

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Efektivitas Kombinasi Terapi Akupunktur dan Farmakoterapi dalam Memperbaiki Fungsi Kognitif pada *Alzheimer's Disease*

Clarissa Oktavia,* Asti Meidianti, Adiningsih Srilestari

Program Studi Spesialis-1 Akupunktur Medik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Penulis korespondensi: rissa.via1992@gmail.com
Diterima 13 Agustus 2025; Disetujui 6 Mei 2026
<https://doi.org/10.23886/ejki.14.1208.1>

Abstrak

Alzheimer's Disease (AD) merupakan penyakit neurodegeneratif kronis dan progresif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif dan memori. Walaupun farmakoterapi secara luas digunakan, manfaatnya terbatas karena efek samping. Akupunktur merupakan terapi adjuvan yang aman, namun bukti mengenai efikasi kombinasi terapi tersebut masih diragukan. Tujuan artikel ini menilai efektivitas kombinasi terapi akupunktur manual dengan donepezil dalam memperbaiki fungsi kognitif pada AD. Seorang laki-laki berusia 70 tahun dengan penurunan fungsi kognitif progresif, skor MMSE 20/30 dan MoCA-Ilna 19/30, telah mendapat donepezil 5 mg per hari selama tiga bulan, namun perbaikan fungsi kognitif masih terbatas. Apakah kombinasi akupunktur manual dan donepezil lebih efektif dibandingkan donepezil saja dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien AD derajat ringan-sedang? Pencarian literatur dilakukan pada Pubmed, Cochrane, dan Scopus pada Maret 2025 menggunakan kerangka PICO. Seleksi artikel dan penilaian kritis dilakukan secara independen oleh dua penelaah menggunakan Covidence. Studi yang terinklusi meliputi empat systematic review/meta-analysis (SR/MA) dan satu randomized controlled trial (RCT). Pencarian dilakukan tanpa pembatasan periode publikasi. Lima artikel terinklusi (4 SR/MA dan 1 RCT) menunjukkan efektivitas kombinasi terapi yang lebih baik dibandingkan donepezil saja dalam memperbaiki skor Mini-Mental State Examination (MMSE) pada pasien Alzheimer. Namun, hanya tiga dari lima artikel yang melaporkan derajat keparahan penyakit secara jelas. Kombinasi akupunktur manual dan donepezil berpotensi memberikan manfaat tambahan terhadap fungsi kognitif pada pasien AD derajat ringan-sedang.

Kata kunci: penyakit alzheimer, akupunktur, donepezil, fungsi kognitif, MMSE.

The Effectiveness of Combined Acupuncture and Pharmacotherapy in Improving Cognitive Function in Alzheimer's Disease

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a chronic, progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline and memory loss. Although pharmacotherapy is widely used, its benefit is limited by adverse effects. Acupuncture has emerged as a safe adjuvant treatment, yet evidence regarding the efficacy of this combined therapeutic approach remains inconclusive. To evaluate the effectiveness of the combination of manual acupuncture with donepezil in improving cognitive function in AD. A 70-year-old man with progressive cognitive decline, a MMSE score of 20/30, and a MoCA-Ilna score of 19/30 had been treated with donepezil 5 mg daily for three months, but cognitive improvement remained limited. Is the combination of manual acupuncture and donepezil more effective than donepezil alone in improving cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD)? A literature search was conducted in PubMed, Cochrane, and Scopus in March 2025 using the PICO framework. Article selection and critical appraisal were performed independently by two reviewers using Covidence. The included studies consisted of four systematic reviews/meta-analyses (SR/MAs) and one randomized controlled trial (RCT). No publication date restrictions were applied. Five articles (4 SR/MA and 1 RCT) showed that combination therapy was more effective than donepezil alone in improving MMSE scores in Alzheimer patient. However, only three of the five studies clearly reported disease severity. The combination of manual acupuncture and donepezil may provide additional benefit for cognitive function in mild to moderate AD.

Keyword: alzheimer disease, acupuncture, donepezil, cognitive function, MMSE.

Pendahuluan

Alzheimer's Disease (AD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang kronis dan progresif yang ditandai oleh adanya penurunan fungsi kognitif, kehilangan memori, dan terjadinya gangguan penalaran.^{1,2} Secara patologis, penyakit ini ditandai oleh akumulasi plak beta-amiloid dan hiperfosforilasi protein tau yang membentuk jalinan neurofibrilar intraselular. Perubahan tersebut menyebabkan degenerasi neuron dan atrofi serebral yang pada akhirnya mengganggu aktivitas sehari-hari serta menurunkan kualitas hidup pasien. AD juga merupakan bentuk dementia tersering pada populasi usia lanjut, terutama pada individu berusia di atas 65 tahun, dan lebih banyak ditemukan pada perempuan.¹⁻³

Beban AD terus meningkat dari tahun ke tahun. Secara global, prevalensinya diperkirakan mencapai sekitar 24 juta kasus dan diproyeksikan meningkat hingga empat kali lipat pada tahun 2050.⁴ Di Indonesia, jumlah penderita diperkirakan mencapai 1,2 juta pada tahun 2016, dan diproyeksikan menjadi 2 juta pada tahun 2030 serta 4 juta pada tahun 2050.⁵ Selain itu, mortalitas akibat AD juga meningkat secara bermakna, sehingga menimbulkan beban ekonomi dan psikososial terhadap sistem layanan kesehatan dan masyarakat. Oleh karena itu, upaya untuk mengoptimalkan tatalaksana sejak dini menjadi sangat penting.³

Hingga saat ini, belum tersedia terapi yang dapat mencegah, menghentikan, atau membalikkan progresivitas AD.³ Terapi farmakologis yang tersedia, seperti inhibitor kolinesterase dan antagonis reseptor NMDA, masih menjadi pendekatan utama, tetapi manfaatnya bersifat simptomatik. Selain itu, penggunaan obat-obatan tersebut juga dapat disertai efek samping tertentu, sehingga mendorong perlunya pendekatan adjuvan yang aman dan berpotensi memperbaiki gejala serta meningkatkan kualitas hidup pasien.^{2,4}

Akupunktur saat ini telah diterima secara luas sebagai terapi adjuvan yang relatif aman, dan digunakan untuk mendukung efektivitas terapi utama serta mengurangi beban gejala.⁴ Dalam konteks AD, pendekatan ini menjadi relevan

ketika perbaikan fungsi kognitif dengan farmakoterapi saja masih terbatas. Berdasarkan skenario klinis tersebut, *Evidence Based Case Report* (EBCR) ini bertujuan untuk melihat apakah kombinasi terapi akupunktur manual dengan farmakoterapi lebih baik dibandingkan dengan pemberian farmakoterapi saja dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien AD.

