memperlambat perburukan PD mencakup intervensi farmakologis dan non-farmakologis. Pendekatan ini bertujuan mempertahankan fungsi pasien selama mungkin, menunda timbulnya disabilitas berat, dan meningkatkan kualitas hidup. Beberapa strategi dijabarkan berikut ini:^[6,11,12]

1) Pendekatan Farmakologis

a) Inisiasi dini terapi yang adekuat

Prinsip penanganan modern PD adalah mulai pengobatan segera setelah gejala motorik mengganggu aktivitas atau kualitas hidup pasien. Tidak perlu menunggu gejala berat, karena terapi dini dapat membantu pasien mempertahankan fungsi optimal di tahun-tahun awal penyakit. Levodopa dosis efektif terendah biasanya dipakai sebagai awalan untuk meminimalkan efek samping. Studi klinis telah menunjukkan bahwa memulai levodopa lebih awal tidak memperburuk perjalanan penyakit dan aman dalam jangka panjang. Dengan mengobati sejak dini, pasien dapat tetap aktif bergerak, berolahraga, dan berfungsi sosial, hal-hal yang justru bersifat neuroprotektif sekunder. Inisiasi terapi dopaminergik yang tepat waktu juga mencegah komplikasi sekunder akibat imobilitas (misal atrofi otot, kontraktur, depresi karena disabilitas).

b) Optimasi terapi dopaminergik inti

Levodopa tetap menjadi poros terapi farmakologis PD. Strategi pencegahan perburukan meliputi pemberian levodopa secara optimal, cukup untuk menghilangkan *bradykinesia rigidity* yang menghambat aktivitas, namun dengan regimen yang meminimalkan risiko *wearing-off*. Pada tahap awal, dosis levodopa dijaga serendah mungkin yang efektif (misal 300–400 mg sehari dibagi dosis) dan interval pemberian diatur agar kadar dopamin stabil. Penambahan agonis dopamin (pramipeksol, ropinirol, rotigotin) sering dilakukan pada pasien muda untuk menunda kebutuhan kenaikan dosis levodopa yang tinggi. Agonis dopamin dosis moderat dapat mempertahankan kontrol gejala saat levodopa dosis rendah, sehingga menunda munculnya fluktuasi. Namun, seiring waktu, hampir semua pasien akan membutuhkan dosis levodopa yang meningkat. Pada fase *honeymoon*, respons terhadap

levodopa baik dan *on time* panjang; untuk mencegah perburukan, penting untuk menjadwalkan evaluasi rutin agar regimen disesuaikan sebelum pasien mengalami periode *off* yang lama. Pendekatan “*levodopa-sparing*” (menunda levodopa) tidak dianjurkan bila gejala sudah mengganggu, karena seperti dijelaskan sebelumnya, hal itu justru mempercepat disabilitas.

c) Terapi tambahan dan kombinasi

Seiring progresi, kombinasi obat sering diperlukan untuk memperpanjang efek levodopa dan mengurangi fluktuasi. *Inhibitor COMT* (entakapon, opikapon) digunakan untuk memperpanjang *half-life* levodopa dengan menghambat metabolisme perifernya, sehingga dosis levodopa “bertahan” lebih lama dan fenomena *wearing-off* berkurang. Entakapon ditambahkan bersamaan tiap dosis levodopa (tersedia kombinasi *Stalevo*), sedangkan opikapon adalah COMT inhibitor sekali sehari yang lebih baru. Penggunaan obat ini terbukti meningkatkan durasi *on* tanpa diskinesia sekitar 1-2 jam per hari pada pasien dengan *wearing-off*. Inhibitor MAO-B (selegilin, rasagilin, safinamid) memberikan efek simptomatik ringan sebagai monoterapi di tahap awal dan dapat ditambahkan di tahap lanjut untuk sedikit meningkatkan kontrol gejala. Meskipun efeknya tidak sekuat levodopa, beberapa data (contoh studi ADAGIO) sempat mengindikasikan rasagilin dosis 1 mg/hari mungkin memiliki efek memperlambat progresi (*disease modification*). Walau belum pasti, banyak klinisi memberikan inhibitor MAO-B di tahap awal dengan harapan efek neuroprotektif tersebut. Safinamid juga dapat membantu mengurangi *off time* dan meredam fluktuasi. Amantadin diberikan terutama untuk mengurangi diskinesia, tetapi juga punya efek antiparkinsonia ringan (terutama mengurangi tremor). Dalam konteks pencegahan perburukan, amantadin dapat dipandang membantu menjaga mobilitas dengan menekan diskinesia, sehingga pasien dapat menerima dosis levodopa adekuat tanpa terganggu gerakan berlebih. Obat lain seperti antikolinergik (triheksifenidil) bisa digunakan pada pasien muda dengan tremor dominan, membantu kualitas hidup di tahap awal dan menunda ketergantungan ke levodopa. Intinya, memanfaatkan obat tambahan secara bijaksana dapat menjaga jendela terapi tetap lebar lebih lama, sehingga gejala motorik terkontrol tanpa komplikasi yang berat.

