Vol. 15, No. 2, Juni 2016 **ISSN 1411-6499**

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Diabetic Neuropathy Symptom-versi Indonesia dan Diabetic Neuropathy Examination-versi Indonesia sebagai skor diagnostik
Yuanita Mardastuti, Ahmad Asmedi, Abdul Gofir ..... 55 - 65

Manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala
Sari Wahyu Ningrum, Indarwati Setyaningsih, Ahmad Asmedi ..... 66 - 74

Penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan
Suprapto, Indarwati Setyaningsih, Sri Sutarni ..... 75 - 84

Penyalahgunaan narkotika, psikotropika, dan zat adiktif sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan
Sari Wahyu Ningrum, Sri Sutarni, Abdul Gofir..... 85 - 95

Peranan EEG *biofeedback* sebagai terapi anak dengan *attention deficit/ hyperactivity disorder*
Ahmad Asmedi, Sri Sutarni, Milasari Dwi Sutadi ..... 96 - 105

Peranan *stem cells* sebagai terapi glioma studi *invivo* dan *invitro*
Ika Marlia, Ahmad Asmedi, Indarwati Setyaningsih ..... 106 - 108

Phenylpropanolamine sebagai faktor risiko stroke perdarahan
Paryono, Rusdi Lamsudin, Pernodjo Dahlan..... 109 - 117

Diterbitkan oleh PERDOSSI Cabang Yogyakarta bekerjasama dengan
Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM

Diabetic Neuropathy Symptom-versi Indonesia dan Diabetic Neuropathy Examination-versi Indonesia sebagai skor diagnostik

Diabetic Neuropathy Symptom-Indonesian version and Diabetic Neuropathy Examination-Indonesian version as score diagnostic

Yuanita Mardastuti*, Ahmad Asmedi**, Abdul Gofir**
*RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto
**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keywords:
diabetic neuropathy,
DNS-Ina,
DNE-Ina,
elektrodiagnostic

ABSTRACT

More than 50% of diabetes mellitus (DM) patients are suffering from diabetic neuropathy. The emerging problem is how to diagnose diabetic neuropathy (DN) quickly, cost effective, and can be implemented in all health care provider, mostly those that have limited diagnostic modality. The purpose of this study is to measure interrater realiability and validity of Diabetic Neuropathy Symptom-Indonesian Version (DNS-Ina) and Diabetic Neuropathy Examination-Indonesian Version (DNE-Ina) as a clinical diagnostic score of DN. This design of this study is a cross sectional study. The population subject of this research are patients with impaired glucose metabolism (n =156) selected by the inclusion and exclusion criteria that has been started before, then divided into DM and Impaired Glucose Tolerance (IGT) groups. Detection of DN was conducted by using DNS-Ina, DNE-Ina and electrodiagnostic modality by recording Nerve Conduction Study (NCS) of median nerve, tibial nerve and surae nerve. Result that obtained by placing electrodiagnostic result as a gold standard consecutively revealed the reliability, sensitivity, specificity of DNS and DNE to DM group are 87%, 80%, 27.78% and 92%, 77.14%, 77.78%. As conclusion in DM group, DNS showed his sensitivity value but less specific and DNE showed his specificity value but less sensitive. Sensitivity, specificity of combination DNS and DNE are 86% and 70%. To be used as a clinical diagnostic score of diabetic neuropathy in DM patient, DNS and DNE showed good results in reliability test, combination both of them showed high value of sensitivity and specificity.

