



## Pengaruh Pemberian Kafein terhadap Luaran Klinis Penyakit Parkinson Skor UPDRS

### Effect of Caffeine Administration on UPDRS Clinical Outcome Scores in Parkinson's Disease

Daniel N. Adinata,<sup>1</sup> Sekplin A. S. Sekeon,<sup>2</sup> Finny Warouw<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: [danielnumforianadinata.e@gmail.com](mailto:danielnumforianadinata.e@gmail.com)

Received: January 16, 2026; Accepted: March 4, 2026; Published online: March 10, 2026

**Abstract:** Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder worldwide and still lacks of a disease-modifying therapy. Caffeine, an A<sub>2A</sub>R antagonist, may provide neuroprotection and modulate the dopaminergic system, potentially improving both motor and non-motor symptoms of this disease. This study aimed to evaluate the association of caffeine administration with Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score changes in patients with Parkinson's disease through a meta-analysis of clinical trials. This meta-analysis showed that caffeine was associated with a statistically significant reduction in UPDRS III scores at enam weeks with moderate certainty, statistically insignificant reductions on UPDRS I, II, III (beyond six weeks), and IV<sub>Fluctuations</sub> with moderate certainty, and statistically insignificant increases in UPDRS IV<sub>Dyskinesia</sub> with low certainty. All UPDRS subscale changes might not be clinically meaningful. In conclusion, caffeine likely reduces UPDRS I, II, III, and IV<sub>Fluctuation</sub> scores and may increase UPDRS IV<sub>Dyskinesia</sub>, but may not be clinically meaningful. Nonetheless, caffeine remains a potential adjuvant candidate warranting further trials incorporating drug holidays to prevent tolerance

**Keywords:** Parkinson's disease; caffeine; Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**Abstrak:** Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif kedua tersering di dunia dan masih belum memiliki terapi yang dapat memodifikasi progresifitasnya. Kafein, antagonis A<sub>2A</sub>R, diduga memiliki efek neuroprotektif dan modulasi sistem dopaminergik yang berpotensi memperbaiki gejala motorik maupun non-motorik penyakit ini. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan pemberian kafein terhadap perubahan skor *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) pada pasien penyakit Parkinson melalui meta-analisis uji klinis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian kafein secara statistik bermakna menurunkan skor UPDRS III durasi intervensi enam minggu dengan keyakinan sedang, tidak secara statistik bermakna menurunkan skor UPDRS I, II, III (selain durasi intervensi enam minggu), dan IV<sub>Fluktuasi</sub> dengan keyakinan sedang, serta tidak secara statistik bermakna meningkatkan skor UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub> dengan keyakinan rendah. Semua perubahan luaran subskala UPDRS mungkin tidak bermakna secara klinis. Simpulan penelitian ini ialah pemberian kafein kemungkinan besar menurunkan skor UPDRS I, II, III, dan IV bagian fluktuasi, serta mungkin meningkatkan skor UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub>, tetapi mungkin tidak bermakna secara klinis. Meskipun demikian, terdapat potensi kafein sebagai adjuvan yang masih memerlukan penelitian lanjutan dengan *drug holiday* untuk mencegah toleransi.

**Kata kunci:** penyakit Parkinson; kafein; *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

## PENDAHULUAN

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif kedua tersering setelah penyakit Alzheimer yang ditandai dengan tremor saat istirahat, kekakuan pada anggota gerak dan batang tubuh, gerakan yang melambat (bradikinesia), serta gangguan postur dan keseimbangan.<sup>1</sup> Menurut data *Global Burden of Disease Study* (GBD) untuk tahun 2021, sekitar 11,77 juta orang di dunia mengidap penyakit Parkinson dan menyebabkan kematian sekitar 388 ribu orang di dunia, dan diproyeksikan akan meningkat sekitar dua kali lipat dari tahun 2021 sampai 2050.<sup>2</sup>