d) Terapi neuroprotektif potensial

Sembari mengoptimalkan terapi simptomatik, berbagai agen sedang diteliti potensi neuroprotektif-nya. Meskipun belum ada yang terbukti pasti, beberapa yang menjanjikan antara lain: a) *Inhibitor MAO-B rasagilin*. Selain efek simptomatik, studi pada kultur sel dan hewan menunjukkan rasagilin memiliki sifat antiapoptosis (melalui metabolit R-alkilpropargylamin) dan antioksidan. Hasil trial ADAGIO mendukung sedikit kemungkinan efek memperlambat progresi pada dosis 1 mg; b) *Coenzyme Q10 dan Vitamin E*. Diuji karena sifat antioksidannya, namun trial besar (NET-PD) tidak menunjukkan manfaat klinis; c) *Isradipine (antagonis kanal kalsium)*. Diobservasi pasien hipertensi pengguna isradipine mempunyai insidensi PD lebih rendah, namun uji fase 3 (STEADY-PD) hasilnya negatif (tidak memperlambat progresi); d) *Urate-elevating agent* (Inosine). Berdasarkan temuan kadar asam urat tinggi berkorelasi progresi lebih lambat, namun uji klinis (SURE-PD) juga tidak menunjukkan efek signifikan; e) *Eksperimen imunoterapi (prasinezumab, antibodi monoklonal anti-alfa-sinuklein)*. Sedang dalam penelitian fase 2/3, hasil interim belum meyakinkan; f) *Obat antidiabetes GLP-1 agonist (misal eksenatid)*. Laporan fase-2 kecil menunjukkan perbaikan skor motorik berkelanjutan, saat ini sedang uji lebih besar;

dan g) *Anti-inflamasi atau imunomodulator (seperti azathioprine, kolkisin, Nilotinib)* juga dieksplorasi. Di luar farmakologi klasik, olahraga aerobik telah menunjukkan efek trofik di otak dan diduga memperlambat penurunan motorik. Walaupun belum ada rekomendasi resmi obat “pencegah PD”, klinisi perlu mengikuti perkembangan riset ini. Pada beberapa kasus, penggunaan rasagilin dini dipertimbangkan dengan harapan benefit jangka panjang, sembari tetap menyampaikan pada pasien bahwa bukti pasti *disease-modification* belum ada. Jika suatu saat terapi neuroprotektif terbukti, strategi pencegahan perburukan PD akan berubah drastis, misal pemberian obat tersebut sejak fase prodromal (sebelum gejala motorik muncul) untuk benar-benar mencegah timbulnya penyakit klinis.

2) Pendekatan Non-Farmakologis

Strategi non-farmakologis memegang peran yang sama pentingnya dalam memperlambat penurunan fungsional PD. Pendekatan ini bertujuan mengoptimalkan kapasitas fisik, mental, dan adaptasi lingkungan pasien terhadap penyakitnya, sehingga efek deteriorasi dapat ditekan. Beberapa intervensi utama antara lain:⁵