Skenario Klinis

Seorang pasien laki-laki berusia 70 tahun dirujuk dari Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, dengan keluhan utama penurunan fungsi kognitif yang berlangsung progresif. Pasien mulai mengalami kesulitan dalam mengingat percakapan yang baru saja terjadi, sering melupakan letak barang, dan kadang bingung saat berbelanja. Keluarga juga melaporkan bahwa pasien semakin sering mengalami kesulitan dalam membuat keputusan dan merencanakan aktivitas yang lebih kompleks, seperti mengatur belanja dan menyusun jadwal harian. Pasien masih mampu melakukan aktivitas dasar sehari-hari secara mandiri, tetapi mulai membutuhkan bantuan untuk tugas yang lebih kompleks. Pasien memiliki riwayat hipertensi yang terkontrol dengan obat amlodipin 5 mg per hari selama satu tahun terakhir. Tidak terdapat riwayat stroke, trauma kepala, ataupun gangguan neurologis mayor lainnya.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien baik dan kesadaran compos mentis, dengan tekanan darah 135/80 mmHg, frekuensi nadi 74 x/menit, suhu tubuh 36.5° C, dan frekuensi napas 16 x/menit. Pemeriksaan neurologis dalam batas normal. Penilaian fungsi kognitif menggunakan skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 20/30 yang menunjukkan gangguan kognitif ringan hingga sedang, dan skor MoCA-Ina 19/30 menunjukkan gangguan utama memori dan fungsi eksekutif.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan penilaian kognitif, dokter spesialis neurologi menegakkan diagnosis kerja yaitu *Alzheimer's disease* (AD) tahap awal dengan penurunan fungsi kognitif yang sudah mengganggu aktivitas sehari-hari. Pasien sudah mendapatkan terapi farmakologis berupa donepezil 5 mg per hari

selama tiga bulan, namun pasien dan keluarga masih mempertanyakan apakah penambahan terapi akupunktur manual dapat memberikan manfaat tambahan dalam memperbaiki fungsi kognitif dibandingkan farmakoterapi saja.

Rumusan Masalah

Rumusan masalah disusun menggunakan format PICO. Populasi (P) adalah pasien AD derajat ringan-sedang. Intervensi (I) berupa kombinasi akupunktur manual dan donepezil, sedangkan kontrol (C) adalah donepezil saja. Luaran utama (O) adalah perbaikan fungsi kognitif yang dinilai berdasarkan skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Selain itu, kualitas hidup dan efek samping dipertimbangkan sebagai luaran sekunder, meskipun tidak dianalisis lebih lanjut karena keterbatasan dan ketidakkonsistenan data pada studi yang tersedia.

Berdasarkan komponen tersebut, pertanyaan klinis dirumuskan sebagai berikut: apakah kombinasi terapi akupunktur manual dan donepezil lebih efektif dalam memperbaiki fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE, dibandingkan dengan terapi tunggal donepezil pada pasien AD derajat ringan-sedang? Pertanyaan ini termasuk dalam kategori terapi dan menjadi dasar penelusuran bukti pada EBCR ini.

Strategi dan Hasil Pencarian

Pencarian literatur dilakukan secara independen oleh dua penelaah pada bulan Maret 2025, menggunakan tiga *database* besar, yaitu Pubmed, Cochrane, dan Scopus. Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi kata kunci *Alzheimer Disease*, *acupuncture*, *donepezil*, *cognitive function*, MMSE. Rincian strategi dan hasil pencarian artikel disajikan dalam Tabel 1.

Proses seleksi dan penyaringan studi ini ditampilkan secara sistematis dalam bagan alur

PRISMA pada Gambar 1. Dari total 103 artikel yang teridentifikasi, sebanyak 27 duplikasi dieliminasi sehingga tersisa 76 artikel untuk tahap penyaringan judul dan abstrak. Setelah proses skrining, 19 artikel masuk ke tahap penilaian *full-text*, dan seluruhnya berhasil diperoleh. Setelah evaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, 14 artikel dieliminasi sehingga total 5 studi diinklusi dalam EBCR ini.

Kriteria Eligibilitas

Studi yang memenuhi kriteria kelayakan dipilih, dengan kriteria inklusi mencakup studi terapi/ intervensi (*systematic review* dan/atau *meta-analysis of RCTs* (SR/MA) dan *randomized controlled trial* (RCT), dipublikasikan dalam bahasa Inggris, tersedia dalam bentuk artikel penuh, dan dilakukan pada manusia. Tidak dilakukan pembatasan tahun publikasi pada proses pencarian literatur.