Tatalaksana penyakit Parkinson saat ini bersifat simptomatik, karena belum ada terapi yang dapat memodifikasi progresivitas penyakit tersebut. Dalam tatalaksana penyakit Parkinson, kafein ditemukan mempunyai potensi sebagai terapi adjuvan. Sejumlah meta-analisis<sup>3,4</sup> dan uji klinis<sup>5-8</sup> melaporkan bahwa konsumsi kafein dapat menurunkan risiko kejadian Parkinson serta memberikan perbaikan sementara pada gejala motorik (misalnya skor UPDRS-III) walaupun hasil yang ada masih bervariasi dan bukti jangka panjang belum konklusif. Dengan demikian, kafein berpotensi dipertimbangkan sebagai bagian dari strategi multimodal tatalaksana Parkinson, tetapi penggunaannya masih memerlukan validasi lebih lanjut.<sup>9,10</sup>

Sebelumnya, terdapat suatu meta-analisis oleh Hong et al<sup>3</sup> yang menganalisis efektivitas kafein pada penyakit Parkinson dan melaporkan bahwa konsumsi kafein pada pasien dengan tahap awal penyakit Parkinson secara bermakna memperlambat perkembangan penyakit Parkinson. Studi tersebut hanya dilakukan secara observasional dengan luaran berbeda. Meta-analisis ini juga memasukan studi uji klinis yang diharapkan dapat memberikan bukti yang lebih kuat mengenai manfaat dan risiko kafein sebagai intervensi terapeutik pada penyakit Parkinson.<sup>11</sup>

Penilaian efektifitas kafein terhadap penyakit Parkinson dilakukan dengan *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) atau versi yang lebih baru *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS). Sejauh ini UPDRS merupakan instrumen penilaian yang luas digunakan secara internasional. Skala ini menilai perubahan gejala motorik maupun non-motorik pada penyakit Parkinson dan mempermudah perbandingan hasil antar studi.<sup>12,13</sup> Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penilaian hubungan pemberian kafein terhadap perubahan skor UPDRS pada pasien penyakit Parkinson melalui suatu meta-analisis uji klinis.

## METODE PENELITIAN

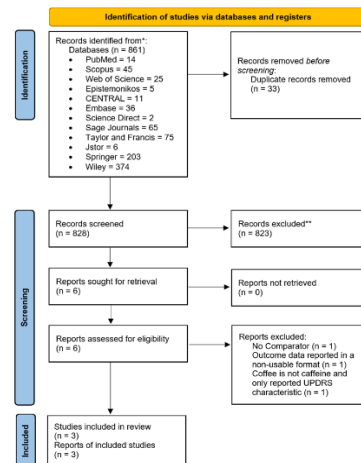
Jenis penelitian yang dilakukan ialah kuantitatif sekunder berupa meta-analisis dengan sifat eksplanatif yang menggunakan hasil data berasal dari uji klinis pada pasien Parkinson dengan intervensi kafein. Penelitian ini diregistrasi dalam *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) dengan nomor registrasi CRD420251121477. Metode penelitian secara lengkap dapat dilihat dalam register tersebut. Variabel penelitian ialah dosis kafein harian, durasi intervensi, dan skor UPDRS I-IV (Skor MDS-UPDRS diubah menjadi UPDRS melalui cara yang sesuai<sup>13</sup>).

## HASIL PENELITIAN

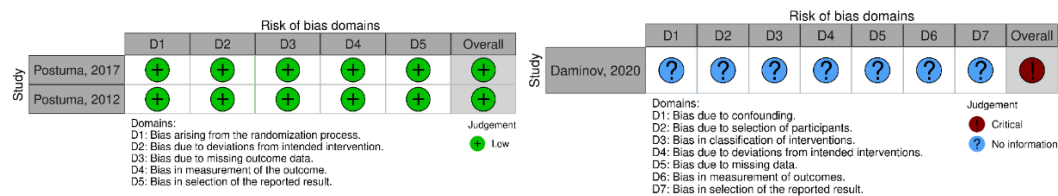
Gambar 1 memperlihatkan sebanyak 861 artikel berhasil diidentifikasi melalui pencarian pada basis data elektronik yang ditunjukkan pada diagram PRISMA.

