

Terapi komprehensif pada gangguan kognitif akibat cedera otak traumatik: laporan kasus

Comprehensive treatment in cognitive impairment due to traumatic brain injury: a case report

Distya Nugrahening Pradhani*, Amelia Nur Vidyanti*

* Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

Abstract

Keywords:

cognitive impairment, traumatic brain injury, donepezil, repetitive transcranial magnetic stimulation

Background: Cognitive impairment due to head trauma or traumatic brain injury is a condition rarely reported but it has major clinical implications and its management is a challenge because there are currently no official guidelines. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (r-TMS) is a non-invasive neuromodulation technique that uses magnetic fields to stimulate the activity of the cerebral cortex. Donepezil is an acetylcholinesterase inhibitor that works by increasing the levels of acetylcholine in neuronal synapses. Combination of r-TMS and pharmacological therapy such as donepezil has been reported to have a synergistic effect in improving cognitive recovery.

Case Presentation: A 19 years old male was referred to the memory clinic with complaints of difficulty communicating and weakness of the right extremities since suffering a head injury 6 months previously. The results of the Aphasia Test for Diagnosis, Information and Rehabilitation (TADIR) showed Broca's aphasia, Activity Daily Living (ADL) 16/18, Instrumental Activity Daily Living (IADL) 14/14. Magnetic Resonance Imaging-Diffusion Tensor Imaging (MRI-DTI) showed disruption of the left frontotemporal tract with hydrocephalus ex vacuo. Comprehensive treatment was carried out in the form of r-TMS 10 times, cognitive stimulation, and medication with titrated donepezil up to 10 mg. Evaluations at 1 and 6 months after therapy showed improvements in previous norm profile scores and functional status.

Conclusion: There is potential benefit from using donepezil combined with r-TMS and cognitive stimulation as a comprehensive multimodal therapy to improve cognitive impairment due to traumatic brain injury. However, clinical decisions must still consider risks, costs and benefits for each patient holistically, and further research is needed.

Abstrak

Kata kunci:

gangguan kognitif, cedera otak traumatik, donepezil, repetitive transcranial magnetic stimulation

Latar Belakang: Gangguan kognitif akibat trauma kepala atau cedera otak traumatik adalah kondisi yang jarang dilaporkan tetapi memiliki implikasi klinis yang besar dan tatalaksananya menjadi tantangan tersendiri karena saat ini belum ada panduan resmi. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (r-TMS) adalah teknik neuromodulasi noninvasif yang menggunakan medan magnet untuk merangsang aktivitas cortex cerebri. Donepezil adalah inhibitor asetilkolinesterase yang bekerja dengan meningkatkan kadar asetilkolin di sinaps neuron. Kombinasi antara r-TMS dan terapi farmakologis seperti donepezil dilaporkan memiliki efek sinergis dalam meningkatkan pemulihan kognitif

Laporan Kasus: Laki-laki usia 19 tahun dirujuk ke klinik memori dengan keluhan sulit berkomunikasi dan kelemahan gerak kanan sejak mengalami cedera kepala 6 bulan sebelumnya. Hasil pemeriksaan Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi (TADIR) menunjukkan afasia Broca, Activity Daily Living (ADL) 16/18, Instrumental Activity Daily Living (IADL) 14/14. Magnetic Resonance Imaging-Diffusion Tensor Imaging (MRI-DTI) didapatkan adanya disrupsi tractus frontotemporal sinistra dengan hydrocephalus ex vacuo. Dilakukan tatalaksana komprehensif berupa r-TMS sebanyak 10 kali, stimulasi kognitif, dan medikasi dengan donepezil titrasi hingga 10 mg. Evaluasi bulan ke 1 dan ke 6 setelah terapi menunjukkan perbaikan skor profil norma TADIR dan status fungsional.

Kesimpulan: Ada potensi manfaat dari penggunaan donepezil dikombinasikan dengan r-TMS dan stimulasi kognitif sebagai terapi multimodal komprehensif untuk memperbaiki gangguan kognitif akibat cedera otak traumatik. Namun, keputusan klinis tetap mempertimbangkan risiko, biaya, dan manfaat bagi tiap pasien secara holistik, serta perlu adanya penelitian lebih lanjut.