Kata kunci:
neuropati diabetik,
DNS-Ina,
DNE-Ina,
elektrodiagnostik

ABSTRAK

Lebih dari 50% pasien diabetes melitus (DM) mengalami neuropati diabetik. Masalah yang sangat penting adalah bagaimana mendiagnosis neuropati diabetik (ND) dengan cepat, murah dan dapat dikerjakan pada semua layanan kesehatan terutama yang memiliki keterbatasan alat diagnostik. Studi ini bertujuan menilai reliailitas inter-rater dan validitas Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) dan Diabetic Neuropathy Examination (DNE) sebagai skor ND. Studi ini menggunakan desain potong lintang. Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diperoleh (n) 156 dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, kemudian dibagi menjadi kelompok pasien DM dan gangguan toleransi glukosa (GTG). Diagnosis ND didapatkan dengan menggunakan DNS, DNE dan elektrodiagnostik dengan menilai NCS saraf medianus, tibialis dan suralis. Hasil secara berturut-turut diperoleh nilai reliabilitas, sensitivitas, spesifisitas DNS dan DNE dengan membandingkan dengan hasil NCS pada kelompok pasien DM sebagai berikut 87%, 80%, 27,78% dan 89,2%, 77,14%, 77,78%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa pada kelompok pasien DM skor DNS memiliki nilai sensitivitas yang tinggi namun spesifisitas rendah, sedangkan DNE memiliki nilai spesifisitas yang tinggi. Sensitivitas dan spesifisitas kombinasi keduanya sebesar 86% dan 70%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor DNS dan DNE sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik pada pasien DM memiliki reliabilitas inter-rater yang baik, kombinasi keduanya memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Correspondence:
Yuanita Mardastuti: Yuanita_marda@yahoo.com

PENDAHULUAN

Neuropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi jangka panjang dari diabetes melitus (DM) dan lebih dari 50% penderita DM mengalami kondisi tersebut.[1] Sekitar 21 juta penderita DM di Amerika 60%-70% di antaranya mengalami berbagai tipe kerusakan saraf dan sekitar 30% di antaranya mengalami neuropati diabetik pada usia di atas 40 tahun.[2,3] Neuropati akan mengakibatkan hambatan transmisi pada saraf tepi yang diakibatkan kerusakan dari mielin maupun akson.[4] Penelitian tentang elektrodiagnosis untuk mengetahui perubahan fungsi saraf pada penderita neuropati banyak dilakukan di antaranya penelitian Boulton *et al*.[5] menemukan gambaran demielinisasi dengan blok konduksi pada lesi yang ringan serta degenerasi aksonal pada keadaan lebih parah pada penilaian *nerve conduction study* (NCS). Alasan ini yang menjadikan NCS sering digunakan untuk mendiagnosis neuropati diabetik, akan tetapi tidak semua pelayanan kesehatan ditunjang dengan alat elektrodiagnostik beserta tenaga ahli di bidang tersebut.

Kriteria diagnosis ND menurut Dick[6] yaitu apabila ditemukan kelainan dua dari keadaan sebagai berikut: pemeriksaan klinis, pemeriksaan elektrodiagnosis, tes sensori spesifik dan pemeriksaan patologi jaringan. Selanjutnya berdasarkan Konsensus San Antonio tahun 1995,[7] dikemukakan bahwa kriteria ND apabila ditemukan minimal satu kelainan yaitu dari gejala klinis, tanda klinis, pemeriksaan elektrodiagnosis, tes sensori kuantitatif (tes rasa suhu dan rasa getar) dan penilaian fungsi otonom, sedangkan diagnosis klinis memerlukan dua dari kelima kriteria tersebut di atas.

Para ahli diabetes pada tahun 1988 berusaha menyusun dan menetapkan perangkat diagnostik untuk neuropati diabetik yang dikenal dengan konsensus San Antonio, di mana pada saat itu telah banyak dikenalkan beberapa sistem skoring di antaranya *neuropathy symptom score* (NSS), *diabetic neuropathy symptom* (DNS), *diabetic neuropathy examination* (DNE), *Michigan score*, *neuropathy deficit score* (NDS) dan lain sebagainya. Beberapa sistem skor ND sudah dilakukan uji diagnostik dengan menggunakan elektrodiagnosis sebagai standar uji di antaranya Daad[8] yang melakukan uji diagnostik terhadap skor Michigan, DNE, dan DNS, sedangkan Asad *et al*.[9] yang melakukan uji diagnostik terhadap DNS, DNE, NSS, dan NDS.