Gambar 2 memperlihatkan penilaian risiko bias yang dilakukan terhadap studi *randomized controlled trial* (RCT) yang diikutsertakan<sup>7,8</sup> menggunakan instrumen RoB 2 (Risk of Bias 2.0) dan studi klinis yang ada<sup>14</sup> dengan ROBINS-I V2.

Tabel 1 memperlihatkan konversi skor MDS-UPDRS ke UPDRS yang dilakukan untuk menggabungkan data dengan skala pengukuran yang berbeda. Konversi skor yang telah didukung oleh literatur hanya untuk bagian II dan III dari skala MDS-UPDRS, sehingga hanya MDS-UPDRS II dan III yang dikonversi dalam meta-analisis ini,<sup>13</sup> MDS-UPDRS I, IV<sup>Diskinesia</sup>, dan IV<sup>Fluktuasi</sup> hanya dianalisis dengan ukuran efek *standardized mean difference* (SMD).



Gambar 1. Diagram PRISMA 2020 flow diagram hasil seleksi studi



Gambar 2. Hasil penilaian risiko bias dengan Traffic Light Plots RoB 2 dan ROBINS-I V2 Tool

Tabel 1. Hasil konversi data MD ke SMD

| Penulis dan Tahun Publikasi       | MD ± SE <sub>MD</sub> (95% CI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SMD ± SE <sub>SMD</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Postuma et al, 2017 <sup>7</sup>  | I = 0,15 ± 0,67 (-1,17 - 1,47)<br>II = -0,41 ± 0,56 (-1,52 - 0,70)<br>III <sub>3</sub> Bulan = -0,86 ± 1,18 (-3,20 - 1,47)<br>III <sub>6</sub> Bulan = -0,42 ± 1,38 (-3,14 - 2,31)<br>III <sub>12</sub> Bulan = -2,46 ± 1,88 (-6,20 - 1,28)<br>III <sub>18</sub> Bulan = -0,62 ± 2,89 (-6,45 - 5,22)<br>IV <sub>Diskinesia</sub> = 0,28 ± 0,14 (-1,52 - 0,70)<br>IV <sub>Fluktuasi</sub> = 0,01 ± 0,24 (-0,47 - 0,49) | I = 0,04 ± 0,18<br>II = -0,14 ± 0,18<br>III <sub>3</sub> Bulan = -0,14 ± 0,18<br>III <sub>6</sub> Bulan = -0,06 ± 0,18<br>III <sub>12</sub> Bulan = -0,28 ± 0,18<br>III <sub>18</sub> Bulan = -0,06 ± 0,18<br>IV <sub>Diskinesia</sub> = 0,39 ± 0,18<br>IV <sub>Fluktuasi</sub> = 0,01 ± 0,18 |
| Postuma et al, 2012 <sup>8</sup>  | I = -0,35 ± 0,41* (-1,15 - 0,44)<br>II = -0,67 ± 0,62* (-1,88 - 0,56)<br>III = -3,15 ± 1,19* (-5,5 - -0,83)<br>IV <sub>Diskinesia</sub> = 0,00 ± 0,18* (-0,35 - 0,35)<br>IV <sub>Fluktuasi</sub> = -0,41 ± 0,32* (-1,05 - 0,22)                                                                                                                                                                                       | I = -0,22 ± 0,25<br>II = -0,27 ± 0,25<br>III = -0,67 ± 0,26<br>IV <sub>Diskinesia</sub> = 0,00 ± 0,25<br>IV <sub>Fluktuasi</sub> = -0,32 ± 0,25                                                                                                                                               |
| Daminov et al, 2020 <sup>14</sup> | III = -2,65 ± 1,20* (-5,5 - -0,8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | III = -0,72 ± 0,34                                                                                                                                                                                                                                                                            |