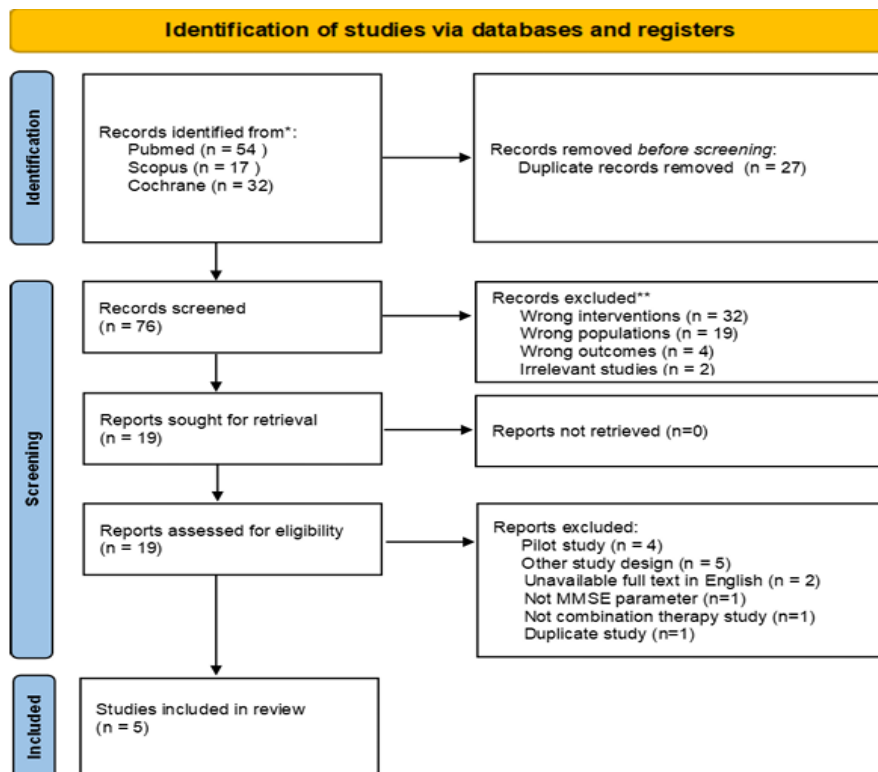
Sesuai dengan pertanyaan klinis EBCR ini, fokus analisis dibatasi hanya pada studi atau subgroup studi yang secara spesifik membandingkan kombinasi akupunktur manual dan donepezil dengan donepezil saja pada pasien AD. Oleh karena itu, pada SR/MA yang mencakup berbagai modalitas akupunktur, kombinasi intervensi, atau kelompok pembanding lainnya, hanya RCT yang sesuai dengan perbandingan tersebut yang dipilih untuk dianalisis lebih lanjut. Dengan demikian, tidak seluruh RCT yang tercantum dalam setiap SR/MA secara otomatis dimasukkan ke dalam EBCR, melainkan hanya studi primer yang paling relevan dengan komponen PICO yang telah ditetapkan.

Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak memiliki abstrak, tidak dapat diakses secara penuh, tidak dipublikasikan dalam bahasa Inggris, dan artikel berupa protokol studi atau pilot studi.

Tabel 1. Strategi Pencarian

Database	Strategi Pencarian	Hasil
Pubmed	((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Alzheimer disease"[Title/Abstract] OR "Alzheimer's disease"[Title/Abstract]) AND ("Acupuncture Therapy"[Mesh] OR acupuncture[Title/Abstract]) AND ("Cognition"[Mesh] OR "cognitive function"[Title/Abstract] OR memory[Title/Abstract] OR "Mini-Mental State Examination"[Title/Abstract] OR MMSE[Title/Abstract]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Title/Abstract])) NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]))	54
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Acupuncture] explode all trees #2 ("acupuncture"):ti,ab,kw #3 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees #4 ("Alzheimer disease"):ti,ab,kw OR ("Alzheimer's"):ti,ab,kw OR ("Alzheimer's dementia"):ti,ab,kw #5 ("improve"):ti,ab,kw OR ("improvement"):ti,ab,kw #6 MeSH descriptor: [Cognition] explode all trees #7 ("cognitive"):ti,ab,kw OR ("cognitive abilities test"):ti,ab,kw OR ("Mini-Mental State Examination"):ti,ab,kw #8 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5 AND (#6 OR #7)	32
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer disease" OR "Alzheimer's disease") AND TITLE-ABS-KEY (acupuncture OR "acupuncture therapy" OR "acupuncture combined with medication") AND TITLE-ABS-KEY ("cognitive function" OR memory OR "cognitive assessment" OR MMSE OR "Mini-Mental State Examination") AND TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "randomized controlled trial") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("protocol study" OR "pilot study")	17

Tanggal Pencarian: 14-15 Maret 2025



Gambar 1. PRISMA Flow Chart

Hasil

Berdasarkan pencarian literatur yang telah dilakukan, didapatkan lima artikel yang diikutsertakan ke dalam EBCR, terdiri atas empat SR/MA dan satu RCT. Kelima studi tersebut kemudian ditelaah secara kritis berdasarkan karakteristik penelitian, validitas metodologis, kepentingan klinis, hasil, dan aplikabilitasnya terhadap masalah klinis yang dihadapi. Selain itu, dilakukan juga penentuan derajat kekuatan bukti atau *Level of Evidence (LoE)* untuk setiap studi. Ringkasan hasil telaah disajikan pada Tabel 2, Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh studi yang diinklusi memiliki tingkat evidensi yang relatif tinggi, yaitu empat SR/MA dengan LoE 1a dan RCT dengan LoE 1b. Meskipun demikian, tidak seluruh RCT dalam tiap SR/MA sesuai dengan pernyataan klinis EBCR, sehingga hanya sebagian studi primer yang dianalisis lebih lanjut berdasarkan PICO EBCR ini. Jumlah RCT yang sesuai dengan PICO bervariasi antarstudi, mulai dari satu hingga tiga RCT. Derajat keparahan AD tidak selalu seluruhnya dilaporkan secara jelas dan hanya tiga studi yang secara jelas menyebutkan derajat ringan sampai sedang. Variasi titik akupunktur antarstudi cukup luas.