Penelitian ini mempunyai tujuan mengukur reliabilitas *inter-rater* serta validitas DNS-versi Indonesia (DNS-Ina) dan DNE-versi Indonesia (DNE-Ina) sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik pada penderita gangguan metabolisme glukosa.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah uji diagnostik dengan menggunakan desain *cross-sectional.* Penelitian ini menggunakan alat diagnostik baru yang diuji adalah DNS-Ina dan DNE-Ina dibandingkan dengan hasil elektrodiagnosis. Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan metabolisme glukosa sesuai dengan kriteria American Diabetes Association 1997.[10]

Pasien yang diikutsertakan adalah subjek yang memenuhi kriteria inklusi atau yang tidak memiliki kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah: 1) pasien gangguan metabolisme glukosa yang berkunjung di poli endokrinologi atau poli elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito, 2) usia 20-70 tahun, 3) menandatangani persetujuan sebagai subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1) kelainan anatomi tungkai bawah, 2) pasien memiliki riwayat operasi lumbosakral, 3) pasien sedang hamil, 4) pasien dengan kontra indikasi dilakukan elektrodiagnosis, 5) pasien dalam keadaan sakit berat dan tidak dimungkinkan mengikuti penelitian.

Sampel yang dipilih kemudian dilakukan penilaian skor DNS-Ina dan DNE-Ina oleh dua pemeriksa pada waktu dan tempat yang berbeda. Data yang diperoleh dikategorikan menjadi positif neuropati diabetik dan negatif neuropati diabetik dengan kriteria diagnosis sebagai berikut: DNS-Ina dikategorikan positif neuropati jika skor $\geq$1 dan negatif neuropati jika skor 0, DNE-Ina dikategorikan positif neuropati jika skor >3 dan negatif neuropati jika skor $\leq$3, kemudian dilakukan perekaman elektrodiagnosis oleh seorang ahli elektrofisiologis. Elektrodiagnostik mengukur NCS pada sensoris menggunakan amplitudo dan latensi saraf medianus dan suralis, sedangkan pada motoris menggunakan kecepatan hantar saraf (KHS) motoris, amplitudo serta latensi saraf medianus dan tibialis posterior.[11] Untuk mendiagnosis *sensory neuropathy* dibutuhkan minimal 1 dari kriteria: 1) pemanjangan latensi >3,5 *milliseconds* (ms), 2) penurunan amplitudo <7,5 *mikrovolt* (μV), 3) penurunan KHS <40 ms. Untuk mendiagnosis *motoric neuropathy* dibutuhkan minimal 1 dari kriteria: 1) pemanjangan latensi >3,5 ms, 2) penurunan amplitudo <8 μV, 3) penurunan KHS< 50 ms. Sedangkan untuk mendiagnosis *mixed neuropathy* apabila memenuhi kriteria *sensory neuropathy* dan *motor neuropathy*.[12] Kriteria neuropati aksonal apabila terjadi penurunan amplitudo lebih dari 50% pada komponen motorik maupun sensorik. Kriteria neuropati demielinisasi apabila terjadi penurunan KHS lebih dari 70% atau peningkatan latensi lebih dari 140% dari nilai rujukan.[13] Elektrodiagnostik dinyatakan polineuropati jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnosis pada satu

saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.[9] Analisis statistik untuk uji reliabilitas *interrater* dengan koefisien *Cohen's Kappa*, sedangkan validitas dengan tabel 2x2.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di poli elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito dan diperoleh subjek penelitian (n) 156. Tahapan berikutnya kami membagi dua kelompok pemeriksa yaitu pemeriksa 1 dan pemeriksa 2 yang kemudian kami lakukan uji reliabilitas dengan menggunakan koefisien *Cohen's Kappa*. Nilai reliabilitas didapatkan κ=0,87 untuk DNS-Ina dan κ=0,92 untuk DNE-Ina.

Karakteristik dasar subjek diperoleh melalui analisis deskriptif subjek. Penelitian ini melibatkan 156 subjek pasien dengan gangguan metabolisme glukosa yang datang ke poli elektromedik terpadu RSUP Dr Sardjito. Didapatkan usia rata-rata subjek adalah 54,47±9,61 tahun (rentang 29–70 tahun), usia rata-rata subjek yang menderita neuropati (berdasarkan NCS) 54,95±10,25 tahun. Perbandingan laki-laki:perempuan 1:1,05, BMI 2,6±6,47, durasi DM 56,57±10,33 bulan, tekanan darah sistolik 127,95±18,17 mmHg, dan tekanan darah diastolik 80,68±11,64 mmHg. Jumlah total subjek penelitian yang mengalami neuropati DM 52,56% (berdasarkan hasil NCS), 67,92% dari subjek yang sudah terdiagnosis DM mengalami neuropati dan 20% dari subjek gangguan toleransi glukosa (GTG) juga mengalami neuropati. Subjek dengan GTG sudah ada yang mengalami neuropati namun tidak sebanyak subjek yang *definite* terdiagnosis DM. Distribusi neuropati paling banyak didapatkan pada tungkai atas dan tungkai bawah sebesar 60,98%, kemudian tungkai bawah 24,39% dan tungkai atas 14,63%. Neuropati tipe campuran sensorik dan motorik sebesar 73,17% diikuti tipe sensorik murni 16% dan tipe motorik murni 7,32%. Kelainan serabut saraf yang didapat pada penelitian ini yang paling banyak tipe campuran antara aksonal dan demielinisasi sebesar 63,41%, diikuti tipe aksonal 26,83% dan tipe demielinisasi 9,76% (Tabel 1).