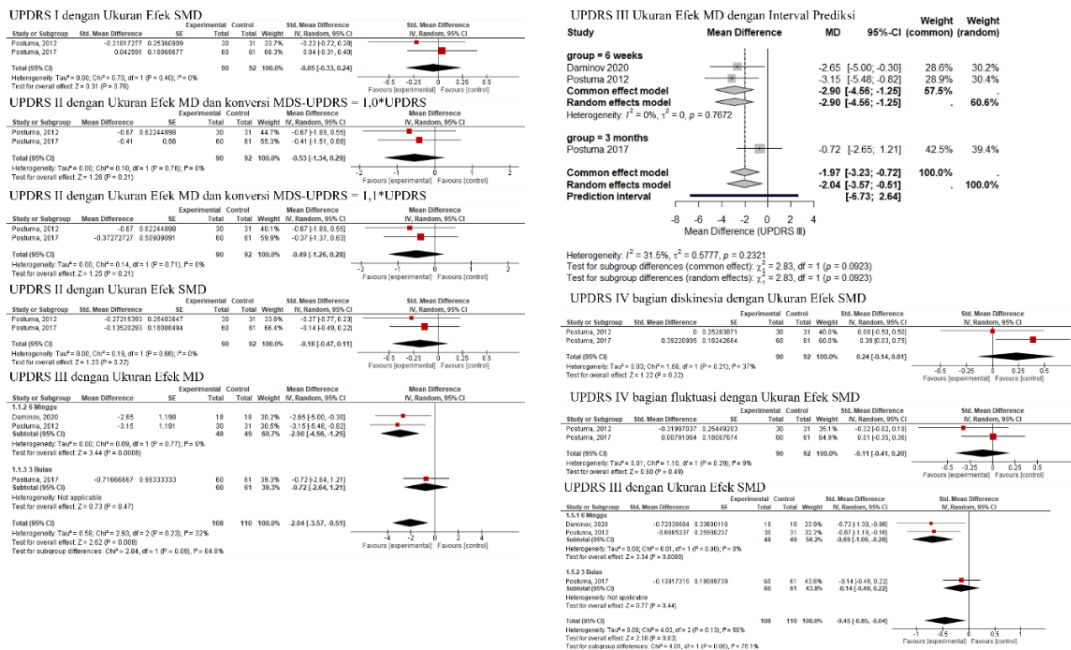
\*SE<sub>MD</sub> dihitung dari 95% CI

Tabel 2 memperlihatkan hasil konversi skor *mean difference* (MD) MD MDS-UPDRS menjadi MD UPDRS.

Tabel 2. Hasil konversi MD<sub>MDS-UPDRS</sub> ke MD<sub>UPDRS</sub>

| Penulis dan tahun publikasi      | MD <sub>MDS-UPDRS</sub> ± SE (95% CI)                                 | MD <sub>UPDRS</sub> ± SE                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Postuma et al, 2017 <sup>7</sup> | II = -0,41 ± 0,56 (-1,52 - 0,70)<br>III = -0,86 ± 1,18 (-3,20 - 1,47) | II <sub>A</sub> = -0,41 ± 0,56<br>II <sub>B</sub> = -0,37 ± 0,51<br>III = -0,72 ± 0,98 |

Gambar 3 memperlihatkan hasil meta-analisis terhadap lima luaran dari setiap bagian UPDRS dengan bagian IV dipisah menjadi fluktuasi dan diskinesia.



**Gambar 3.** Forest Plot hasil meta-analisis UPDRS I, II, III, IV Bagian Diskinesia, dan IV Bagian Fluktuasi

Estimasi MD dari SMD dilakukan untuk memeriksa konsistensi dari konversi MDS-UPDRS ke UPDRS dan penilaian *minimal clinically important difference* (MCID) untuk GRADE. Tabel 3 memperlihatkan hasil konversi.