a) Aktivitas fisik dan olahraga

Olahraga teratur merupakan salah satu intervensi non-farmakologis paling efektif untuk PD. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik dapat memperlambat penurunan kemampuan motorik, menjaga keseimbangan, dan bahkan memberi efek neuroprotektif melalui peningkatan *neurotrophic factors*. Latihan aerobik (seperti jalan cepat, bersepeda, berenang) dengan intensitas sedang-tinggi, apabila dilakukan rutin (≥ 150 menit per minggu), dikaitkan dengan perbaikan kecepatan berjalan, kekuatan otot, dan kelenturan. Beberapa studi kecil menemukan program aerobik terstruktur selama 6 bulan dapat meningkatkan skor motorik UPDRS dibanding kontrol. Mekanismenya diduga melalui perbaikan aliran darah otak, pembentukan sinaps baru, dan mengurangi peradangan. Latihan keseimbangan dan kekuatan (*strength & balance training*) juga penting untuk mengurangi risiko jatuh. Program fisioterapi yang melatih *postural reflex* (contoh: latihan berdiri di atas bantal busa, tai chi, atau *tandem walking*) telah terbukti menurunkan angka jatuh pada pasien PD lanjut. Latihan fleksibilitas dan gerak tubuh seperti yoga dan tai chi bermanfaat meningkatkan jangkauan gerak sendi, koordinasi, serta mengurangi kekakuan, semua membantu memperlambat penurunan motorik. Suatu uji terkontrol pada PD menunjukkan tai chi selama 6 bulan memperbaiki keseimbangan dan mengurangi frekuensi jatuh dibanding latihan peregangan biasa. Selain itu, *exercise* juga berdampak psikologis positif, mengurangi apati dan depresi. Dengan demikian, mendorong pasien PD untuk aktif bergerak sejak dini (dengan program olahraga yang sesuai kemampuan) merupakan strategi pencegahan perburukan jangka panjang.

b) Rehabilitasi multidisiplin

Terapi rehabilitatif mencakup fisioterapi, terapi okupasi, dan terapi wicara, yang masing-masing menargetkan aspek tertentu dari disabilitas PD. Fisioterapi berfokus pada latihan *gait training*, latihan koordinasi, dan teknik mengatasi *freezing* (misal melalui isyarat visual atau ritme auditif). Fisioterapi rutin dapat memperbaiki kecepatan dan panjang langkah, sehingga pasien tetap mobile lebih lama. Intervensi fisioterapi juga melatih kekuatan otot ekstensor (untuk melawan postur membungkuk) dan peregangan otot fleksor untuk mencegah kontraktur. Bukti menunjukkan program fisioterapi jangka panjang (misal seminggu sekali selama setahun) memperlambat penurunan skor mobilitas

dibanding tanpa fisioterapi. Terapi okupasi (TO) membantu pasien beradaptasi dalam aktivitas kehidupan sehari-hari (ADL) meskipun kemampuan motorik menurun. Terapis okupasi dapat merekomendasikan alat bantu (seperti sendok bergagang besar anti tremor, alat bantu pakai kaus kaki, kursi mandi), modifikasi rumah (handle di kamar mandi, kursi toilet tinggi, pencahayaan baik untuk mencegah jatuh), serta melatih teknik kompensasi (misal menggunakan kursi dengan sandaran tangan untuk bantu berdiri, strategi berpakaian, dsb). TO telah terbukti meningkatkan skor kemandirian ADL PD dan mengurangi beban *caregiver*. Dengan mempertahankan kemandirian pasien lebih lama, TO berperan mencegah perburukan akibat ketergantungan. Terapi wicara (*speech therapy*): Banyak pasien PD mengalami hipofonia (suara pelan, monoton) dan disartria seiring waktu, serta kesulitan menelan (disfagia). Program seperti *Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-LOUD)* melatih pasien untuk berbicara dengan suara lebih lantang melalui latihan intensif vokal; hasilnya dapat meningkatkan volume suara dan kejelasan bicara. LSVT-BIG (ekstensi untuk gerak tubuh) juga melatih gerakan besar untuk melawan kecenderungan langkah kecil. Terapi wicara juga melatih otot menelan dan memberi tips postural saat makan untuk mencegah aspirasi. Studi menunjukkan perbaikan fungsi bicara dan menelan pasca terapi wicara bisa bertahan beberapa bulan. Dengan kata lain, rehabilitasi multidisiplin ini tidak menghentikan patologi PD, tapi menunda dampak fungsionalnya. Pasien dapat terus berjalan lebih lama, berbicara cukup jelas, makan tanpa selang, dll, sehingga memperlambat progresi disabilitas klinis.