Tabel 2. Karakteristik Penelitian

Penulis, Tipe Studi, Tahun	Jumlah Total RCT dalam Studi*	Studi RCT yang Memenuhi Kriteria PICO pada EBCR Ini [#]	Jumlah Sampel Intervensi/ Kontrol	Derajat Penyakit Alzheimer	Variasi Titik Akupunktur yang Digunakan	LoE
Guo et al ⁶ , SR/MA	18 RCT	3 RCT: studi He ⁷ , Lin Hong ⁸ , dan Li Qiongchao ⁹	He ⁷ : 30/30 Lin Hong ⁸ : 20/20 Li Qiongchao ⁹ : 30/30	Tidak disebutkan	GV 20, GV 14, GV9, GV4, BL 11, BL 13, BL 15, BL 18, BL 20, BL 23, CV 12, CV 4, ST 36, ST 39, ST 25	1a
Yu et al ¹⁰ , SR/MA	5 RCT	2 RCT: studi Chen ¹¹ dan Li Qiongchao ⁹	Chen ¹¹ : 48/48 Li Qiongchao ⁹ : 30/30	Semua derajat	GV 14, GV 20, GV 26, PC6, SP6, GB39, ST40, KI3, BL11, BL13, BL15, BL 18, BL 20, BL 23, CV 4, CV 12, ST 25, ST 36, ST 39	1a
Pang et al ¹² , RCT	1 RCT	1 RCT	30/30	Ringan-sedang	GV16, GV 20, GV 24	1b
Wang et al ¹³ , SR/MA	30 RCT	3 RCT: studi Yin ¹⁴ , Lin ⁸ , dan Chen ¹¹	Yin ¹⁴ : 30/30 Lin ⁸ : 30/30/30 Chen ¹¹ : 48/48	Yin: - Lin: ringan-sedang Chen: -	GV20, GV 26, ST36, KI 3, BL 23, EX HN1, ST40, LR3, SP 6, SP10, GB 20, HT7, PC 6, CV 6, GB 39	1a
Zhou et al ¹⁵ , SR/MA	10 RCT	1 RCT pada subgrup akupunktur + donepezil vs donepezil yaitu studi Jin ¹⁶	Jin ¹⁶ : 26/26	Tidak disebutkan	GV20, ST36, SP10, EX1, KI3, GV14, CV17, CV12, CV6, TE5, GB39, PC6, BL23, GV29, SP6, KI4.	1a

Catatan: SR/MA = *systematic review/meta-analysis*; RCT = *randomized controlled trial*; LoE = *level of evidence*; EBCR = *evidence-based case report*. *Jumlah total RCT dalam studi menunjukkan seluruh uji acak yang termasuk dalam telaah tersebut; [#]Studi RCT yang sesuai dengan PICO EBCR ini menunjukkan hanya studi primer yang memenuhi fokus EBCR, yaitu perbandingan akupunktur manual + donepezil *versus* donepezil saja.

Tabel 3 menunjukkan bahwa validitas metodologis studi yang diinklusi berada pada kategori memadai hingga baik. Kriteria eligibilitas, strategi pencarian, dan seleksi studi umumnya dilaporkan dengan jelas, namun masih terdapat keterbatasan pada randomisasi, blinding,

allocation concealment, dan heterogenitas beberapa analisis. Interpretasi hasil tetap perlu dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan Risiko bias dan variasi antar studi.

Tabel 3. Hasil Telaah Kritis Berdasarkan Validitas

Penulis & Studi	Validitas
Guo et al ⁶ , SR/MA	Validitas metodologis memadai. - Kriteria eligibilitas berbasis PICO, strategi pencarian literatur dan seleksi studi dilaporkan dengan jelas dan sistematis - Penilaian risiko bias dengan alat yang direkomendasikan Cochrane - Tidak seluruh studi berkualitas tinggi (sebagian melaporkan randomisasi, tetapi rincian metode tidak selalu lengkap, <i>allocation concealment</i> tidak dilaporkan; blinding terbatas) - Penyajian hasil dalam bentuk tabel, <i>forest plot</i>, dan narasi deskriptif - Heterogenitas tinggi pada hasil analisis ($I^2 = 84\%$; $p < 0,00001$), yang menunjukkan variasi substansial antar studi.
Yu et al ¹⁰ , SR/MA	Validitas cukup baik. - Kriteria inklusi-eksklusi, strategi pencarian, dan alur seleksi dilaporkan dengan jelas - Risiko bias dinilai dengan <i>Cochrane risk of bias tool</i> oleh dua penelaah independen - Tidak semua studi berkualitas tinggi (randomisasi memadai, namun <i>allocation concealment</i> dan <i>blinding</i> pada sebagian besar studi masih belum dijelaskan secara memadai) - Hasil disajikan dalam tabel, <i>forest plot</i>, dan narasi sistematis - Heterogenitas awal tinggi ($I^2 = 84\%$; $p < 0,0001$), namun menurun setelah analisis ulang ($I^2 = 23\%$, $P = 0,27$), sehingga hanya studi Chen¹¹ yang memenuhi kriteria PICO pada EBCR ini. - Bias publikasi tidak dievaluasi karena hanya lima studi yang diinklusi dalam meta-analisis.
Pang et al ¹² , RCT	Validitas cukup baik. - Proses alokasi acak dijelaskan - Proses <i>blinding</i> dan <i>lost to follow-up</i> tidak dijabarkan secara eksplisit, sehingga masih terdapat potensi risiko bias pada aspek tersebut - Karakteristik dasar kedua kelompok dinyatakan setara - Intervensi tambahan pada kedua kelompok seragam
Wang et al ¹³ , SR/MA	Validitas cukup baik. - Kriteria eligibilitas berbasis PICO, strategi pencarian, jumlah studi yang diinklusi, dan alur seleksi dijelaskan secara sistematis - Risiko bias dinilai secara independen oleh dua penelaah menggunakan kriteria <i>Cochrane Handbook</i> - Tidak semua studi berkualitas tinggi (sebagian besar studi melaporkan metode randomisasi yang memadai, namun >90% studi tidak melaporkan <i>allocation concealment</i> dan <i>blinding</i> secara rinci) - Hasil disajikan dalam tabel, <i>forest plot</i>, dan narasi - Heterogenitas analisis MMSE tinggi ($I^2 = 88\%$; $p < 0,01$), yang menunjukkan variasi substansial antar studi. <i>Attrition bias</i>, <i>reporting bias</i>, dan bias lainnya rendah.
Zhou et al ¹⁵ , SR/MA	Validitas studi memadai. - Kriteria inklusi-eksklusi berbasis PICO, strategi pencarian, kata kunci, dan alur seleksi dilaporkan dengan jelas - Risiko bias dinilai berdasarkan domain dalam <i>Cochrane Handbook</i> - Tidak seluruh studi memiliki kualitas tinggi (seluruh RCT menyebut randomisasi, hanya sebagian kecil yang melaporkan <i>allocation concealment</i> secara memadai; <i>blinding</i> terhadap akupunktur dan peserta tidak dilakukan; informasi mengenai <i>drop-out</i> dan penanganan <i>missing data</i> pada beberapa studi masih terbatas) - Hasil disajikan dalam tabel, <i>forest plot</i>, dan narasi - Heterogenitas antar studi rendah ($I^2 = 11\%$, $p = 0,32$)