**Tabel 3.** Hasil estimasi MD dari SMD

| Luaran             | Hasil SMD (95% CI)    | SD <sub>ref</sub> | MD <sub>Estimated</sub> (95% CI) |
|--------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------------|
| UPDRS I            | -0,05 (-0,33 - 0,24)  | 3,00              | -0,15 (-0,99 - 0,72)             |
| UPDRS II           | -0,18 (-0,47 - 0,11)  | 2,83              | -0,51 (-1,33 - 0,31)             |
| UPDRS III 6 Minggu | -0,69 (-1,09 - -0,28) | 4,29              | -2,96 (-4,68 - -1,20)            |

Penilaian tingkat kepastian terhadap hasil meta-analisis dilakukan menggunakan pendekatan GRADE untuk mengevaluasi kualitas bukti pada masing-masing luaran utama.<sup>15</sup> Data yang digunakan yaitu MD, SMD, dan MD<sub>Estimated from SMD</sub> dengan semua interpretasi hasil yang konsisten. Pada luaran UPDRS I dan II, bukti dinilai turun satu tingkat menjadi sedang karena faktor impresisi, CI melewati ambang efek nil tetapi tidak melewati ambang MCID sebesar 2,5 poin,<sup>16</sup> artinya dengan tingkat kepastian sedang kafein menurunkan skor UPDRS I dan II tetapi tidak bermakna secara klinis pada pasien penyakit Parkinson. Pada luaran UPDRS III, penilaian kepastian dilakukan dengan memisahkan durasi 6 minggu, 3 bulan, 6 bulan, 12 bulan, dan 18 bulan karena analisis sub kelompok menunjukkan bukti bahwa terdapat perbedaan yang mengkhawatirkan. Penilaian kepastian bukti pada durasi 6 minggu luaran UPDRS III dinilai turun satu tingkat menjadi sedang terutama karena satu studi<sup>14</sup> tidak dapat dinilai risiko bias sehingga dinilai risiko bias studi tersebut kritis. Artinya dengan kepastian sedang pada durasi 6 minggu, kafein menurunkan skor UPDRS III tetapi tidak bermakna secara klinis pada pasien penyakit Parkinson karena walaupun memenuhi ambang efek nil (secara statistik bermakna), tidak memenuhi ambang MCID sebesar 5 poin.<sup>17</sup> Penilaian kepastian bukti pada durasi 3, 6, 12, dan 18 bulan luaran UPDRS III dinilai turun satu tingkat menjadi sedang karena CI melewati ambang efek nil tetapi tidak melewati ambang MCID sebesar 5 poin,<sup>17</sup> artinya dengan tingkat kepastian sedang kafein menurunkan skor UPDRS III tetapi tidak bermakna secara klinis pada pasien penyakit Parkinson. Pada luaran UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub>, bukti dinilai turun dua tingkat menjadi rendah karena faktor impresisi, CI melewati ambang efek nil dan ambang MCID sebesar 0,5 pada CI dari SMD,<sup>11</sup> artinya kafein dengan tingkat kepastian rendah meningkatkan skor UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub>

tetapi tidak bermakna secara klinis pada pasien penyakit Parkinson. Pada luaran UPDRS IV<sub>Fluktuasi</sub>, bukti dinilai turun satu tingkat menjadi sedang karena faktor impresi, CI melewati ambang efek nil tetapi tidak melewati ambang MCID sebesar 0,5 pada CI dari SMD,<sup>11</sup> artinya dengan tingkat kepastian sedang kafein menurunkan skor UPDRS IV<sub>fluktuasi</sub> tetapi tidak bermakna secara klinis. Penulis tidak menemukan adanya faktor inkonsistensi, *indirect*, dan bias publikasi pada kelompok-kelompok yang dinilai.

