



TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI DAN KEAMANAN PENGGUNAAN MAGNETIC RESONANCE IMAGING-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND SEBAGAI TERAPI PENYAKIT PARKINSON

Avisa Cetta Cresma,¹ Arila Atalia,¹ Salsabila Farradisya¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Parkinson (PP) merupakan penyakit neurodegeneratif kompleks yang terdiri dari berbagai gejala motorik dan non-motorik seiring dengan perkembangan penyakit. Peningkatan beban sosial ekonomi dan konsekuensi yang besar memerlukan penanganan tepat yang harus disesuaikan dengan prioritas dan kebutuhan masing-masing individu. Kombinasi gejala progresif PP dan efek samping pengobatan juga dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup. Terapi yang seimbang dalam manajemen gejala dan menghindari efek samping pengobatan diperlukan dalam mengelola PP.

Metode: Tinjauan ini merangkum uji klinis yang memenuhi kriteria inklusi dari hasil pencarian yang dilakukan di PUBMED, Cochrane, ScienceDirect, EuropePMC, dan disusun menggunakan kriteria PICOS.

Pembahasan: Sebanyak 14 studi dimasukkan dalam tinjauan literatur. Fungsi motorik dan kualitas hidup pasien menunjukkan peningkatan yang signifikan setelah penggunaan prosedur MRgFUS. Namun, MRgFUS juga menyebabkan banyak kejadian buruk pada pasien baik karena kerangka stereotaktik atau gejala neurologis.

Simpulan: MRgFUS merupakan terapi non-invasif yang memiliki potensi tinggi untuk meningkatkan fungsi motorik dan meningkatkan kualitas hidup pasien PP, tetapi dapat menyebabkan sejumlah kejadian buruk, baik selama prosedur maupun setelah prosedur.

Kata kunci: *Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound*, Penyakit parkinson, Subtalamotomi, Talamotomi, Traktotomi palidotalamikus.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative disease consisting of various motor and non-motor symptoms as the disease progresses. The massive consequences and the increasing socioeconomic burden require precision treatment that must be adjusted to the priorities and needs of each individual. Decreased quality of life due to a combination of progressive symptoms and side effects of treatment is expected. Balanced treatment of symptom management while avoiding side effects is required to manage PD.

Method: This literature review summarizes clinical trials that met the inclusion criteria from the PUBMED, Cochrane, ScienceDirect, and EuropePMC databases, using the PICOS criteria.

Discussion: 14 studies were included in the literature review. The patient's motor function and quality of life showed a significant improvement after the use of the MRgFUS procedure. However, MRgFUS also causes many adverse events in the patient either due to the stereotactic frame or neurological symptoms.

Conclusion: MRgFUS is a non-invasive therapy that has a high potential for improving motor function and improving the quality of life of PP patients, but it can cause a number of adverse events, both during the procedure and after the procedure.

Keywords: *Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound*, Pallidothalamic tractotomy, Parkinson's disease, Subthalamotomy, Thalamotomy.

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson (PP) merupakan penyakit neurodegeneratif kompleks kedua yang paling umum dari sistem saraf pusat akibat adanya badan Lewy dan degenerasi dari neuron dopaminergik di substansia nigra (SN).^[1] Gangguan multisistem yang terdiri dari berbagai gejala motorik dan non-motorik pada pasien PP terjadi seiring dengan progresivitas penyakitnya.^[2] Penyebab sebagian besar kasus PP merupakan gabungan dari faktor lingkungan dan genetik.^[1] Meskipun perkembangannya lambat, akumulasi kecacatan pada individu yang terkena PP menyebabkan konsekuensi besar dan beban sosial ekonomi yang meningkat. Gejala dan pola perkembangan PP yang sangat bervariasi membutuhkan pengobatan presisi yang harus disesuaikan dengan prioritas dan kebutuhan setiap individu.^[3]

Secara umum, onset PP terjadi pada usia 65 hingga 70 tahun dan memengaruhi 1-2 per 1000 populasi. Prevalensinya juga diketahui meningkat

dengan bertambahnya usia sehingga memengaruhi 1% dari populasi di atas 60 tahun. Peningkatan risiko PP terjadi pada laki-laki, dan faktor risiko lainnya seperti paparan pestisida dan logam berat, cedera kepala, faktor genetik, serta peningkatan polusi udara terkait lalu lintas terlibat pada pembentukannya.^[4,5] Selain itu, mortalitas PP juga meningkat secara signifikan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi pada pria.^[6]

Perubahan patologi pada pasien PP diawali di medula oblongata dan bulbus olfaktorius yang diikuti gejala dan tanda klinis setelah perubahan di substansia nigra dan otak tengah. Perubahan secara molekular akibat kesalahan lipatan dan agregasi α -sinuklein, disfungsi mitokondria, gangguan pembersihan protein, neuroinflamasi, dan stres oksidatif bersifat dinamis dan terjadi secara berkepanjangan dengan berbagai mekanisme kompensasi yang berperan.^[5] Selain itu, keterlibatan mekanisme saraf akibat hilangnya korteks pada otak kecil berkaitan dengan munculnya salah satu gejala utama dari PP, yaitu tremor. Mediasi oleh jaringan