c) Nutrisi dan pola makan

Perawatan nutrisi yang baik dapat membantu mencegah perburukan kondisi secara keseluruhan. Diet seimbang kaya serat diperlukan untuk mengatasi konstipasi kronis pada PD, yang jika dibiarkan dapat memicu komplikasi (ileus paralitik, malnutrisi). Asupan sayur, buah, gandum utuh, serta hidrasi $\geq 1,5$ -2 liter per hari sangat dianjurkan. Serat dan cairan menjaga pergerakan usus, sementara itu beberapa pasien dibantu dengan suplementasi serat larut atau laksatif rutin. Asupan protein perlu diatur waktunya: protein kompetisi dengan levodopa dalam penyerapan usus, sehingga dianjurkan konsumsi makanan tinggi protein pada sore/malam hari untuk menghindari interferensi dengan dosis levodopa pagi/siang. Pola diet rendah protein di siang hari dapat memperpanjang efek levodopa dan mengurangi fenomena *dose failure*. Selain itu, penurunan berat badan pada PD perlu diwaspadai, pemantauan berat badan bulanan berguna, dan jika mulai turun, kalori harus ditingkatkan (diet tinggi kalori, tinggi protein, mungkin ditambah suplemen nutrisi oral). Vitamin D dan kalsium yang cukup penting untuk mencegah osteoporosis; banyak pasien PD usia lanjut kekurangan vitamin D. Suplementasi vitamin D3 harian (800-1000 IU) dan kalsium bila asupan diet kurang dapat mengurangi risiko patah tulang. Beberapa studi observasional menyarankan pola diet Mediteranian (banyak sayur, buah beri, kacang, ikan, minyak zaitun, rendah daging merah dan susu tinggi lemak) dikaitkan dengan progresi lebih lambat dan penurunan risiko PD. Walau belum pasti sebab-akibat, diet kaya antioksidan dan asam lemak baik dianggap mendukung kesehatan neuron. Oleh karena itu, konseling nutrisi merupakan bagian penting manajemen PD: pasien dijaga tetap eukalorik, cukup serat, menghindari defisiensi vitamin, serta mengatur pola makan agar selaras dengan jadwal obat. Semua ini membantu mencegah memburuknya kondisi umum pasien PD yang bisa mempercepat disabilitas (contoh: malnutrisi memperburuk kelemahan otot dan

apati).

d) Kesehatan mental dan stimulasi kognitif

Aspek psikologis-kognitif tak kalah penting. Latihan kognitif dapat berupa teka-teki silang, permainan memori, membaca, atau latihan kognitif berbasis komputer. Meskipun bukti formal terbatas, melakukan aktivitas yang menstimulasi otak diyakini membantu mempertahankan fungsi kognitif lebih lama pada PD. Demikian pula, melatih hobi atau belajar hal baru (misal belajar bahasa asing sederhana, bermain alat musik) dapat merangsang jalur saraf dan memicu *brain plasticity*. Manajemen stres melalui teknik relaksasi (meditasi, pernapasan dalam, yoga) atau terapi seperti tai chi juga bermanfaat karena stres kronis dapat memperburuk gejala PD (tremor, insomnia) dan kesehatan umum. Pendekatan psikologis profesional: pasien PD sering membutuhkan konseling atau terapi kognitif-perilaku untuk mengatasi depresi/anxiety yang menyertai. Dengan dukungan psikologis yang baik, harap pasien lebih termotivasi menjalani latihan fisik dan pengobatan (mencegah apati). Selain itu, bila perlu, tata laksana farmakologis gangguan mood (antidepresan, anxiolytic) diberikan agar kondisi psikis stabil. Kelompok dukungan (*support group*): Berinteraksi dengan sesama pasien PD dalam kelompok dapat mengurangi perasaan isolasi, bertukar tips menghadapi gejala, dan meningkatkan kesejahteraan mental. Kesehatan mental yang terjaga penting untuk *outcome* jangka panjang; depresi berat dan apati dapat menurunkan kepatuhan terapi dan aktivitas, mempercepat penurunan fungsi. Dengan demikian, memastikan pasien PD mendapat dukungan psikososial dan stimulasi mental yang adekuat merupakan strategi tidak langsung untuk memperlambat perburukan kualitas hidup dan fungsi.