## BAHASAN

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa penambahan kafein terhadap terapi standar pada pasien penyakit Parkinson menghasilkan penurunan skor UPDRS I, II, III pada durasi intervensi selain 6 minggu, dan IV<sub>Fluktuasi</sub> dengan tingkat kepastian sedang yang tidak bermakna secara statistik dan klinis. Skor UPDRS III durasi intervensi 6 minggu ditemukan turun bermakna secara statistik tetapi tidak secara klinis, sedangkan UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub> ditemukan memiliki arah efek yang meningkat dengan tingkat kepastian rendah tetapi tidak bermakna secara statistik dan klinis.

Hasil ini sejalan dengan studi RCT *multicenter* dari Indonesia terhadap pasien dengan penyakit Parkinson oleh Hamdan et al<sup>6</sup> yang melaporkan adanya perbaikan motorik dengan durasi intervensi tiga minggu, tetapi berbeda dengan studi tinjauan sistematik sebelumnya oleh Reyhanifard et al<sup>18</sup> yang tidak dapat menyimpulkan besar dan arah efek kafein. Hal ini mungkin karena keterbatasan studi yang tidak kuantitatif, inklusi studi yang berkualitas rendah dan heterogen, serta definisi intervensi yang lebih lebar. Hasil ini juga berbeda dengan studi kohort dari Italia oleh Moccia et al<sup>19</sup> yang berlangsung selama empat tahun dan tetap menemukan adanya asosiasi paparan kafein dengan penyakit Parkinson. Peningkatan yang didapatkan pada luaran UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub> juga berbeda dengan simpulan studi kohort *multicenter* dari Amerika Serikat dan Kanada oleh Wills et al<sup>20</sup> yang melaporkan konsumsi kopi lebih menurunkan risiko diskinesia. Studi RCT oleh Postuma et al<sup>7</sup> yang mendapatkan adanya perbedaan tersebut. Dikatakan pada peminum kopi sebelum mengembangkan penyakit Parkinson, patofisiologi penyakit Parkinson yang dikembangkan mungkin berbeda atau mungkin efek protektif hanya bekerja pada substansia nigra, sehingga tahap penyakit Parkinson lebih lanjut ketika gejala parkinsonisme mulai muncul dibanding populasi yang lebih tipikal. Hal ini memerlukan penelitian tambahan untuk mengonfirmasi dan mengetahui fisiologi dari peningkatan skor UPDRS IV diskinesia tersebut pada populasi dengan penyakit Parkinson.<sup>7</sup>

Efektivitas kafein ditemukan berkurang pada durasi intervensi yang lebih lama dan kemungkinan disebabkan oleh toleransi kronik pada kafein. Studi oleh Varani et al<sup>21</sup> menunjukkan terdapat peningkatan situs reseptor A<sub>2A</sub> sebagai salah satu bentuk adaptasi terhadap efek antagonisme A<sub>2A</sub> dari kafein yang dipengaruhi oleh dosis dan durasi pemberian kafein. Dengan demikian, walaupun kafein memiliki profil keamanan yang baik, secara praktis, penambahan kafein tampaknya tidak memberikan perbaikan yang berarti terhadap fungsi motorik dan non-motorik pasien jika dilihat dari tingkat keyakinan bukti. Bukti yang ada belum cukup untuk dijadikan dasar penerapan klinis.

Penelitian uji klinis selanjutnya direkomendasi untuk mempertimbangkan penerapan *drug holiday*<sup>22</sup> atau jeda konsumsi kafein secara intermiten untuk memulihkan sensitivitas terhadap kafein, serta menginvestigasi cara alternatif dalam mengatasi perkembangan toleransi terhadap kafein. Penelitian selanjutnya juga disarankan mempunyai durasi intervensi kafein yang cukup panjang untuk menginvestigasi pengaruh perubahan prosedur tersebut terhadap luaran klinis MDS-UPDRS penyakit Parkinson, serta tetap mengikuti standar internasional seperti panduan *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). Hal ini dilakukan untuk menilai apakah efektivitas kafein tetap dapat dipertahankan dalam durasi intervensi yang lebih panjang.