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang

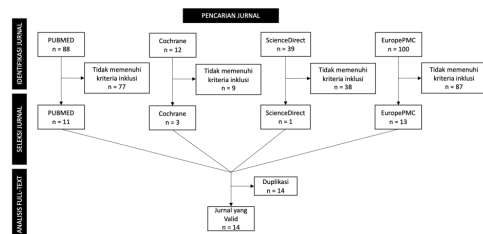
saraf *cerebellothalamocortical* juga telah disimpulkan berperan pada munculnya tremor istirahat dan postural.^[7]

Pengobatan multidisiplin yang tepat dan efektif sangat diperlukan untuk mengurangi dampak dari PP.^[8] Penurunan kualitas hidup akibat kombinasi gejala yang progresif dan efek samping pengobatan sering terjadi. Levodopa yang merupakan pengobatan lini pertama pada pasien PP, diketahui mengalami penurunan efikasi setelah 5 tahun, dan mengembangkan komplikasi motorik, terutama diskinesia.^[9] Selain itu, ketidapatuhan terhadap obat anti parkinson juga dikaitkan dengan kontrol yang buruk pada gejala PP.^[10] Efek samping kognitif dan psikiatri pada penggunaan levodopa juga terjadi terutama pada pasien yang lebih tua.^[9] Kemajuan dalam pengobatan simptomatik terkait gejala PP telah banyak diketahui, namun terapi neuroprotektif atau modifikasi penyakit yang memperlambat progresivitas penyakitnya belum ditemukan.^[5]

Pengobatan yang seimbang pada manajemen gejala sambil menghindari efek samping dibutuhkan dalam pengelolaan PP.^[11] Studi terdahulu menilai hasil pengobatan dengan *Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound* (MRgFUS) talamotomi pada pasien PP dan menunjukkan hasil yang efektif serta penggunaannya yang aman pada tremor jangka panjang di sebagian besar pasien sehingga dapat menunda inisiasi pengobatan levodopa.^[12] Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi penelitian terkait efektivitas dan keamanan penggunaan MRgFUS pada pengobatan pasien PP.

METODE

Tinjauan literatur yang berjudul Potensi dan Keamanan Penggunaan *Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound* sebagai Terapi Penyakit Parkinson ini dirangkum berdasarkan hasil pencarian data dari PUBMED, Cochrane, ScienceDirect, dan EuropePMC, dengan rentang tahun 2012-2022. Pencarian artikel dilakukan menggunakan strategi Boolean Operator untuk mendapatkan hasil yang spesifik dan terstruktur dengan kata kunci utama "MRgFUS" atau "*MR-guided focused ultrasound*", dan "*parkinson's disease*". Kriteria inklusi disusun dengan menggunakan *framework* PICOS sebagaimana terangkum dalam Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alur Pencarian Literatur

Sebanyak 239 jurnal diperoleh selama tahap identifikasi dan didapatkan 28 jurnal dengan judul penelitian yang sesuai kriteria. Duplikasi dihilangkan sehingga tersisa 14 jurnal yang dimasukkan dalam daftar pustaka. Luaran yang diselidiki adalah penilaian fungsi motorik dan kualitas hidup pasien PP dengan skor *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) *part III*, *Movement Disorder Society Unified*

Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) *part III*, *Unified Dyskinesia Rating Scale* (UDysRS), *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ39), dan *levodopa equivalent*, serta kejadian buruk yang mengikuti.

PEMBAHASAN

MRgFUS

MRgFUS (*Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound*) adalah prosedur non-invasif yang memberikan sinar *ultrasound* dengan intensitas tinggi secara bertahap melalui tengkorak yang utuh tanpa perlu membuat sayatan.^[13] Terdapat beberapa jenis MRgFUS, yaitu MRgFUS talamotomi dengan target Nukleus Intermediat Ventral (VIM), MRgFUS traktotomi palidotalamikus dengan target traktus palidotalamikus, MRgFUS palidotomi dengan target globus palidus interna, dan MRgFUS sublamotomi dengan target sublamotomi.^[14] MRgFUS dapat dilakukan pada pasien yang tidak merespon terhadap terapi farmakologis atau pasien yang memiliki kontraindikasi untuk menjalankan prosedur yang invasif seperti stimulasi otak dalam.^[13]

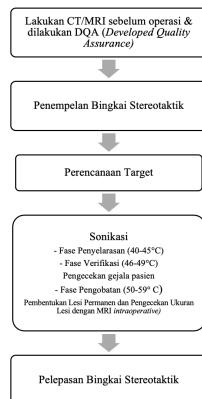
Prosedur ini menggunakan gelombang energi *ultrasound* terfokus dengan intensitas tinggi untuk memanaskan target di otak Sonikasi atau pemanasan target menggunakan sinar *ultrasound*, dilakukan saat pasien berada di dalam mesin MRI bersamaan dengan pemantauan oleh dokter yang memastikan gelombang energi tersebut sampai tepat di target.^[13]