Karakteristik dasar yang diperoleh pada penelitian ini (Tabel 1) didapatkan rata-rata usia subjek adalah 54,42±9,81 tahun (rentang 29–70 tahun). Hasil penelitian ini hampir mirip dengan panelitian Jayaprakash *et al*.[14] tentang validasi *Vibration Perception threshold* (VPT) sebagai alat diagnostik ND didapatkan usia subjek 53,3 tahun dan penelitian Mejer *et al*.[15] tentang uji diagnostik terhadap DNS dan DNE yang menggunakan jumlah sampel sebanyak 73 subjek dengan rata-rata usia 56,9 tahun. Usia rata-rata subjek penelitian yang menderita ND berdasarkan hasil NCS tidak begitu berbeda dengan usia rata-rata subjek total penelitian. Hal ini sesuai dengan teori mengenai usia mulai menderita DM tidak mempengaruhi kejadian komplikasi neuropati akan tetapi lamanya menderita DM dapat mempengaruhi munculnya ND.[16]

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	*Mean*±SD
Usia subjek total (tahun)	54,42±9,81
Usia subjek neuropati (tahun)	54,95±10,25
Jenis kelamin (laki laki:perempuan)	70:86
BMI (kg/m^2)	26,34±6,47
Durasi DM pada pasien neuropati (bulan)	56,57±10,33
Tekanan darah sistolik (mmHg)	127,95±18,17
Tekanan darah diastolik(mmHg)	80,68±11,64
Total pasien neuropati (orang(%))	82 (52,56%)
Pasien GTG yg neuropati (orang(%))	10 (20,00%)
Pasien DM yg neuropati (orang(%))	72 (67,92%)
Neuropati tungkai atas (orang(%))	12 (14,63%)
Neuropati tungkai bawah (orang(%))	20 (24,39%)
Neuropati tungkai atas dan bawah (orang(%))	50 (60,98%)
Neuropati sensorik (orang(%))	16 (19,51 %)
Neuropati motorik (orang(%))	6 (7,32 %)
Neuropati sensorik dan motorik (orang(%))	60 (73,17 %)
Neuropati aksonal (orang(%))	22 (26,83%)
Neuropati demielinisasi (orang(%))	8 (9,76%)
Neuropati aksonal dan demielinisasi (orang(%))	52 (63,41%)

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi ini serupa dengan subjek yang diperoleh pada penelitian tentang perubahan NCS saraf tepi pada neuropati diabetik simtomatik oleh Daad[8] diperoleh rasio laki-laki dibanding perempuan (1:1,6). Data WHO tahun 2000 menunjukkan bahwa prevalensi global penderita DM pada laki-laki sebanding dengan perempuan akan tetapi distribusi usia kurang dari 60 tahun lebih banyak laki-laki sedangkan usia lebih dari 60 tahun lebih banyak perempuan dan pada kenyataannya para lansia lebih banyak wanita dibanding pria.[17]

Jumlah perempuan penderita DM lebih banyak dibanding laki-laki dikarenakan pasien laki-laki dengan DM lebih cepat meninggal karena komplikasi DM ke jantung dan ginjal, sedangkan wanita memiliki estrogen yang bersifat protektif terhadap kardiovaskular, di mana estrogen dapat menghambat terbentuknya *tumour necrosis factor* α (TNF α) yang bersifat iskemia dan merusak perfusi.[18] Pada jangka panjang estrogen juga berperan dalam meningkatkan ekspresi gen prostasiklin dan *nitrit oxide* (NO) yang berperan mencegah kerusakan endotel.[19]