Korespondensi:

distya.np@gmail.com

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik (TBI) merupakan kondisi dengan prevalensi yang cukup tinggi di seluruh dunia yaitu 100–749 kasus per 100.000 orang yang menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Cedera otak traumatik disebabkan oleh beberapa mekanisme cedera antara lain jatuh, kecelakaan lalu lintas, cedera olahraga, dan kekerasan fisik. Negara dengan penghasilan rendah sampai menengah setidaknya memiliki proporsi cedera otak traumatik lebih sering dibandingkan negara maju.¹

Gangguan kognitif akibat trauma kepala atau cedera otak traumatik adalah kondisi yang jarang dilaporkan, tetapi memiliki implikasi klinis yang besar. Cedera otak traumatik telah diidentifikasi sebagai faktor risiko dini pada penyakit Alzheimer dan demensia. Usia muda saat terkena cedera otak traumatik berhubungan dengan risiko tinggi terhadap kejadian demensia berikutnya.¹

Gangguan kognitif merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan cedera otak traumatik. Cedera otak traumatik dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai area otak yang berperan penting terhadap fungsi memori, atensi, eksekutif, bahasa, dan visuospasial. Hal tersebut dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup pasien dan menghambat pasien untuk dapat kembali bekerja.¹

Laporan ini bertujuan untuk mendeskripsikan kasus gangguan kognitif pascacedera otak traumatik yang memberikan hasil klinis yang cukup memuaskan setelah menjalani terapi komprehensif dengan *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (r-TMS), stimulasi kognitif, dan terapi farmakologis donepezil. Hasil yang cukup baik pada kasus ini diharapkan dapat menjadi wawasan tambahan terkait pengelolaan pasien gangguan kognitif akibat cedera otak traumatik yang hingga saat ini belum ada panduannya.

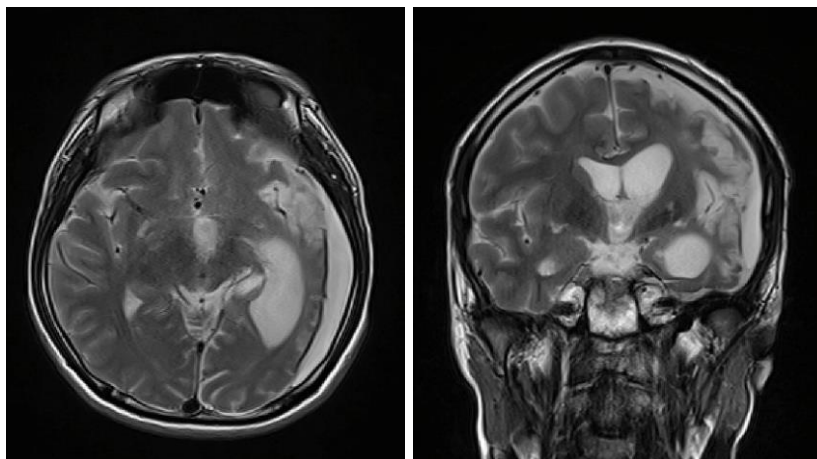
LAPORAN KASUS

Kasus

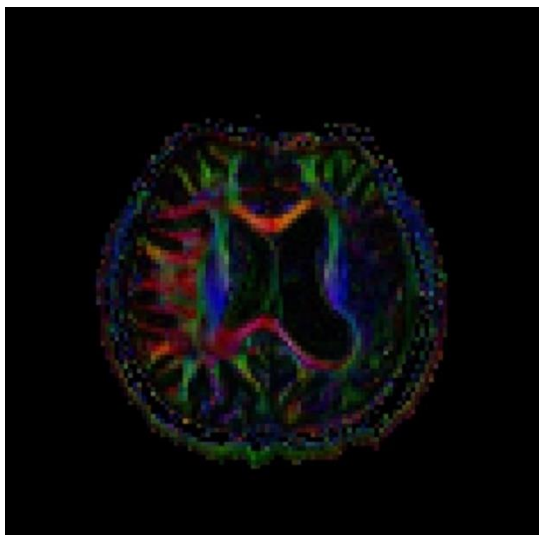
Pria berusia 19 tahun dirujuk ke klinik memori RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan utama sulit komunikasi setelah mengalami cedera kepala traumatik karena kecelakaan lalu lintas 6 bulan sebelumnya. Cedera kepala berupa perdarahan epidural yang sudah dioperasi oleh bedah saraf. Gejala sisa pascaoperasi berupa kelemahan gerak kanan dan sulit komunikasi. Pasien kesulitan menyebut nama benda, mengulang kata-kata, dan menulis, tetapi masih bisa memahami perintah sederhana. Aktivitas sehari-hari bergantung penuh pada ibunya. Pemeriksaan fisik menunjukkan hemiparese dextra. Pemeriksaan neuropsikologis dengan *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (Moca-INA) belum dapat dinilai. Pemeriksaan Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi (TADIR) didapatkan afasia Broca. Pemeriksaan status fungsional didapatkan *Activity Daily Living* (ADL) 16/18, *Instrumental Activity Daily Living* (IADL) 14/14.