Tabel 4. Hasil Telaah Kritis Berdasarkan *Importance* dan Aplikabilitas

Penulis & Studi	Importance	Aplikabilitas
Guo et al ⁶ , SR/MA	2 dari 3 RCT yang terinklusi menunjukkan bahwa kombinasi akupunktur manual + donepezil lebih baik dibandingkan donepezil saja dalam meningkatkan skor MMSE yang signifikan secara statistik maupun klinis [Studi He⁷: <i>Mean Difference (MD)</i> = 2,03 (95% CI: 0,08–3,98) dan <i>effect size</i> (Cohen's d) = 0,53 (efek klinis sedang); studi Lin⁸: MD = 2,7 (95% CI: 0,24–5,16) dan <i>effect size</i> = 0,56 (efek klinis sedang)]; studi Li Qiongchao⁹ tidak menunjukkan perbedaan bermakna. - Secara klinis, hasil ini menunjukkan adanya potensi manfaat tambahan yang moderat terhadap fungsi kognitif, meskipun belum konsisten pada semua studi.	Populasi pasien pada studi serupa dengan populasi pasien di praktik klinis saat ini. Kombinasi terapi akupunktur manual dan donepezil dapat diakses dan diimplementasikan di fasilitas kesehatan di Indonesia.
Yu et al ¹⁰ , SR/MA	- Setelah direanalisa, hasil meta-analisis menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan di antara kedua grup, dimana hanya studi Chen¹¹ yang terinklusi. Hasil menunjukkan bahwa kombinasi akupunktur manual dan donepezil menunjukkan peningkatan skor MMSE yang lebih tinggi dibandingkan dengan donepezil saja, dengan MD 3,75 (95% CI: 2,09–5,41), P<0.00001, <i>effect size</i> (Cohen's d) = 0,911 (efek klinis besar). Hasil studi signifikan secara statistik dan memiliki klinis yang berarti, dengan bukti terutama mendukung pasien Alzheimer derajat ringan–sedang. - Secara klinis, hasil ini mengindikasikan manfaat tambahan yang bermakna terhadap fungsi kognitif, tetapi interpretasinya tetap perlu hati-hati karena hanya didukung oleh satu studi yang sesuai dengan PICO.	Karakteristik populasi dalam studi cukup serupa dengan pasien AD di praktik klinis, terutama derajat ringan-sedang. Kombinasi terapi juga relatif mudah diakses dan secara umum dapat diterapkan pada layanan kesehatan di Indonesia
Pang et al ¹² , RCT	- Peningkatan skor MMSE lebih besar pada kelompok AD derajat ringan-sedang yang mendapatkan kombinasi akupunktur manual + donepezil dibandingkan donepezil saja, dengan MD 5,89 (p < 0,05) dan <i>effect size</i> 2,72(efek klinis besar). - Secara klinis, hasil ini mengarah pada manfaat tambahan yang bermakna dan berpotensi relevan secara fungsional bagi pasien AD ringan-sedang, walaupun tetap perlu dikonfirmasi oleh studi yang lebih besar.	Populasi pasien pada studi cukup serupa dengan pasien Alzheimer derajat ringan-sedang di praktik klinis, intervensi mudah diakses, dan manfaat terapi yang besar, sehingga berpotensi diterapkan di Indonesia.
Wang et al ¹³ , SR/MA	- Hasil menunjukkan adanya variasi berdasarkan durasi intervensi. Pada <i>short-term treatment</i>, studi Yin¹⁴ dan studi Lin⁸ tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kombinasi dan kontrol. Namun, pada <i>long-term treatment</i>, hanya studi Chen¹¹ dan studi Lin⁸ yang menunjukkan perbaikan MMSE yang lebih baik pada kelompok kombinasi. - Studi Chen¹¹: MD 3,94 (95% CI: 2.43 - 5.45) dan <i>effect size</i> (Cohen's d): 1.05 (efek klinis besar) - Studi Lin⁸: MD 8,6 (95% CI:6,09 – 11,11), <i>effect size</i> (Cohen's d):1,74 (efek klinis besar) - Secara klinis, temuan ini menunjukkan bahwa manfaat kombinasi terapi mungkin lebih nyata pada intervensi jangka panjang, terutama dalam memperbaiki fungsi kognitif pasien Alzheimer derajat ringan–sedang.	Karakteristik populasi yang cukup serupa dengan populasi pasien AD di praktik klinis, terutama pada derajat ringan-sedang. Kombinasi akupunktur manual dan donepezil relatif dapat diakses dan diaplikasikan dalam sistem pelayanan di Indonesia
Zhou et al ¹⁵ , SR/MA	- Pada subgrup akupunktur dan donepezil <i>versus</i> donepezil, hasil meta-analisis menunjukkan grup kombinasi lebih baik dalam memperbaiki fungsi kognitif (skor MMSE) yang signifikan secara statistik. Namun, hanya studi Jin¹⁶ yang menggunakan modalitas akupunktur manual dengan MD 2,26 (95% CI: 1,35 – 3,17) dan <i>effect size</i> sebesar 1,35 (efek klinis besar). - Secara klinis, hasil ini mendukung adanya tambahan manfaat yang bermakna terhadap fungsi kognitif, meskipun dasar buktinya masih terbatas pada satu studi yang benar-benar sesuai.	Karakteristik populasi dalam studi serupa dengan praktik klinis yang ada. Kombinasi terapi relatif dapat diakses, sehingga berpotensi diterapkan dalam fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia.