e) Keterlibatan sosial

Tetap aktif secara sosial dapat mencegah kemunduran psikologis dan kognitif pada PD. Pasien didorong untuk mempertahankan kehidupan sosial, misalnya bergabung dengan komunitas, menghadiri pertemuan keluarga, terlibat kegiatan sukarela ringan, sesuai kemampuan fisik. Interaksi sosial memberikan stimulasi kognitif (bercakap-cakap melatih kemampuan bahasa dan memori) serta dukungan emosional. Studi pada penyakit neurodegeneratif lain menunjukkan isolasi sosial mempercepat penurunan kognitif, sehingga logis bila pasien PD yang terhubung secara sosial cenderung lebih *engaged* dan aktif. Keterlibatan dalam aktivitas rekreasi (misal berkebutir kelompok, permainan papan dengan teman) dapat mengurangi depresi dan meningkatkan rasa berdaya. Keluarga juga berperan memastikan pasien tidak disisihkan; mengajak pasien dalam diskusi, meminta pendapatnya, atau mendukungnya melakukan hobi akan membantu pasien mempertahankan identitas diri dan fungsi intelektualnya. Secara keseluruhan, lingkungan sosial yang suportif adalah "obat" yang tak tergantikan untuk memperlambat kemunduran mental PD.

f) Pencegahan komplikasi dan perawatan umum

Bagian dari pencegahan perburukan adalah menghindari komplikasi sekunder yang dapat mempercepat disabilitas atau membahayakan jiwa. Pencegahan jatuh sangat krusial, evaluasi keamanan rumah perlu dilakukan: pasang pegangan di kamar mandi, singkirkan karpet kecil yang bisa membuat tersandung, pencahayaan cukup terutama di malam hari, mungkin dipasang alarm atau bel mudah dijangkau. Penggunaan alat bantu jalan (tongkat, *walker*) harus dipertimbangkan tepat waktu sebelum pasien mengalami cedera serius dari jatuh. Jatuh pada lansia PD sering berujung patah tulang panggul yang bisa membuat pasien terbaring lama dan *deconditioning*. Oleh sebab itu, *assessment* risiko jatuh dilakukan tiap kunjungan (tanya frekuensi hampir jatuh,

uji *pull-test*), dan intervensi seperti fisioterapi intensif atau alat bantu disiapkan sebelum insiden terjadi. Kesehatan tulang: semua pasien PD lansia sebaiknya diskrening osteoporosis (misal *bone densitometry*), dan diberikan suplemen vitamin D/kalsium (seperti disinggung di atas). Bahkan pada beberapa kasus osteopenia berat, terapi antiresorptif (bisfosfonat) dapat dipertimbangkan untuk mencegah fraktur osteoporotik. Vaksinasi: Pasien PD dianjurkan vaksin influenza dan pneumokokus sesuai usia, karena pneumonia aspirasi dan infeksi saluran napas adalah penyebab mortalitas yang sering di PD lanjut. Menjaga kesehatan umum (imunisasi, kontrol periodik penyakit penyerta seperti diabetes/hipertensi) memastikan pasien PD tidak “diperburuk” kondisinya oleh faktor di luar PD. Perawatan paliatif dini: Konsep perawatan paliatif bukan hanya untuk fase terminal, tetapi dapat diberikan paralel dengan terapi kuratif untuk mendukung kualitas hidup. Tim paliatif dapat membantu manajemen nyeri kronis, gejala non-motor berat, dukungan spiritual, dan perencanaan perawatan lanjutan (*advanced care planning*). Ini semua secara tidak langsung membantu mencegah penderitaan dan penurunan luaran fungsional yang tidak perlu. Singkatnya, pendekatan preventif yang komprehensif melibatkan pencegahan komplikasi medis (jatuh, malnutrisi, infeksi) disertai manajemen suportif seumur hidup.