## SIMPULAN

Suplementasi kafein dengan tingkat kepastian sedang memberikan manfaat terhadap perbaikan gejala motorik (UPDRS II dan III) dan non-motorik (UPDRS I), maupun komplikasi

fluktuasi (UPDRS IV<sub>Fluktuasi</sub>) pada pasien penyakit Parkinson, terutama untuk skor UPDRS III, meskipun makna klinis belum jelas. Walaupun demikian kafein juga mempunyai potensi untuk meningkatkan komplikasi diskinesia (UPDRS IV<sub>Diskinesia</sub>). Efektivitas kafein untuk menurunkan skor UPDRS III ditemukan berkurang pada durasi intervensi kafein yang lebih panjang.

## Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 1347-. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3>
2. Ward ZJ, Goldie SJ. Global Burden of Disease Study 2021 estimates: implications for health policy and research. *Lancet*. 2024;403(10440):1958-9. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00812-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00812-2)
3. Hong CT, Chan L, Bai C-H. The effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1860. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061860>
4. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(2):430-9. Doi: <https://doi.org/10.1111/ggi.12123>
5. Altman RD, Lang AE, Postuma RB. Caffeine in Parkinson's disease: A pilot open-label, dose-escalation study. *Mov Disord*. 2011;26(13):2427-31. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.23873>
6. Hamdan M, Suharto AP, Nugraha P, Islamiyah WR. Motor improvement in Parkinson's disease patients receiving caffeine adjuvants: a double-blind randomized controlled trial in Indonesia. *Narra J*. 2024;4(2):e826. Doi: <https://doi.org/10.52225/narra.v4i2.826>
7. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD). *Neurology*. 2017;89(17):1795-803. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004568>
8. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(7):651-8. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318263570d>
9. Ren X, Chen J-F. Caffeine and Parkinson's disease: multiple benefits and emerging mechanisms. *Front Neurosci*. 2020;14:602697. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.602697>
10. Simon DK, Wu C, Tilley BC, Lohmann K, Klein C, Payami H, et al. Caffeine, creatine, GRIN2A and Parkinson's disease progression. *Neurol Sci*. 2017;375(15 April):355-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.032>
11. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2019(10):ED000142. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.ed000142>
12. Disease MDSTForStPs. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.10473>
13. Goetz CG, Stebbins GT, Tilley BC. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. *Mov Disord*. 2012;27(10):1239-42. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.25122>
14. Abstracts. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2020;7(S2). Doi: <https://doi.org/10.1002/mdc3.12923>
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
16. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, et al. Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society-sponsored unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord*. 2017;32(5):789-93. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26960>
17. Sánchez-Ferro Á, Matarazzo M, Martínez-Martín P, Martínez-Ávila JC, Gómez De La Cámara A, Giancardo L, et al. Minimal clinically important difference for UPDRS-III in daily practice. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5(4):448-50. Doi: <https://doi.org/10.1002/mdc3.12632>
18. Reyhanifard A, Sanaie S, Mirghafourvand M, Rahnemayan S, Fathalizadeh A, Mahmoodpoor A, et al. Does caffeine consumption affect the symptoms of Parkinson's disease? A Systematic review of clinical trials. *Arch Neurosci*. 2021;8(4):e115878. Doi: <https://doi.org/10.5812/ans.115878>
19. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;32(November):116-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.005>
20. Wills AMA, Eberly S, Tennis M, Lang AE, Messing S, Togasaki D, et al. Caffeine consumption and risk of

- dyskinesia in CALM-PD. *Mov Disord*. 2013;28(3):380-3. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.25319>
21. Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, et al. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A<sub>2A</sub> receptors. *Circulation*. 2000;102(3):285-9. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.3.285>
  22. Weiner WJ, Koller WC, Perlik S, Nausieda PA, Klawans HL. Drug holiday and management of Parkinson disease. *Neurology*. 1980;30(12):1257-61. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.30.12.1257>