Pemanasan ini menyebabkan protein terdenaturasi yang mengakibatkan kematian sel 100%. Selain itu, pemanasan jaringan juga dapat menyebabkan hilangnya volume jaringan secara termal.^[15] Kepala pasien dicukur dan dipasang bingkai stereotaktik (Cosman Roberts Well) dengan posisi serendah mungkin yaitu 2 cm di tepi atas orbit dan tepat di atas perlekatan otot serviks posterior. Di antara kepala dan transduser diisi dengan air dingin yang sudah dihilangkan gasnya.^[16] Pencukuran rambut pasien dan penggunaan air tanpa gas dilakukan untuk menghindari kavitasi/runtuhnya gelembung yang dapat menyebabkan pelepasan energi tidak terduga, suhu tinggi, dan tekanan tinggi.^[17]

Target dilokalisasi menggunakan penanda anatomi dan koordinat stereotaktik. Sonikasi dipantau menggunakan termometri MR dan diberikan peningkatan bertahap hingga target mencapai 55-60°C. Pada tahap awal sonikasi atau fase penyalarsan, diterapkan energi rendah untuk mencapai suhu 40-45°C. Fase ini dilakukan untuk melihat apakah kenaikan suhu tepat terjadi di target. Selanjutnya, suhu dinaikkan hingga 46-50°C dan dilakukan pemeriksaan gejala dan efek samping pada pasien (fase verifikasi). Setelah memastikan bahwa tidak terjadi komplikasi, suhu akan dinaikkan menjadi 55-59°C (fase pengobatan). Pada setiap sonikasi juga dilakukan pemeriksaan neurologis serial seperti dengan menggambar spiral, menulis, memegang cangkir untuk menilai tremor dan efek samping. MRI pasca perawatan juga perlu dilakukan setelah seluruh prosedur selesai (Dapat dilihat pada Gambar 2.).^[17]

Risiko neurologi dapat ditimbulkan jika terjadi kesalahan lokasi target selama prosedur MRgFUS sehingga harus dilakukan komunikasi terus menerus dengan pasien dan juga memperhatikan perubahan gejala pada pasien. Pemeriksaan neurologis dasar juga perlu dilakukan untuk menilai fungsi bicara,

motorik, sensorik, dan besarnya tremor dengan memberikan tugas seperti menggambar garis ataupun minum dari botol.^[16]



Gambar 2. Alur Pelaksanaan MRgFUS

Pada MRgFUS talamotomi, VIM yang merupakan *cerebellum-recipient nucleus* dapat dijadikan target pilihan untuk neuromodulasi menghilangkan tremor. Posisi substansia alba yang berdekatan dan meluas melalui VIM, yang disebut *Dentato-Rubro-Thalamic Tract* (DRTT), juga merupakan penyebab terjadinya tremor pada pasien parkinson sehingga MRgFUS akan bekerja di bagian lateral, posterior dan bawah VIM untuk menekan tremor.^[18]

Sementara itu, pada MRgFUS traktotomi palidotalamikus dengan target khusus traktus palidotalamikus, yang merupakan pertemuan ansa lenticularis dan fasciculus lenticularis di bawah talamus. Sedangkan MRgFUS palidotomi dengan target globus palidus interna, bertanggung jawab untuk mengontrol gerakan motorik halus, mengontrol gerakan sadar, dan proprioseptif. Globus palidus interna (GPI) berperan sebagai nukleus yang menyalurkan keluaran akhir dari jalur langsung dan tidak langsung dari jaringan ganglia basal. Target GPI adalah lateral ventral intermedial nukleus (Vim) yang telah menjadi target tremor esensial dan tremor dominan pada PP.^[19]

Efektivitas MRgFUS dalam Mengoptimalkan Fungsi Motorik dan Kualitas Hidup Pasien Penyakit Parkinson

Berdasarkan penelusuran yang dilakukan, didapatkan sebanyak 14 penelitian klinis yang meneliti tentang penggunaan prosedur MRgFUS sebagai terapi pada pasien PP dengan berbagai target (Dapat dilihat pada Lampiran 1.). Di antara penelitian tersebut, penelitian oleh Rodriguez-Rojas dkk. dan dua penelitian oleh Martinez-Fernandez dkk. menggunakan prosedur MRgFUS sublamotomi, sedangkan penelitian oleh Eisenberg dkk. dan Jung dkk. menggunakan prosedur MRgFUS palidotomi.^[20-24] Sementara itu, dua penelitian oleh Gallay dkk. menggunakan prosedur MRgFUS traktotomi palidotalamikus dan penelitian lainnya menggunakan prosedur MRgFUS talamotomi.^[25,26] Luaran yang ditunjukkan oleh penelitian-penelitian tersebut termasuk skor *Clinical Rating Scale for Tremor* (CRST), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) *part III*, *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) *part III*, *Unified Dyskinesia Rating Scale* (UDysRS), *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ39), dan *levodopa equivalent*.