Tabel 4 menunjukkan bahwa kombinasi akupunktur manual dan donepezil memberikan tambahan manfaat terhadap perbaikan fungsi kognitif dibandingkan donepezil saja, dengan besar efek yang bervariasi dari sedang hingga sangat besar. Pada beberapa studi, manfaat tersebut tampak bermakna secara statistik sekaligus relevan secara klinis, terutama pada pasien AD derajat ringan hingga sedang. Selain itu, dari sisi aplikabilitas, karakteristik populasi pada sebagian besar studi dinilai cukup serupa dengan pasien dalam praktik klinis sehari-hari, dan intervensi kombinasi ini relatif dapat diakses serta berpotensi diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia. Namun, penerapan kombinasi ini pada pasien AD derajat berat masih memerlukan kehati-hatian, dikarenakan bukti yang tersedia terutama berasal dari pasien AD derajat ringan hingga sedang.

Diskusi

Alzheimer's disease (AD) merupakan penyakit degeneratif otak yang kronis, ditandai oleh penurunan fungsi kognitif progresif, terutama pada memori, fungsi eksekutif, dan kemampuan pengambilan keputusan. Penyakit ini merupakan bentuk paling umum dari demensia degeneratif dan menimbulkan permasalahan kesehatan yang cukup serius terutama pada orang tua. Perubahan patologis utama yang menjadi ciri khas penyakit Alzheimer meliputi akumulasi protein amyloid-beta ($A\beta$), fosforilasi abnormal protein tau, dan pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs) di dalam otak.¹⁷

Hingga saat ini, terapi farmakologis untuk AD masih terbatas pada inhibitor kolinesterase, seperti donepezil, rivastigmin, dan galantamin, serta antagonis reseptor NMDA, seperti memantin. Meskipun agen-agen ini dapat memperlambat progresi gejala, namun efek terapinya masih terbatas. Oleh karena itu, pendekatan terapi adjuvan aman, rasional, dan berbasis bukti masih diperlukan untuk mengatasi gejala Alzheimer, khususnya pada pasien AD derajat ringan hingga sedang.¹⁷

Akupunktur merupakan salah satu bentuk terapi adjuvan yang telah diakui dan digunakan secara luas dalam manajemen berbagai

gangguan neurologis, termasuk penyakit Alzheimer.^{17,18} Akupunktur manual relatif lebih ekonomis dan mudah diterapkan dalam praktik klinis sehari-hari.

Dalam EBCR ini, intervensi yang menjadi fokus adalah kombinasi akupunktur manual dan donepezil. Fokus ini penting untuk ditegaskan, karena tidak semua publikasi sebelumnya secara spesifik menilai kombinasi tersebut pada populasi yang sesuai dengan pertanyaan klinis EBCR. Berdasarkan telaah kritis terhadap lima studi, secara umum kombinasi akupunktur manual dan donepezil menunjukkan kecenderungan memberikan perbaikan fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan donepezil saja, terutama pada pasien AD derajat ringan hingga sedang.

Dua penelitian melaporkan bahwa akupunktur dapat memodulasi beberapa jalur patofisiologi utama pada AD yang paling relevan terhadap luaran kognitif. Pertama, akupunktur berperan dalam menurunkan akumulasi beta-amiloid ($A\beta$) di otak, yang merupakan faktor utama dalam patogenesis Alzheimer, dengan menstimulasi titik-titik seperti GV20, GV6, GV24, GV26, dan GV29. Penurunan $A\beta$ tersebut dikaitkan dengan peningkatan aktivitas enzim degradasi amyloid dan peningkatan *clearance* melalui jalur imunologis dan metabolik.^{17,18}

Kedua, akupunktur juga menunjukkan efek dalam menurunkan fosforilasi tau serta meningkatkan pembersihan *neurofibrillary tangles*, melalui stimulasi titik GV20, GV14, BL23, ST36, SP6, dan LR3, yang berimplikasi pada penurunan toksisitas neuron dan perbaikan fungsi sinaptik, serta perbaikan neuroinflamasi.^{17,18}

Ketiga, akupunktur berpotensi menekan proses neuroinflamasi, yang berkontribusi terhadap kerusakan neuronal, melalui penurunan ekspresi *NLRP3 inflammasome*, IL-1 β , dan TNF- α —yang berperan sebagai “pemberat pembakaran” proses degeneratif akibat $A\beta$ dan protein tau. Titik-titik yang digunakan antara lain GV20, GV26, BL23, dan EX-HN3.^{17,18}

Keempat, akupunktur juga terbukti meningkatkan plastisitas sinaps yang berhubungan dengan memori melalui peningkatan ekspresi neurotransmitter GluR1, GluR2, dan protein GAP-43 yang berperan dalam

modulasi *long-term potentiation (LTP)*, menggunakan titik GV20, GV26, dan KI1.^{17,18}

Mekanisme lain, seperti modulasi apoptosis, fungsi mitokondria, dan stabilitas *blood-brain barrier*, kemungkinan juga berkontribusi, tetapi dalam konteks EBCR ini perannya lebih bersifat pendukung.¹⁷ Secara keseluruhan, mekanisme biologis tersebut konsisten dengan *outcome* klinis yang dinilai dalam studi-studi yang ditelaah, yaitu perbaikan skor MMSE.

Berdasarkan hasil telaah literatur, diperoleh lima artikel yang relevan untuk dianalisis, yang terdiri dari empat SR/MA dengan tingkat evidensi 1a dan satu RCT dengan tingkat evidensi 1b. Dari lima studi tersebut, hanya tiga studi yang secara eksplisit melaporkan derajat keparahan AD pada populasi subjeknya. Hal ini menyebabkan keterbatasan dalam interpretasi hasil dan menyulitkan generalisasi temuan terhadap populasi dengan tingkat keparahan yang lebih berat atau berbeda.