Investigasi

Magnetic resonance imaging (MRI) kepala tanpa kontras menunjukkan *subdural hygroma* regio temporalis sinistra, *encephalomalacia* lobus frontotemporoparietalis sinistra disertai *ventriculomegaly ex vacuo*. *Chronic subarachnoid hemorrhage* di regio frontotemporoparietalis sinistra (**Gambar 1**). Pada pemeriksaan *diffusion tensor imaging* (MRI-DTI) tampak disrupsi pada tractus lobus frontoparietalis sinistra (**Gambar 2**). Pemeriksaan *Quantitative-Electroencephalography* (Q-EEG) menunjukkan asimetri *power* dan *power ratio* mengarah ke dominasi gelombang lambat, dapat sesuai dengan kelainan fungsi akibat TBI.



Gambar 1. MRI kepala tanpa kontras menunjukkan *subdural hygroma* regio temporalis sinistra, *encephalomalacia* lobus frontotemporoparietalis sinistra disertai *ventriculomegaly ex vacuo*



Gambar 2. MRI-DTI menunjukkan disrupsi pada tractus lobus frontoparietal sinistra

Diagnosis

Pasien didiagnosis dengan afasia Broca akibat cedera otak traumatik berdasarkan hasil TADIR (**Tabel 1**).

Manajemen kasus

Terapi nonfarmakologis berupa r-TMS sebanyak 10 kali, stimulasi kognitif, dan terapi wicara dilakukan untuk memperbaiki fungsi memori dan bicara. Obat-obatan seperti donepezil dengan dosis titrasi hingga 10mg/24 jam diberikan sebagai penguat kognitif. Edukasi keluarga dilakukan untuk memberikan pemahaman dan dukungan yang optimal kepada pasien. Pasien dilakukan pemeriksaan ulang fungsi bahasa menggunakan TADIR pada bulan ke-1 setelah r-TMS dan bulan ke-6. Hasil evaluasi TADIR menunjukkan perbaikan pada skor profil norma TADIR *subtest* bicara informasi pribadi, menyebut, menamai tingkat kata dan kalimat, meniru ucapan, meskipun secara kesimpulan masih didapatkan afasia Broca. Aktivitas sehari-hari pasien juga menunjukkan perbaikan fungsional yang signifikan dengan skor ADL 0/18 dan IADL 3/14.

DISKUSI

Cedera otak traumatik merupakan penyebab utama gangguan kognitif yang dapat berdampak jangka panjang terhadap fungsi eksekutif, atensi, bahasa, memori, kalkulasi, dan visuospasial. Modalitas terapi gangguan kognitif pascacedera otak traumatik yang banyak diteliti adalah penggunaan farmakoterapi seperti donepezil dan modalitas neuromodulasi seperti r-TMS. Pasien dalam kasus ini kami kelola dengan pendekatan manajemen komprehensif berupa r-TMS, stimulasi kognitif, dan pemberian donepezil titrasi

hingga 10 mg per hari. Saat ini belum banyak penelitian yang meneliti terapi r-TMS dan donepezil terhadap luaran fungsi kognitif pascatrauma kepala.