Prosedur MRgFUS terbukti memiliki efikasi yang baik terhadap fungsi motorik pasien PP. Penelitian oleh Sinai dkk., Yamamoto dkk., Bond dkk., dan Gallay dkk. pada *tremor-dominant Parkinson's disease* (TDPD) menunjukkan penurunan signifikan skor UPDRS III setelah prosedur MRgFUS, yang mengindikasikan adanya perbaikan fungsi motorik secara keseluruhan. Penurunan yang signifikan ditemukan pula pada subskor tremor, kekakuan, dan hipobradikinesia distal.^[25-28] Sementara itu, untuk subskor kemampuan bicara, gaya berjalan, *axial item*, dan ketidakstabilan postural, penelitian pada pasien PP kronis yang resisten terhadap terapi menunjukkan adanya penurunan, namun tidak signifikan.^[25,26]

Fungsi motorik pasien PP juga dinilai dengan skor MDS-UPDRS, yang merupakan revisi dari skor UPDRS. Penelitian lain menilai fungsi motorik pasien PP dengan keasimetrisan dan diskinesia yang dominan pada keadaan tidak minum obat (minimal 12 jam penghentian obat antiparkinson), menunjukkan perbaikan fungsi motorik yang dibuktikan dengan penurunan signifikan skor MDS-UPDRS III setelah prosedur MRgFUS.^[20-24,29] Penurunan yang signifikan juga ditemukan pada subskor kekakuan, bradikinesia, tremor, dan akinesia.^[21-24] Penelitian lain oleh Eisenberg dkk. dan Jung dkk. yang mengamati adanya perbaikan pada fluktuasi motorik pasien PP, termasuk diskinesia, ditunjukkan dengan penurunan skor UDysRS yang signifikan.^[23,24]

Efikasi prosedur MRgFUS terhadap perbaikan tremor dan disabilitas fungsional dinilai menggunakan skor CRST. Penelitian pada TDPD menunjukkan penurunan skor CRST setelah prosedur MRgFUS, yang mengindikasikan adanya perbaikan yang signifikan.^[12,28,30-32] Penelitian lainnya oleh Sinai dkk. mengamati perbaikan tremor yang persisten dan signifikan hingga 5 tahun *follow up*.^[30] Selain perbaikan fungsi motorik, peningkatan kualitas hidup juga diamati pada pasien PP setelah dilakukan prosedur MRgFUS dengan penilaian skor PDQ39 dan CRST *part C*.^[21,22,27,28,30] Pada pasien PP dengan tremor refrakter yang parah, penurunan skor PDQ39 yang signifikan ditemukan sejak 1 minggu setelah dilakukan terapi.^[27]

Penelitian lain juga mengamati adanya penurunan dosis harian levodopa pada pasien setelah prosedur MRgFUS.^[21,22,25,29,30] Penelitian oleh Gallay dkk. menunjukkan penurunan dosis harian levodopa secara signifikan hingga 55% setelah 1 tahun pada pasien PP kronis yang resisten terhadap terapi.^[26] Prosedur MRgFUS juga dapat menunda kebutuhan levodopa pada beberapa pasien dan dengan demikian menunda timbulnya efek samping terkait levodopa.^[30] Sementara itu, penelitian oleh Martínez-Fernández dkk. dan Bond dkk. yang membandingkan prosedur MRgFUS dengan prosedur sham sebagai kontrol menunjukkan adanya perbaikan fungsi motorik, peningkatan kualitas hidup, serta penurunan dosis harian levodopa yang lebih tinggi secara signifikan setelah prosedur MRgFUS dibandingkan kontrol.^[21,28]

Pengaruh MRgFUS terhadap Adverse Events

Meskipun prosedur MRgFUS terbukti dapat meningkatkan fungsi motorik dan kualitas hidup, prosedur ini juga dapat menimbulkan efek samping/kejadian yang tidak diharapkan (Dapat dilihat pada Tabel 1.). Studi oleh Schlesinger dkk. menunjukkan bahwa selama dilakukannya proses sonikasi terdapat sepuluh kejadian tidak diharapkan

seperti sakit kepala, vertigo, pusing, ataupun parestesia bibir. Sementara itu, terdapat juga kejadian yang tetap muncul hingga prosedur selesai dilaksanakan seperti hipogeusia dan perasaan ketidakstabilan selama berjalan. Efek samping yang muncul dari tiap studi ditemukan beragam karena bergantung juga pada kondisi pasien.^[27]

Penelitian lainnya oleh Bond dkk. juga menunjukkan keragaman kejadian tidak diharapkan yang muncul baik yang berkaitan dengan talamotomi (muncul persisten), berkaitan dengan MRI, ataupun kejadian yang tidak berhubungan dengan prosedur. Pada kelompok kontrol yang tidak dilakukan MRgFUS, kejadian tidak diharapkan muncul hanya terkait dengan MRI/Ultrasonografi (sementara), dan kejadian tersebut dengan jumlah yang lebih sedikit.^[28]

Hal yang serupa juga dilaporkan oleh penelitian Martínez-Fernández dkk. pada tahun 2020, yang melaporkan bahwa pada pasien yang dilakukan prosedur MRgFUS muncul cukup banyak kejadian yang tidak diharapkan baik terkait intraprosedural seperti mual, emesis, pusing, nyeri kepala, nyeri telinga ataupun kejadian yang muncul setelah 4 bulan, dan kejadian lain yang tidak berhubungan secara langsung dengan pengobatan seperti patah tulang iga, disuria, dan jatuh. Sementara, pada kelompok kontrol, tidak ditemukan kejadian yang muncul setelah 4 bulan, tetapi ditemukan juga kejadian yang muncul terkait intraprosedural walaupun dengan jumlah yang lebih sedikit, dan tidak ditemukan kejadian lain yang tidak berhubungan secara langsung dengan pengobatan. Secara

keseluruhan, pasien yang dilakukan prosedur MRgFUS muncul dengan 144 kejadian tidak diharapkan dengan 96 kejadian ringan, 40 kejadian sedang, dan 8 kejadian berat. Sementara itu pada kelompok kontrol muncul 31 kejadian tidak diharapkan dengan 13 kejadian ringan, 16 kejadian sedang, dan 2 kejadian berat.^[22]