Tantangan Menyeluruh dalam Pencegahan

Meskipun berbagai strategi di atas menjanjikan, upaya pencegahan perburukan PD secara keseluruhan menghadapi hambatan-hambatan besar berikut:^{12,13}

- 1) Ketiadaan terapi kuratif atau disease-modifying yang terbukti
Ini merupakan tantangan utama. Hingga saat ini, belum ada obat atau prosedur yang mampu menghentikan atau memperlambat neurodegenerasi PD secara meyakinkan. Semua intervensi difokuskan pada meredakan gejala atau mengatasi komplikasi. Tanpa terapi yang mengubah jalannya penyakit, setiap pasien pada akhirnya akan mengalami progresi. Upaya pencegahan hanya dapat bersifat suportif-simptomatik, memperpanjang fase mandiri, tapi tidak bisa mencegah perburukan secara definitif. Harapan ke depan ada pada penelitian terapi neuroprotektif (misal vaksin alfa-sinuklein, obat genetik *LRRK2* inhibitor), namun keberhasilannya masih belum pasti. Sementara itu, klinisi dan pasien berjuang dengan “memenangkan waktu” sebanyak mungkin melalui optimasi terapi yang ada.
- 2) Sifat PD yang kompleks dan multifaktorial
Progresi PD melibatkan banyak mekanisme patofisiologi, kehilangan neuron dopamin, disfungsi mitokondria, agregasi protein (*Lewy bodies*), neuroinflamasi, stres oksidatif, yang semuanya saling berinteraksi. Sangat sulit menemukan satu pendekatan pencegahan tunggal yang dapat menangani semua aspek tersebut. Meminum suatu vitamin antioksidan misalnya, tidak akan menghentikan akumulasi alfa-sinuklein di otak. Upaya *neuroprotection* mungkin perlu kombinasi multi-target (polifarmakologi) yang rumit. Selain itu, PD bukan hanya penyakit dopamin, gejala non-motorik melibatkan sistem noradrenergik, serotonergik, kolinergik yang degenerasinya tidak tertangani oleh terapi dopaminergik. Kompleksitas ini membuat strategi pencegahan yang efektif menjadi sangat menantang, karena harus mencakup spektrum luas proses penyakit.
- 3) Diagnosis yang terlambat
PD biasanya baru terdiagnosis ketika gejala motorik muncul, padahal saat itu diperkirakan >50-60% neuron dopaminergik di substantia nigra telah rusak. Ini berarti *deteriorasi subklinis* sudah berlangsung belasan tahun sebelum diagnosis. Strategi pencegahan idealnya dimulai sedini mungkin, bahkan pada fase prodromal (misal saat baru ada konstipasi, *REM sleep behavior disorder*, atau anosmia).

Namun, deteksi individu pada fase prodromal secara praktis masih sulit karena gejala non-motorik tersebut tidak spesifik. Walaupun ada upaya skrining (contoh: orang dengan *REM Sleep Behavior Disorder* idiopatik diikuti uji neuroprotektor), mayoritas pasien masih didiagnosis setelah terjadi kehilangan neuron substansial. Ini menyebabkan “terlambat” untuk mencegah banyak kerusakan awal. Ketiadaan biomarker sederhana yang sensitif untuk deteksi dini PD masih merupakan celah dalam perawatan. Berbagai biomarker tengah diteliti (misal scan ultrasensitif, *assay* alfa-sinuklein di cairan tubuh), namun belum ada yang tersedia rutin. Selama diagnosis masih terlambat, strategi pencegahan akan selalu berkejaran dengan proses degenerasi yang sudah jauh berjalan.