Pertama, studi SR/MA oleh Guo et al⁶ menunjukkan bahwa dua dari tiga RCT yang terinklusi (studi He⁷ dan Lin⁸) melaporkan peningkatan skor MMSE yang bermakna secara statistik dan klinis pada kelompok kombinasi akupunktur manual dan donepezil dibandingkan donepezil saja. Besar efek pada dua studi tersebut tergolong sedang [Studi He⁷: MD = 2,03 (95%CI: 0,08–3,98) dan *effect size* = 0,53; studi Lin⁸: MD = 2,7 (95%CI: 0,24–5,16) dan *effect size* = 0,56]. Namun, interpretasi hasil tetap perlu hati-hati karena ukuran sampel kecil, kualitas metodologis tidak seragam, dan terdapat kemungkinan bias publikasi.⁶

Kedua, Yu et al¹⁰ dalam SR/MA-nya juga memperkuat temuan tersebut. Setelah dilakukan analisis ulang dan mengeksklusi studi yang tidak sesuai dengan populasi target EBCR ini, hanya satu RCT yang benar-benar sesuai, yaitu studi Chen¹¹. Studi tersebut menunjukkan kombinasi akupunktur manual dan donepezil lebih baik dalam memperbaiki skor MMSE dibandingkan donepezil saja, yang signifikan secara statistik dan klinis [MD 3,75 (95%CI: 2,09–5,41), $p < 0,0001$] dengan efek klinis besar [*effect size* (Cohen's d) = 0,911]. Meski demikian, kekuatan kesimpulan pada studi ini terbatas karena hanya

didukung oleh satu RCT dengan ukuran sampel yang kecil dan variasi protokol akupunktur.¹⁰

Ketiga, temuan studi RCT oleh Pang¹² menunjukkan efek paling besar terhadap peningkatan fungsi kognitif (skor MMSE) pada kelompok kombinasi (akupunktur manual dan donepezil) pada pasien Alzheimer derajat ringan-sedang (MD 5,89; p value < 0,05, *effect size* sebesar 2,72). Temuan ini memperkuat manfaat tambahan akupunktur manual terhadap donepezil. Namun, interpretasi hasil perlu dilakukan dengan hati-hati mengingat keterbatasan studi seperti ukuran sampel kecil, desain *single-center*, serta ketidakjelasan terkait prosedur *blinding* pada pasien maupun klinisi.¹²

Keempat, SR/MA Wang et al¹³ memberikan kontribusi penting dalam mengevaluasi efektivitas kombinasi akupunktur manual dan donepezil terhadap fungsi kognitif pasien Alzheimer derajat ringan hingga sedang. Dalam analisis tersebut, pada kelompok perlakuan jangka pendek (*short-term treatment*), tidak terdapat studi yang menunjukkan peningkatan skor MMSE yang bermakna secara statistik. Namun, pada kelompok perlakuan jangka menengah (*medium-term treatment*), studi Lin⁸ dan Chen¹¹ menunjukkan peningkatan skor MMSE yang lebih baik dan bermakna secara statistik pada kombinasi terapi akupunktur manual dan donepezil dibandingkan donepezil saja dengan efek klinis besar [Studi Lin⁸: MD= 8,6 (95%CI: 6,09–11,11) dan *effect size* (Cohen's d)= 1,74; studi Chen¹¹: MD= 3,94 (95%CI: 2,43–5,45) dan *effect size* (Cohen's d)= 1,05].⁹ Temuan ini menunjukkan bahwa manfaat klinis kombinasi terapi mungkin memerlukan durasi intervensi yang cukup dan evaluasi respons terapi sebaiknya tidak dilakukan terlalu dini. Hasil studi ini konsisten dengan laporan dalam meta-analisis Yu et al¹⁰, meskipun terdapat sedikit variasi nilai. Konsistensi antarstudi ini mendukung validitas eksternal terapi kombinatorial dan mengurangi potensi bias antar studi.¹³

Kelima, studi Jin¹⁶, satu-satunya RCT yang sesuai kriteria PICO dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Zhou et al¹⁵, memberikan bukti tambahan bahwa kombinasi akupunktur manual dan donepezil berpotensi meningkatkan

fungsi kognitif pada pasien Alzheimer ringan hingga sedang. Hasil tersebut menunjukkan peningkatan signifikan secara statistik dan klinis pada skor MMSE (MD = 2,26; 95%CI: 1,35–3,17) dengan *effect size* yang tergolong besar (Cohen's $d = 1,35$). Selain itu, nilai heterogenitas yang rendah ($I^2 = 11\%$) dalam meta-analisis subgroup dalam studi Zhou¹⁵ menunjukkan konsistensi antar temuan dan mendukung validitas eksternal dari intervensi kombinatorial ini. Namun, tidak disebutkan derajat penyakit, keterbatasan metodologis seperti ukuran sampel kecil, pelaporan efek samping yang minim, durasi tindak lanjut singkat, serta angka putus studi tinggi, menurunkan kekuatan generalisasi temuan. Dengan demikian, meskipun hasilnya menjanjikan, interpretasi hasil tetap perlu mempertimbangkan potensi bias yang masih mungkin terjadi.¹⁵

Berdasarkan keseluruhan bukti yang ditelaah, kombinasi akupunktur manual dan donepezil berpotensi memberikan manfaat tambahan dalam memperbaiki fungsi kognitif dibandingkan donepezil saja, khususnya pada pasien AD derajat ringan hingga sedang. Dalam praktik klinis, intervensi ini dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari pendekatan multimodal, terutama ketika tujuan terapi adalah mengoptimalkan fungsi kognitif dengan tetap mempertimbangkan keamanan, preferensi pasien, ketersediaan layanan, dan mutu bukti yang masih terbatas.

Meskipun arah hasil antarstudi cenderung konsisten, interpretasi temuan ini tetap perlu dilakukan secara hati-hati, mengingat sebagian besar bukti berasal dari studi dengan kualitas metodologis moderat, ukuran sampel kecil, dan populasi yang belum sepenuhnya beragam. Selain itu, sebagian besar studi berasal dari satu negara atau region, protokol akupunktur yang tidak sepenuhnya seragam, dan tidak semua penelitian melaporkan derajat keparahan AD secara jelas, sehingga generalisasi hasil terutama pada AD derajat berat belum dapat dilakukan dengan baik.