Setelah prosedur dilakukan, kejadian tidak diharapkan lain yang dapat muncul juga dapat berupa defisit neurologis dan efek yang ditimbulkan dari bingkai yang digunakan pasien. Pada penelitian Jung dkk. ditemukan bahwa satu pasien mengalami disartria dan hemiparesis motorik kanan *grade* tiga selama prosedur dan semua pasien mengalami sakit kepala ringan serta nyeri saat pelepasan bingkai.^[24] Penelitian lain dari Eisenberg dkk. juga mengungkapkan ditemukan defisit neurologis transien disartria, gangguan kognitif ringan, defisit motorik halus ringan, kelemahan wajah ringan serta kesulitan keseimbangan sedang. Akan tetapi, beberapa gejala defisit neurologis tersebut ditemukan menetap di beberapa pasien seperti berkurangnya kemampuan motorik halus, disartria, dan kesulitan keseimbangan.^[23]

Pada studi yang dilakukan oleh Gallay dkk. juga ditemukan kejadian tidak diharapkan akibat penggunaan bingkai, yaitu hipoestesia kulit kepala di bagian fiksasi pin. Selain itu juga ditemukan kejadian lain seperti kesulitan bernapas, berbicara, cegukan, episode tawa tidak terkendali, hingga blefarospasme yang muncul di saat saat emosional.^[26]

Tabel 1. Pengaruh MRgFUS terhadap *Adverse Events*

No	Penulis, Tahun	<i>Adverse Events</i>	
		MRgFUS (%)	Kontrol (%)
1.	Schlesinger dkk., 2015	Selama sonikasi: sakit kepala (n=3), pusing (n=2), vertigo (n=4), parestesia bibir yang menghilang setelah diposisikan ulang 1 mm ke arah anterior (n=1) Bertahan hingga prosedur selesai: hipogeusia (n=1), perasaan tidak stabil ketika berjalan (n=1), dan ketidakseimbangan saat berjalan tandem (n=1 (hilang setelah <i>follow up</i> 2 bulan)	-
2.	Bond dkk., 2017	Berkaitan dengan talamotomi (persisten): parestesia jari (n=1), parestesia orofasial (n=4), ataxia (n=1), hemiparesis (n=2), perubahan vokal tingkat sedang (n=1) Berkaitan dengan MRI/Ultrasonografi (sementara): Mati rasa di kulit kepala (n=1), sakit kepala (n=12), pusing/vertigo (n=8), sensasi panas/nyeri kepala (n=3), sakit perut/mual/emesis (n=4), pembengkakan periorbital (n=2), nyeri punggung/leher/bahu (n=4), penurunan status mental (n=1), nyeri status <i>pin</i> (n=1), kecemasan (n=1), perasaan pusing (n=2), ekimosis sisi kanan (n=1), <i>spot</i> di lapang pandang (n=2) Tidak berhubungan: Penurunan kemampuan visuospasial (n=1), kehilangan realitas singkat (n=1), peningkatan waktu tidur di siang hari (n=1), penurunan ketangkasan tangan (n=2), perburukan penyakit lutut degeneratif (n=1), kolesistitis/kolesistektomi (n=1), perburukan depresi (n=1)	Berkaitan dengan talamotomi (persisten): tidak dapat diaplikasikan Berkaitan dengan MRI/Ultrasonografi (sementara): sakit kepala (n=3), pusing/vertigo (n=1), sakit perut/mual/emesis (n=1), nyeri punggung/leher/bahu (n=1), nyeri status <i>pin</i> (n=2) Tidak berhubungan: -
3.	Martinez-Fernandez dkk., 2017	Berhubungan dengan subtalomotomi (6 bulan): Diskinesia ekstremitas atas (tanpa pengobatan) (n=1*), Diskinesia ekstremitas atas (dengan pengobatan) (n=1**), Gangguan bicara subjektif (n=1) Berhubungan dengan manajemen medis lanjutan (<i>follow up</i>): Kecemasan (n=1), Kelelahan (n=1), Pertambahan berat badan*** (n=2)	-
4.	Jung dkk., 2019	Sakit kepala ringan saat sonikasi dan nyeri saat pelepasan bingkai (n=10), nyeri punggung (n=4), disartria dan hemiparesis motorik kanan <i>grade</i> 3 (n=1)	-