Pengukuran *body mass index* (BMI) tidak semata dikaitkan dengan obesitas akan tetapi distribusi lemak mempunyai peranan penting terhadap terjadinya DM berdasarkan penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa lemak intra-abdominal yang tinggi berhubungan dengan resistensi insulin.[20] Alberti dan Zimmet[21] menjelaskan bahwa cadangan lemak intra-abdominal yang tinggi mempengaruhi metabolisme insulin dalam

hati sehingga terjadi resistensi insulin yang dapat mempengaruhi vaskular seperti pada sindrom metabolik yang akan mengakibatkan angiopati dan neuropati.

Hsueh dan Anderson[22] berpendapat bahwa tekanan darah merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi untuk pengembangan komplikasi vaskular DM yang berupa arteriosklerosis, nefropati, dan retinopati. Mereka juga mengatakan bahwa mekanisme patofisiologi hipertensi dan DM terletak pada tingkat dinding pembuluh darah yang melibatkan fungsi endotel vaskular yang disebut mikroangiopati.

Pada studi ini rata-rata durasi DM pada sampel penelitian yang mengalami neuropati 56,57±10,33 bulan. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Cohan *et al*.[23] memperoleh hasil bahwa durasi DM lebih dari 4 tahun mempunyai korelasi terhadap terjadinya komplikasi mikrovaskular.

Hasil penelitian yang menunjukkan jumlah subjek GTG yang terdiagnosis neuropati lebih sedikit dibandingkan subjek DM sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tesfaye[24] yang menunjukkan insidensi ND mencapai 50% pada pasien yang mengalami DM selama lebih dari 25 tahun. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dubby *et al.*[25] menunjukkan ND terjadi pada 60-70% individu DM. Penelitian sebelumnya pada subjek dengan GTG yang dilakukan oleh Ziegler *et al*.[2] menunjukkan prevalensi neuropati pada pasien GTG sebesar 13,0%. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Robinson *et al*.[26] menunjukkan prevalensi neuropati pada pasien GTG sebesar 11,2%.

Penelitian ini didapatkan distribusi neuropati paling banyak didapatkan pada tungkai atas dan tungkai bawah sebesar 60,98%, kemudian tungkai bawah 24,39% dan tungkai atas 14,63%. Hasil ini menunjukkan kelainan neuropati bisa terjadi pada tungkai bawah, tungkai atas maupun keduanya, namun frekuensi tungkai bawah lebih banyak daripada tungkai atas.

Hasil penelitian ini didapatkan neuropati paling sering adalah tipe campuran sensorik dan motorik diikuti tipe sensorik murni dan tipe motorik murni. Hasil ini sesuai dengan teori bahwa pada jenis neuropati yang paling sering terjadi pada DM adalah tipe campuran sensorik dan motorik atau tipe sensorik murni, jarang tipe motorik murni.[27]

Kelainan serabut saraf yang didapat pada penelitian ini yang paling banyak tipe campuran antara aksonal dan demielinisasi sebesar 63,41%, diikuti tipe aksonal 26,83% dan tipe demielinisasi 9,76%. Bales dan Meals[28] menyatakan tipe patologi anatomi neuropati DM yang paling sering terjadi adalah tipe campuran aksonal dan demielinisasi. Sedangkan menurut Adams *et al*.[29] neuropati DM yang paling sering terjadi adalah neuropati tipe aksonal. Penelitian yang dilakukan oleh Smith dan Singleton[30] menunjukkan sebagian besar (70%) pasien DM yang mengalami neuropati berupa kelainan aksonal.

Target utama kerusakan yang diakibatkan oleh DM adalah inti neuron yang mengakibatkan degenerasi tipe aksonal *retrograde* sekunder distal. Di lain pihak kerusakan langsung pada segmen akson mengakibatkan degenerasi tipe Wallerian pada segmen akson bagian distal dapat menjelaskan kenapa pada neuropati DM, neuropati tipe aksonal lebih sering terjadi.[29]

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap DNS-Ina dan DNE-Ina sebagai skor diagnostik neuropati diabetik dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus, saraf tibialis dan saraf suralis.