Dengan demikian, bukti yang tersedia saat ini terutama mendukung penggunaan kombinasi terapi pada pasien AD derajat ringan hingga

sedang, sedangkan penerapannya pada pasien dengan AD derajat berat masih belum dapat dilakukan secara memadai. Penelitian lanjutan dengan desain yang lebih ketat, ukuran sampel yang lebih besar, protokol intervensi yang lebih terstandar, serta pelaporan yang lebih transparan masih diperlukan untuk memperkuat dasar bukti klinis.

Kesimpulan

Berdasarkan telaah kritis terhadap lima studi yang dianalisis, kombinasi terapi akupunktur manual dan donepezil menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal donepezil dalam meningkatkan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer derajat ringan hingga sedang.

Meskipun terdapat ketidakkonsistenan hasil antar studi yang disebabkan oleh ukuran sampel kecil, variasi metodologi, dan teknik akupunktur yang berbeda; temuan ini tetap memiliki relevansi klinis, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan tambahan dalam praktik kedokteran yang ditunjang oleh tenaga terlatih.

Ucapan Terima Kasih

Tidak ada ucapan terima kasih.

Kontribusi Penulis

Clarissa Oktavia berkontribusi dalam penyusunan konsep dan desain penelitian. Clarissa Oktavia dan Asti Meidianti berperan dalam pengumpulan data, analisis dan interpretasi data, serta penyusunan naskah. Adiningsih Srilestari berkontribusi dalam revisi kritis terhadap substansi ilmiah naskah dan persetujuan versi akhir yang akan diterbitkan. Seluruh penulis telah membaca, menelaah, dan menyetujui naskah akhir.

Pendanaan

Penelitian tidak menerima dukungan finansial.

Ketersediaan Data dan Materi

Ketersediaan data asli dapat diminta dari penulis korespondensi.

Persetujuan Publikasi

Tidak diperlukan.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Deklarasi Penggunaan Kecerdasan Buatan

Dalam penyusunan manuskrip ini, penulis menggunakan Consensus untuk membantu penelusuran literatur yang relevan, khususnya pada bagian pendahuluan dan diskusi, serta menggunakan ChatGPT

untuk membantu penyuntingan bahasa agar naskah lebih ringkas dan terstruktur. Seluruh isi manuskrip tetap diperiksa, diverifikasi, dan disetujui oleh penulis. Dengan demikian, seluruh tanggung jawab atas isi, akurasi, dan integritas ilmiah manuskrip ini sepenuhnya berada pada penulis.

Daftar Pustaka

1. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms, diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med*. 2024;11:1474043. doi: 10.3389/fmed.2024.1474043
2. Jaqua EE, Tran MLN, Hanna M. Alzheimer disease: treatment of cognitive and functional symptoms. *Am Fam Physician*. 2024;110:281-93.
3. Li H, Xiang Q, Ren R, Wang G. Acupuncture as a complementary therapy for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2024;101:S503-20. doi: 10.3233/JAD-231250
4. Huang J, Shen M, Qin X, Wu M, Liang S, Huang Y. Acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:574023. doi: 10.3389/fnagi.2020.574023
5. Arfina A. Pengaruh edukasi terhadap pengetahuan masyarakat tentang deteksi dini Alzheimer di Kelurahan Labuh Baru Pekanbaru. *Health Care*. 2021;10:256-61. doi: 10.36763/healthcare.v10i2.170
6. Guo R, Shen X, Ealing J, Zhou J, Lu J, Ning Y. Efficacy and safety of acupuncture for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Dement*. 2024;3:1380221. doi: 10.3389/frdem.2024.1380221
7. He X. Clinical study on the improvement of cognitive function in patients with Alzheimer's disease with kidney deficiency and reduced pulp by warm acupuncture [dissertation]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 2018
8. Lin H. A clinical study on the treatment of Alzheimer's disease with four kinds of head acupuncture therapy [dissertation]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine; 2016.
9. Li QC. Clinical study on treating Alzheimer's disease by acupuncture from Qi Street and Four Seas Theory [dissertation]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming; 2014.
10. Yu S, Liu H, Xu L, Zhang Y, Ma Y, Zheng H, et al. The effectiveness and safety of chemical drugs combined with acupuncture for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Electrother Res*. 2022;47:129-41. doi: 10.3727/036012921X16321477053881
11. Chen DR, Zheng YX, Chen MZ. Therapeutic effects of acupuncture on senile dementia and its influence on cytokine and blood lipid metabolism. *World Chinese Medicine*. 2018;13:719-726. doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.044
12. Pang J, Yin H, Sun Z, Xia K. Clinical study of acupuncture combined with medication for the elderly with Alzheimer disease. *J Acupunct Tuina Sci*. 2022;20:464-9. doi: 10.1007/s11726-022-1346-0
13. Wang YY, Yu SF, Xue HY, Li Y, Zhao C, Jin YH. Effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:98. doi: 10.3389/fnagi.2020.00098
14. Yin HK, Shen XQ, Fu JM, Ren Y, Li L, Shi M. The curative effect observation of scalp acupuncture combined with donepezil hydrochloride in the treatment of alzheimer's disease. *Chin J Tradit Med Sci Technol*. 2013;20:185-187. doi: 10.3969/j.issn.1005-7072.2013.02.060
15. Zhou J, Peng W, Xu M, Li W, Liu Z. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e933. doi: 10.1097/MD.0000000000000933
16. Jin XC. Clinical observation on effect of acupuncture combined with donepezil hydrochloride tablets for Alzheimer's disease. *Chin Med Modern Distance Edu China*. 2014;12:57-58.
17. Yin W, Lv G, Li C, Sun J. Acupuncture therapy for Alzheimer's disease: the effectiveness and potential mechanisms. *Anat Rec*. 2021;304:2397-411. doi: 10.1002/ar.24780
18. Ding N, Jiang J, Xu A, Tang Y, Li Z. Manual acupuncture regulates behavior and cerebral blood flow in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019;13:37. doi: 10.3389/fnins.2019.00037