Pada saat terjadi cedera otak traumatik, terdapat gangguan sistem kolinergik yang akan menyebabkan reduksi dari asetilkolin. Hal tersebut menyebabkan penurunan asetilkolin secara kronis sehingga terjadi gangguan kognitif dan perilaku. Dengan meningkatkan kadar asetilkolin melalui agen inhibitor asetilkolinesterase mungkin akan bermanfaat pada perbaikan fungsi kognitif pascacedera otak traumatik.²

Donepezil adalah inhibitor asetilkolinesterase yang bekerja dengan meningkatkan kadar asetilkolin di sinaps neuron, sehingga dapat memperbaiki fungsi kognitif yang terganggu akibat cedera otak traumatik. Asetilkolin berperan penting dalam proses pembelajaran, memori, dan modulasi plastisitas sinaptik. Beberapa penelitian retrospektif dan open label menunjukkan bahwa pemberian donepezil pada pasien dengan cedera otak traumatik dapat meningkatkan fungsi kognitif.³ Donepezil dapat meningkatkan neuroplastisitas melalui mitigasi cedera neuron sekunder.³ Hal tersebut memiliki peran penting dalam proses pemulihan pascacedera otak traumatik.³ Beberapa penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan potensi donepezil untuk meningkatkan fungsi kognitif, mengurangi penanda neuroinflamasi, mengurangi stres oksidatif dan modulasi proses autofagi dan mitofag pada model cedera otak traumatik.^{3,4,5} Pemberian donepezil menurunkan ekspresi protein terkait neuroinflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), *NOD-like receptor protein 3* (NLRP3), *caspase-1*, dan *interleukin-1 β* (IL-1 β) di otak yang berhubungan dengan respons inflamasi setelah cedera otak traumatik.⁴ Donepezil juga menurunkan akumulasi dan disfungsi dari *amyloid- β* di mitokondria yang dapat berkontribusi pada proses neuroinflamasi, meningkatkan biogenesis mitokondria dan kadar ATP melalui aktivasi protein AMP.⁴ Selain itu, proses autofagi dan mitofagi juga meningkat yang ditunjukkan oleh penurunan kadar penanda autofagi seperti BNIP3L dan peningkatan ekspresi dari protein yang terlibat dari proses tersebut.⁴ Mekanisme-mekanisme tersebut secara bersamaan dapat berperan terhadap efek neuroprotektif dari donepezil pada kasus cedera otak traumatik. Donepezil terbukti mampu meningkatkan fungsi dari domain memori dan atensi pada pasien gangguan kognitif pascacedera otak traumatik.^{5,6} Meski demikian, efektivitas donepezil pada individu dengan cedera otak traumatik masih memerlukan investigasi lebih lanjut untuk mengidentifikasi populasi pasien yang paling sesuai dengan pemberian donepezil beserta durasi optimal penggunaannya.

Tabel 1. Observasi perkembangan skor TADIR, Moca-Ina, ADL, dan IA

Skor Norma TADIR	Observasi Bulan ke-		
	Ke-0	Ke-1	Ke-6
Informasi pribadi	1	2	4
Menyebut	1	2	4
Menamai tingkat kata	1	2	3
Menamai tingkat kalimat	1	2	2
Bercerita (jumlah kata/menit)	2	8	16
Membaca bersuara	1	2	1
Meniru ucapan	1	2	2
Pemahaman bahasa lisan	3	3	4
Pemahaman bahasa tulis	1	2	2
Menulis	1	1	1
Membaca	1	1	1
Kesimpulan	Afasia Broca	Afasia Broca	Afasia Broca
MoCa-INA	Belum dapat diperiksa	Belum dapat diperiksa	11/30
ADL	16/18	8/18	0/18
IADL	14/14	10/14	3/14
TMT A	Belum dapat diperiksa	Belum dapat diperiksa	104 detik, 0 kesalahan
TMT B	Belum dapat diperiksa	Belum dapat diperiksa	2 menit 48 detik, 1 kesalahan

Keterangan: TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi; MoCa-INA: *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia; ADL: *Activity Daily Living*; IADL: *Instrumental Activity Daily Living*; TMT A: *Trail Making Test A*; TMT B: *Trail Making Test B*.