Skor DNS-Ina adalah suatu penilaian gejala klinis sensorik maupun motorik dengan menggunakan kuesioner berupa daftar pertanyaan yang sudah terstandar (Tabel 2) dan dapat dilakukan dalam beberapa menit. Sistem skor ini memiliki nilai maksimum 4 poin dengan satu gejala dinilai skor 1. Skor 1 atau lebih diterjemahkan sebagai positif ND.

Metode penilaian DNS-Ina dengan mengamati gejala negatif neuropati berupa rasa kebas dan ketidakkokohan saat berjalan dan gejala positif neuropati berupa nyeri seperti terbakar, nyeri cekot-cekot, pegal-pegal dan tertusuk. Gejala tersebut dapat dikelompokkan menjadi simtom akibat kerusakan *large fiber* di antaranya rasa seperti kebas dan ketidakkokohan saat berjalan, sedangkan simtom akibat kerusakan *small fiber* adalah rasa terbakar, tertusuk, nyeri cekot-cekot, pegal-pegal dan rasa seperti kebas.[15]

Skor DNS-Ina dapat digunakan untuk diagnosis klinis polineuropati diabetik yang mudah dilakukan dalam praktek klinis, tetapi harus dikombinasikan dengan metode lain.[15] Asad *et al*.[9] dalam uji reliabilitas *neurological score* untuk *assesment* neuropati sensorimotor pada pasien DM tipe 2 mendapatkan skor DNS-Ina mempunyai sensitivitas 64,41% dan spesifisitas 80,95% dan menyimpulkan bahwa dalam semua skor, DNE lebih spesifik dan DNS adalah yang paling sensitif.[9]

Skor DNE-Ina adalah pemeriksaan klinis sederhana yang menilai abnormalitas refleks, penilaian motorik dan penilaian sensorik (Tabel 3), skor ini dapat digunakan secara mudah di klinik dan hanya membutuhkan waktu singkat. Penilaian DNE-Ina mempunyai skor maksimum 16, yang mengindikasikan hilangnya secara total sensorik, motorik dari semua modalitas dan hilangnya refleks, sedangkan kriteria diagnostik untuk ND bila nilai >3 dari 16 nilai tersebut.[15]

Tabel 2. Kuesioner *Diabetic Neuropathy Symptom*-Versi Indonesia (DNS-Ina)

Dalam dua minggu terakhir adakah gejala di bawah ini:

No			Ya (1)	Tidak (0)
1	Apakah anda mengalami ketidakkokohan saat berjalan?	• Memerlukan kontrol penglihatan? • Memburuk di malam hari? • Berjalan seperti orang mabuk? • Kurang menapak lantai?		
2	Apakah tungkai atau kaki anda terasa nyeri seperti terbakar atau nyeri cekot-cekot, pegal-pegal?	• Terjadi saat istirahat atau di malam hari • Tidak terkait dengan olahraga • Tidak termasuk *klaudikasio intermiten*		
3	Apakah anda merasa tungkai atau kaki seperti tertusuk?	• Terjadi saat istirahat atau malam hari • Distal lebih berat daripada proximal • Terdistribusi secara *glove & stocking*?		
4	Adakah di bagian kaki tertentu anda mengalami rasa kebas?	• Distal lebih berat daripada proksimal, • Terdistribusi secara *glove & stocking*?		
	Total skor			

Total skor 0 = Bukan neuropati DM
Skor 1-4 = Neuropati DM

Asad *et al*.[31] tahun 2009 dalam penelitian tentang perbandingan studi korelasi saraf dengan skor DNS dan DNE dapat digunakan untuk deteksi neuropati diabetik.

Pengisian *scoring* DNE-Ina memerlukan suatu alat di antaranya palu refleks, garputala 128Hz, tusuk gigi dan bulu. Defisit neurologi yang muncul tersebut dapat dikelompokkan menjadi defisit neurologi akibat kerusakan *large fiber* di antaranya menurun atau hilangnya respons *ankle reflex*, sensibilitas getar pada dorsal sendi jempol kaki, sedangkan defisit neurologi akibat kerusakan *small fiber* adalah nenurun atau hilangnya sensasi nyeri dan raba pada punggung kaki.[15]

Tabel 3. Kuesioner *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) -versi Indonesia (DNE-Ina)