4) Variabilitas individual progresi

Seperti dibahas, setiap pasien PD memiliki jalur progresi berbeda. Ada yang decline cepat dalam 5 tahun, ada yang lambat selama >15 tahun. Variasi ini menyulitkan perancangan strategi pencegahan universal. Misalnya, olahraga intensif mungkin sangat membantu pasien A yang progresinya cepat, tapi pasien B yang progresinya lambat mungkin sama baiknya walau kurang olahraga, sulit mengukur efek intervensi secara populasi. Dalam uji klinis, variabilitas ini menyebabkan *noise* tinggi sehingga efek kecil dari intervensi (jika ada) tertutup. Bagi klinisi, variabilitas ini berarti pendekatan harus personal. Namun di banyak sistem kesehatan, personalisasi penuh sulit dilakukan (terbatas waktu, sumber daya). Pendekatan “satu ukuran” (misal semua pasien mesti ikut program latihan yang sama) mungkin tidak optimal bagi sebagian pasien. Memprediksi siapa yang akan progresi cepat (sehingga butuh intervensi agresif) dan siapa yang lambat (bisa dengan minimal intervensi) masih belum akurat, meski ada beberapa petanda (seperti fenotipe PIGD vs tremor). Jadi, heterogenitas memperumit implementasi strategi pencegahan yang efisien.

5) Kepatuhan jangka panjang terhadap intervensi gaya hidup

Pencegahan perburukan PD menuntut pasien melakukan perubahan gaya hidup jangka panjang (misal olahraga rutin, diet ketat, latihan kognitif harian). Mempertahankan kepatuhan terhadap hal-hal ini sangat sulit, terutama mengingat gejala PD sendiri bisa menghambat, contohnya apati dan depresi membuat pasien enggan berolahraga atau bersosialisasi. Meskipun pasien paham olahraganya itu baik, pada praktek harian banyak yang tidak melakukannya secara teratur tanpa dukungan intensif. Program rehabilitasi sering kali intens di awal tapi setelah selesai pasien kembali kurang aktif. Demikian pula diet: pasien dengan PD lanjut yang sudah sulit menyiapkan makanan sehat mungkin cenderung makan yang mudah saja (misal tinggi karbohidrat olahan, kurang serat). Kendala motivasi dan fisik ini membuat upaya pencegahan non-farmakologis sulit berkelanjutan. Diperlukan dukungan multidisiplin (fisioterapis, ahli gizi, psikolog) secara terus menerus agar pasien *engage*. Bahkan di negara maju, kepatuhan jangka panjang menjadi tantangan, apalagi di setting dengan keterbatasan sumber daya dan minim fasilitas rehabilitasi lanjutan.

6) Keterbatasan alat evaluasi progresi

Dalam konteks penelitian, salah satu kendala mengembangkan terapi pencegahan adalah ketiadaan penanda biologis progresi yang sensitif. Progresi PD dinilai berdasar penilaian klinis (UPDRS, H&Y) yang cenderung subyektif dan dipengaruhi fluktuasi harian. Jika ada biomarker (misal suatu protein darah atau pencitraan) yang berubah sesuai laju neurodegenerasi, uji klinis bisa lebih singkat dan tepat. Sayangnya, hingga kini biomarker yang andal belum ditemukan. MIS: *DAT-SPECT* bisa mengukur *dopamin transporter*, tetapi biaya mahal, dan saturasi terjadi saat neuron tersisa sedikit. Beberapa penanda CSF (seperti penurunan alfa-sinuklein total atau rasio Aβeta/tau) masih dalam riset. Tanpa biomarker, uji klinis pencegahan harus berlangsung lama (>5

tahun) untuk melihat perbedaan signifikan, sehingga sangat mahal dan rawan gagal. Sebagai contoh, banyak trial neuroprotektor gagal mungkin bukan karena obat tidak bekerja sama sekali, tapi efeknya terlalu kecil untuk terdeteksi dengan alat ukur saat ini. Hal ini memperlambat kemajuan menemukan terapi modifikasi penyakit. Perkembangan *neuroimaging* baru atau biomarker *peripheral* (misal RT-QuIC untuk prion-sinuklein) semoga bisa memperbaiki situasi ini di masa mendatang.

7) Durasi penyakit yang panjang

PD adalah penyakit dengan durasi belasan hingga puluhan tahun. Merancang intervensi preventif menghadapi kendala jangka waktu, misal, jika ingin membuktikan suatu obat memperlambat progresi, perlu diikuti mungkin 5-10 tahun. Ini tantangan logistik dan pendanaan (banyak trial skala besar gugur karena sulit mempertahankan partisipan sekian tahun). Selain itu, dalam rentang panjang, kondisi pasien bisa dipengaruhi hal lain (komorbid stroke, demensia Alzheimer, dsb) yang memperumit analisis. Bagi pasien, mempertahankan motivasi melakukan langkah pencegahan (seperti olahraga) selama bertahun-tahun juga berat, terutama jika hasilnya tidak instan. Program jangka panjang memerlukan pendekatan motivasional dan dukungan yang berkesinambungan.