5. Martínez-Fernández dkk., 2020	<p>4 bulan: Onset baru diskinesia di sisi yang lebih terpengaruh (tanpa pengobatan) (kejadian apapun tidak terpengaruh keparahan (n=3), korea (n=3)), Onset baru diskinesia di sisi yang lebih terpengaruh (dalam pengobatan) (n=1), kelemahan di sisi yang lebih terpengaruh (n=2), asimetri. Wajah terisolasi (n=1), gangguan bicara (disartria (n=3), kejadian apapun terkait gangguan bicara (n=3)), gangguan gaya berjalan (kejadian apapun terkait gangguan gaya berjalan (n=2), ketidakstabilan gaya berjalan (n=2)), penambahan berat badan (n=1)</p> <p>Terkait kejadian intraprosedural (sementara): mual (n=7), emesis (n=1), pusing (n=13), "head-tilting" (n=13), ketidaknyamanan di kepala (panas/tekanan) (n=11), kecemasan (n=6), nyeri kepala di bagian 'pin' (n=16), nyeri telinga kanan bagian dalam (n=1), sakit kepala (n=5), nyeri punggung/leher (n=4), tekanan darah tinggi (n=7), kelelahan (n=1)</p> <p>Kejadian lain yang tidak berhubungan secara langsung dengan pengobatan: patah tulang iga (n=2), jatuh (n=2), disuria (n=1)</p> <p>Total efek samping terkait keparahan (n=144): ringan (n=96), sedang (n=40), berat (n=8)</p>	<p>4 bulan: -</p> <p>Terkait kejadian intraprosedural (sementara): mual (n=2), emesis (n=1), pusing (n=2), "head-tilting" (n=1), ketidaknyamanan di kepala (panas/tekanan) (n=1), nyeri kepala di bagian 'pin' (n=8), sakit kepala (n=6), nyeri leher/punggung (n=2), tekanan darah tinggi (n=6), kelelahan (n=1), nyeri dada (n=1)</p> <p>Kejadian lain yang tidak berhubungan secara langsung dengan pengobatan: -</p> <p>Total efek samping terkait keparahan (n=31): ringan (n=13), sedang (n=16), berat (n=2)</p>
6. Eisenberg dkk., 2020	<p>Terkait prosedur: mual/muntah (n=3), sakit kepala (n=3), nyeri kepala terkait sonikasi (n=7), defisit lapang pandang (ringan & sementara) (n=1), disartria (n=4 (2 ringan dan 2 sedang), gangguan kognitif ringan (n=1), defisit motorik halus ringan (n=2), kelemahan wajah ringan (n=1), kesulitan keseimbangan sedang (n=1)</p> <p>Tidak terkait prosedur: edema wajah dan sakit kepala. (n=4)</p> <p>Persisten: berkurangnya kemampuan motorik halus ringan (n=1), disartria (n=3 (1 ringan, 2 sedang), kesulitan keseimbangan ringan (n=1)</p>	-
7. Gallay dkk., 2020	<p>episode <i>anxiodepressive</i> intens (n=1), peningkatan hipofonia (n=6), overdosis L-dopa (n=1), kesulitan bernapas, berbicara dan cegukan (n=1), jatuh setelah 1 bulan pasca operasi dan patah pinggul (n=1)</p> <p>3 bulan: Hipoestesia kulit kepala di bagian fiksasi pin (n=1), peningkatan kesulitan bicara (n=2), baru mengalami kesulitan bicara (n=5)</p>	-
8. Gallay dkk., 2021	<p>Cegukan, sulit bernapas dan berbicara (n=1), jatuh 2x hari pertama. Pasca operasi (n=1), blefarospasme saat emosional dan episode tawa tidak terkendali (n=1)</p>	-
9. Yamamoto dkk., 2021	<p>Berkaitan dengan talamotomi (12 bulan): disestesia (n=1)</p>	-

KESIMPULAN

MRgFus merupakan terapi non-invasif yang memiliki potensi tinggi pada PP, dengan efektifitas yang baik terhadap perbaikan fungsi motorik dan peningkatan kualitas hidup pasien. Namun, prosedur MRgFUS juga dapat menimbulkan efek samping/kejadian yang tidak diharapkan, baik selama prosedur maupun pasca prosedur. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan *follow-up* dalam rentang waktu yang lebih lama diperlukan untuk menyelidiki lebih lanjut mengenai keamanan prosedur MRgFUS. Penelitian selanjutnya juga dapat lebih berfokus pada penelitian yang membandingkan efikasi prosedur MRgFUS dibandingkan dengan pilihan terapi lainnya yang tersedia.

Limitasi dari tinjauan pustaka ini adalah parameter yang heterogen dari berbagai macam

literatur dan tidak semua literatur membahas keseluruhan parameter. Selain itu, literatur yang membahas tentang MRgFUS juga masih terbatas. Akan tetapi, parameter yang heterogen juga menjadi kelebihan dari tinjauan pustaka ini sehingga penggunaan MRgFUS dapat dinilai potensinya dan dibahas secara komprehensif mengenai efikasi dan keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simon et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2019;36(1):1-12.
2. Gonzalez-Latapi P, Bayram E, Litvan I, Marras C. Cognitive impairment in parkinson's disease: Epidemiology, clinical profile, protective and risk factors. Behav Sci (Basel). 2021;11(5).

3. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10291):2284–303. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
4. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901–5.
5. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795–808.
6. Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, et al. Trends in Mortality From Parkinson Disease in the United States, 1999–2019. *Neurology* [Internet]. 2021 Nov 16;97(20):e1986 LP-e1993. Available from: <http://n.neurology.org/content/97/20/e1986.abst.ract>
7. Hallett M. Parkinson's disease tremor: Pathophysiology. *Park Relat Disord* [Internet]. 2012;18(SUPPL. 1):S85–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70027-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70027-X)
8. 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.
9. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(16):1670–83.
10. Chen YW, Huang CY, Chen JH, Hsiao CL, Hong CT, Wu CY, et al. Living with Parkinson's disease: disease and medication experiences of patients and caregivers. *Int J Qual Stud Health Well-being* [Internet]. 2022;17(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/17482631.2021.2018769>
11. Hwang H, Norris SA. Managing Advanced Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(4):289–300.
12. Yamamoto K, Ito H, Fukutake S, Odo T, Kamei T, Yamaguchi T, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor-dominant Parkinson's Disease: A Prospective 1-year Follow-up Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 16];61(7):414–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967176/>
13. Clement GT, Hynynen K. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol*. 2002;47(8):1219–36.
14. Paff M, Boutet A, Boutet A, Neudorfer C, Elias GJB, Germann J, et al. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy to Treat Essential Tremor in Nonagenarians. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2020;98(3):182–6.
15. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(6):787–800.
16. Harary M, Essayed WI, Valdes PA, McDannold N, Cosgrove GR. Volumetric analysis of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy lesions. *Neurosurg Focus*. 2018;44(2):1–8.
17. Maesawa S, Nakatsubo D, Tsugawa T, Kato S, Shibata M, Takai S, et al. Techniques, indications, and outcomes in magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021;61(11):629–39.
18. Stanziano M, Golfrè Andreasi N, Messina G, Rinaldo S, Palermo S, Verri M, et al. Resting State Functional Connectivity Signatures of MRgFUS Vim Thalamotomy in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Front Neurol*. 2022;12(January).
19. Ebani EJ, Kaplitt MG, Wang Y, Nguyen TD, Askin G, Chazen JL. Improved targeting of the globus pallidus interna using quantitative susceptibility mapping prior to MR-guided focused ultrasound ablation in Parkinson's disease. *Clin Imaging* [Internet]. 2020;68:94–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.06.017>
20. Rodríguez-Rojas R, Pineda-Pardo JA, Martínez-Fernández R, Kogan R V., Sanchez-Catusas CA, del Álamo M, et al. Functional impact of subthalamotomy by magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a hybrid PET/MR study of resting-state brain metabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Mar 16];47(2):425–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705173/>
21. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Mar 16];17(1):54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203153/>
22. Martínez-Fernández R, Mániz-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 24 [cited 2022 Mar 16];383(26):2501–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369354/>
23. Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, et al. MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility. *J Neurosurg* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 16];135(3):792–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481557/>
24. Jung NY, Park CK, Kim M, Lee PH, Sohn YH, Chang JW. The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a Phase I clinical trial. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Mar 16];130(6):1853–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095337/>
25. Gallay MN, Moser D, Rossi F, Magara AE, Strasser M, Bühler R, et al. MRgFUS Pallidothalamic Tractotomy for Chronic Therapy-Resistant Parkinson's Disease in 51 Consecutive Patients: Single Center Experience. *Front Surg* [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2022 Mar 16];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993437/>
26. Gallay MN, Moser D, Magara AE, Haufler F, Jeanmonod D. Bilateral MR-Guided Focused Ultrasound Pallidothalamic Tractotomy for Parkinson's Disease With 1-Year Follow-Up. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2022 Mar 16];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633664/>

27. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Erikh I, Nassar M, Goldsher D, et al. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 16];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421209/>
28. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease a randomized Clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017 Dec 1;74(12):1412–8.
29. Ito H, Fukutake S, Yamamoto K, Yamaguchi T, Taira T, Kamei T. Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Parkinson's Disease. *Intern Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 16];57(7):1027–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269662/>
30. Sinai A, Nassar M, Sprecher E, Constantinescu M, Zaaroor M, Schlesinger I. Focused Ultrasound Thalamotomy in Tremor Dominant Parkinson's Disease: Long-Term Results. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 16];12(1):199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602500/>
31. Xiong Y, Han D, He J, Zong R, Bian X, Duan C, et al. Correlation of visual area with tremor improvement after MRgFUS thalamotomy in Parkinson's disease. *J Neurosurg* [Internet]. 2021 Sep 3 [cited 2022 Mar 16];136(3):681–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34479209/>
32. Lin J, Kang X, Xiong Y, Zhang D, Zong R, Yu X, et al. Convergent structural network and gene signatures for MRgFUS thalamotomy in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2021 Nov 1;243.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Efektivitas MRgFUS dalam Mengoptimalkan Fungsi Motorik dan Kualitas Hidup