R-TMS adalah teknik neuromodulasi noninvasif yang menggunakan medan magnet untuk merangsang aktivitas korteks cerebri.⁷ Sebuah laporan kasus pada pasien gangguan kognitif traumatik yang dilakukan r-TMS di *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) kanan menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif secara signifikan pada domain atensi, memori, kecepatan pemrosesan, dan fungsi eksekutif.⁷ R-TMS yang dikombinasikan dengan stimulasi kognitif menunjukkan perbaikan fungsi kognitif dan komunikasi.⁸ Penelitian menunjukkan kombinasi tersebut dapat meningkatkan aliran darah otak ke korteks cerebri, meningkatkan metabolisme jaringan, menurunkan apoptosis sel, dan meningkatkan transmisi sinaps yang bermanfaat terhadap perbaikan fungsi kognitif pada cedera otak traumatik.⁸ Selain itu, kombinasi r-TMS dengan stimulasi kognitif juga terbukti memperbaiki ADL secara signifikan pada kelompok terapi dibandingkan kontrol.⁸ Hal tersebut sejalan dengan laporan kasus ini. Pada laporan kasus ini terdapat perbaikan ADL setelah diberikan terapi komprehensif.

Kombinasi antara r-TMS dan terapi farmakologis seperti donepezil dilaporkan memiliki efek sinergis dalam meningkatkan pemulihan kognitif melalui mekanisme berupa peningkatan efisiensi sinaptik serta perbaikan jaringan otak pasien gangguan kognitif akibat penyakit neurodegeneratif. Kombinasi ini mampu merekonstruksi konektivitas dari jaringan di area frontoparietal dan cerebellum.⁹ Namun, hingga saat ini belum ada penelitian uji kontrol acak yang meneliti efek terapi kombinasi r-TMS dan donepezil pada kasus gangguan kognitif pascacedera otak traumatik sehingga masih diperlukan uji klinis lebih

lanjut untuk mengkonfirmasi efektivitasnya dalam berbagai populasi pasien.

KESIMPULAN

Laporan kasus ini menunjukkan adanya potensi manfaat dari penggunaan donepezil yang dikombinasikan dengan r-TMS dan stimulasi kognitif sebagai terapi multimodal komprehensif untuk memperbaiki gangguan kognitif akibat cedera otak traumatik. Namun, keputusan klinis tetap harus mempertimbangkan risiko, biaya, dan manfaat bagi setiap pasien secara holistik.

DAFTAR PUSTAKA

- Haarbauer-Krupa J, Pugh MJ, Prager EM, Harmon N, Wolfe J, Yaffe K. Epidemiology of chronic effects of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2021 Dec 1;38(23):3235-47.
- Swenson TL, Roehmer C, Tran R, Plummer C. Donepezil for aphasia after severe traumatic brain injury: a clinical vignette. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2022 Apr 1;101(4):e54-6.
- Miller AL, Evanson NK, Taylor JM. Use of donepezil for neurocognitive recovery after brain injury in adult and pediatric populations: a scoping review. *Neural Regeneration Research*. 2024 Aug 1;19(8):1686-95.
- Youn DH, Lee Y, Han SW, Kim JT, Jung H, Han GS, et al. Therapeutic effect of donepezil on neuroinflammation and cognitive impairment after moderate traumatic brain injury. *Life*. 2024 Jul 1;14(7):839.
- Campbell KA, Kennedy RE, Brunner RC, Hollis SD, Lumsden RA, Novack TA. The effect of donepezil on the cognitive ability early in the course of recovery from traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2018 Jul 3;32(8):972-9.
- Fujiki M, Kubo T, Kamida T, Sugita K, Hikawa T, Abe T, et al. Neuroprotective and anti-amnesic effect of donepezil, a nicotinic acetylcholine-receptor activator, on rats with concussive mild traumatic brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2008 Jul 1;15(7):791-6. Renal failure. 2014

- Jun 1;36(5):732-6.
7. Durbin KA, Marder KG, Wilson AC, Ngo TD, Corlier J, Vince-Cruz N, et al. Low frequency transcranial magnetic stimulation for cognitive recovery after traumatic brain injury: A case report. *Psychiatry Research Case Reports*. 2023 Dec 1;2(2):100173.
 8. Zhou L, Huang X, Li H, Guo R, Wang J, Zhang Y, et al. Rehabilitation effect of rTMS combined with cognitive training on cognitive impairment after traumatic brain injury. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(10):11711.
 9. Li M, Qin Z, Chen H, Yang Z, Wang L, Qin R, et al. Effects of combined intervention of rTMS and neurotransmitter drugs on the brain functional networks in patients with cognitive impairment. *Brain Sciences*. 2023 Feb 28;13(3):419.