Kendala-kendala di atas menunjukkan bahwa pencegahan perburukan PD bukan tugas mudah. Diperlukan pendekatan multifaktor: penelitian ilmiah guna menemukan terapi modifikasi penyakit dan inovasi layanan kesehatan untuk mendukung pasien menjalani intervensi gaya hidup jangka panjang. Meskipun menantang, setiap perbaikan kecil dalam laju progresi akan sangat berarti bagi pasien, misal memperlambat progresi 20% bisa berarti tambahan beberapa tahun hidup mandiri. Oleh sebab itu, komunitas medis terus berupaya mengatasi hambatan-hambatan ini melalui kolaborasi riset global dan perbaikan model perawatan (contoh: *telemedicine* untuk dukung olahraga di rumah, dsb).

3. Kesimpulan

Penyakit Parkinson bersifat progresif dan hingga kini belum ada terapi yang menghentikan proses dasarnya. Karena itu, pencegahan perburukan menjadi kunci melalui deteksi dini, terapi farmakologis yang tepat waktu dan optimal (levodopa secara bijak dengan dosis efektif minimal serta penyesuaian dinamis, dibantu agonis dopamin, inhibitor MAO-B/COMT, atau amantadin), serta intervensi non-farmakologis. Olahraga teratur, nutrisi baik,

rehabilitasi (fisioterapi, okupasi, wicara), dan dukungan psikososial harus diintegrasikan sejak awal. Pendekatan perlu individual, proaktif, dan holistik untuk mempertahankan fungsi dan kualitas hidup. Sambil menanti terapi pemodifikasi penyakit yang terbukti, optimalisasi strategi saat ini tetap dapat memperpanjang fase hidup berkualitas bagi pasien dengan Penyakit Parkinson.

4. Daftar Pustaka

- [1] Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525–35.
- [2] Heindel S, Roeben B, Ben-Shlomo Y, Lerche S, Alves G, Barone P, dkk. Prodromal markers in Parkinson's disease: limitations in longitudinal studies and lessons learned. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:147.
- [3] Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, dkk. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009;8:1150–7.
- [4] Williams L, Qiu J, Waller S, Tsui D, Griffith J, Fung VS. An approach to acute clinical deterioration in patients with late-stage Parkinson's disease. *Australian Journal of General Practice.* 2022;51(8):577-83.
- [5] Crotty GF, Keavney JL, Alcalay RN, Marek K, Marshall GA, Rosas HD, dkk. Planning for prevention of Parkinson disease: now is the time. *Neurology.* 2022;99(7 Supplement 1):1-9.
- [6] Eusebi P, Romoli M, Paoletti FP, Tambasco N, Calabresi P, Parnetti L. Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort. *NPJ Parkinson's disease.* 2018;4(1):33.
- [7] De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. *JAMA neurology.* 2019;76(4):470-9.
- [8] Kilzheimer A, Hentrich T, Burkhardt S, Schulze-Hentrich JM. The challenge and opportunity to diagnose Parkinson's disease in midlife. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:1328.
- [9] Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. Exon Publications. 2018:3-26.
- [10] Kotagal V, Bohnen NI, Müller ML, Frey KA, Albin RL. Cerebral amyloid burden and de Hoehn and Yahr stage 3 scoring in Parkinson disease. *Journal of Parkinson's Disease.* 2017;7(1):143-7.
- [11] Adler CH. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002 Feb 1;58(suppl_1):S51-6.
- [12] Crotty GF, Schwarzschild MA. Chasing protection in Parkinson's disease: does exercise reduce risk and progression?. *Frontiers in aging neuroscience.* 2020;12:186.
- [13] Ravenhill SM, Evans AH, Crewther SG. Escalating bi-directional feedback loops between proinflammatory microglia and mitochondria in ageing and post-diagnosis of Parkinson's disease. *Antioxidants.* 2023;12(5):1117.