Pasien Penyakit Parkinson

Penulis, Tahun	CRST		UPDRS part III		PDQ39		Levodopa Equivalent		MDS-UPDRS part III		UDysRS	
	MRgF US	Control	MRgF US	Control	MRgF US	Control	MRgF US	Control	MRgFUS	Control	MRgF US	Control
Sinai dkk., 2022	Total: -14 (-70 to 6) *	-	Total: -19 (-31 to -5) *	-	-11 (-47 to 24)	-	151 (0 to 1476) *	-	-	-	-	-
Xiong dkk., 2021	Part A+B: 17 (12-25) to 3 (1-8) P = 0.008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yamamoto dkk., 2021	Total: 65.3% (55.7, 87.7) Part A+B: 87.9% (70.5, 100.0) Part C: 66.7% (15.5, 85.1)	-	Total: 25 (18, 34) to 9 (5, 13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Martínez-Fernández dkk., 2020	-	-	-	-	7.4 (4.1 to 10.6) [38.5%]	1.6 (-3.1 to 6.2) [29.0%]	-94.5 (-151.9 to -37.2) [7.5%]	22.5 (-60.2 to 106.4) [0.0%]	Total: 9.8 (8.6, 11.1) [52.6%] P<0.001 Kekakuan: 1.9 (1.6 to 2.2) [60.0%] Bradikinesia: 4.0 (3.2 to 4.7) [33.3%] Tremor: 4.0 (3.3 to 4.6) [83.3%]	Total: 1.7 (0.0 to 3.5) [4.2%] Kekakuan: 0.1 (-0.3 to 0.6) [0.0%] Bradikinesia: 0.6 [0.0%] Bradikinesia: 1.4 (0.3 to 2.4) [9.1%]	-	-

										Tremor: 0.3 (-0.6 to 1.3) [0.0%]		
Rodriguez-Rojas dkk., 2019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total: 33.0 ± 6.4 to 20.3 ± 9.6 (-40.0%) **	-	-
Ito dkk., 2018	-	-	-	-	-	-	300 to 250	-	-	Total: 39 to 20	-	-
Schlesinger dkk., 2015	-	-	Total: 37.4 ± 12.2 to 18.8 ± 11.1 **	-	42.3 ± 16.4 to 21.6 ± 10.8 **	-	-	-	-	-	-	-
			<i>Rest tremor</i> : 2.7 ± 1.1 to 0.0 ± 0.0 ***									
			<i>Action tremor</i> : 3.0 ± 1.0 to 0.0 ± 0.0 ***									
Bond dkk., 2017	Total: 18 (12.0 to 25.0) [44%] Part A+B: 7 (3.5 to 14.0) [62%] P = 0.04 Part C: 7.5 (1.0 to 12.5)	Total: 3 (-4.0 to 17.0) [12%] Part A+B: 2 (3.0 to 6.0) [22%] Part C: 3 (0 to 4.0)	Total: 8 (0.5 to 11.0) <i>Rest tremor</i> : 1.5 (0 to 3.0) <i>Action tremor</i> : 1 (0.5 to 2.5)	Total: 1 (-5.0 to 9.0) <i>Rest tremor</i> : 0 (0 to 0) <i>Action tremor</i> : 0 (0 to 2.0)	5.4 (-2.4 to 11.9) 3 bulan	7.6 (0.9 to 13.0)	-	-	-	-	-	-
Martinez-Fernandez dkk., 2017	-	-	-	-	12,6 (8.8 to 10.4 (9.1)	-	732.7 (346.4 to 564.4 (286.	-	-	Total: 16.6 (2.9) to 7.5	-	-

Gallay dkk., 2021	-	-	Total: 35 ± 18 to 16 ± 9 **	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Trem or: 11 ± 6 to 0.9 ± 2.1 (91%) **									
			Keka kuan: 5.3 ± 3.2 to 1.8 ± 1.8 (67%) **									
			Hipob radiki nesia distal: 12.6 ± 6.9 to 5.8 ± 4.5 (54%) *									
			<i>Axial items:</i> 7.5 ± 5.1 to 7.4 ± 4.0 Gaya berjal an: 0.8 ± 0.7 to 0.7 ± 0.6 (13%) Ketid aksei mban gan postu ral: 1.0 ± 1.0 to 0.9 ± 0.7 (5.3%)									
Eisenber g dkk., 2021	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total: 20.0 ± 5.62 to	-	Total: 36.1 ±

										10.4 ± 4.57 (45.2%) ***		11.12 to 20.5 ± 15.99 (43%) ***
Gallay dkk., 2020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Total: 30.4 to 18.5 (39.1%) *	-	Total: 41.9 to 24.0 (42.7 %) *
Jung dkk., 2018	-	-	Total: 40 ± 15 to 18 ± 13 (54%) ***	-	-	-	613 ± 342 to 227 ± 307 (55%) **	-	-	-	-	-
			Trem or: 6.0 ± 3.1 to 0.8 ± 1.2 ***									
			Keka kuan: 3.9 ± 1.7 to 0.9 ± 1.3 ***									
			Hipob radiki nesia distal: 9.3 ± 3.6 to 2.0 ± 2.0 ***									
			<i>Axial items:</i> 9.8 ± 4.9 to 5.8 ± 3.8									

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. CRST, *Clinical Rating Scale for Tremor*, part A, komponen istirahat, postur, dan aksi tremor tangan, part B, menulis (hanya tangan dominan), menggambar, dan menuang, part C, disabilitas; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; UDysRS, *Unified Dyskinesia Rating Scale*; PDQ39, *Parkinson's Disease Questionnaire*