Tes	Letak	Manipulasi	Tungkai kanan	
Refleks	Triceps surae (*Ankle/ Achilles*)		Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
Sensasi	Jari telunjuk	sensitivitas terhadap tusukan jarum	Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
Sensasi	Jempol kaki	sensitivitas terhadap tusukan jarum	Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
		sensitivitas terhadap sentuhan	Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
		persepsi vibrasi	Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
		sensitivitas terhadap posisi sendi	Hilang	2
			Turun	1
			Normal	0
	Total skor			

Pemilihan hasil perekaman NCS sebagai pembanding dikarenakan beberapa alasan yaitu NCS merupakan suatu perekaman gelombang yang digunakan untuk menilai adanya dan beratnya keterlibatan saraf perifer pada pasien neuropati. Tes ini sensitif, spesifik dan mudah distandarisasi. Pemeriksaan dilakukan pada ekstremitas atas dan bawah untuk saraf motorik dan sensoris.[5] Hasil dari NCS menunjukkan amplitudo, *distal latency of compound muscle action and sensory potential.* Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan hantar saraf adalah: a) integritas dan derajat kepadatan mielin pada *large fiber*, b) diameter penampang lintang akson yang diperiksa, c) jarak internodal dari segmen saraf yang diperiksa, d) *micro-environment* pada nodus, termasuk distribusi kanal ion.[32]

Potensial aksi serabut saraf disebarkan dengan peranan lapisan mielin. Semakin besar serabut saraf, semakin tebal lapisan mielin yang membungkusnya, dan semakin cepat pula penghantaran potensialnya. Mielin dibentuk oleh sel Schwann yang tersusun secara konsentris, di antaranya terdapat Nodus Ranvier. Potensial aksi dihantarkan dengan cara melompat (*saltatory*) dari satu nodus ke nodus yang lain. Secara makroskopis diketahui bahwa pompa Na^+- K^+ banyak terdapat di Nodus Ranvier, sehingga depolarisasi diperkirakan lebih banyak terjadi di sana. Serabut saraf yang memiliki lapisan mielin tebal akan menghantarkan potensial lebih cepat oleh karena serabut saraf yang lebih tebal akan memiliki jarak internodal yang lebih panjang, sehingga mengurangi jumlah nodus yang terpolarisasi.[32]

Di antara berbagai macam serabut saraf, serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG. Serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak

memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu. Serabut C oleh karena terlalu kecil tidak terekam pada pemeriksaan ENMG.[33] Penderita polineuropati yang hanya mengenai serabut kecil (*small fiber*), walaupun dengan gejala klinis yang nyata, hasil pemeriksaan ENMGnya bisa normal.[34]

Hubungan antara ND dengan *nerve conduction velocity* (NCV) secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa NCV akan menurun sebesar 0,5 *Metre per second* (m/s) pertahun pada tahun pertama dan meningkat menjadi sampai 3,9 m/s pada evaluasi 10 tahun berikutnya untuk saraf sensoris dan 3,0 m/s untuk saraf motoris. Berdasarkan bukti tersebut NCV dan amplitudo pada saraf sensoris maupun saraf motoris menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur *severity quality of live* (QoL) penderita ND yang terkait dengan disfungsi saraf tepi.[5]

Pada ND yang melibatkan *small* maupun *large fiber* bisa terjadi aksonopati maupun demielinisasi yang kemudian akan terjadi *remodeling* membran saraf aferen yang berakibat peningkatan eksitabilitas seluler. Hipereksitabilitas pada serabut saraf akan meningkatkan resonansi membran, *rhytmogenesis,* dan *ektopic spiking.* Hal tersebut terjadi karena penumpukan protein yang terkait kanal ion Na^+, K^+ dan Ca^{2+} serta reseptor pada sisi membran saraf dan membran *cell body,* sehingga terbentuk *spontaneous ectopic afferent of sensory neurons* dan *crosstalk /ephaptic* antar saraf.[34]

Proses *ephaptic crosstalk* terjadi bila tersedia cukup daerah permukaan yang dekat dengan *membrane apposition* di antara saraf yang berdekatan yang tidak memiliki insulaglia lagi. Hal ini dapat terjadi pada neuroma, *regenerasi sprouts*, dan *pathches of demyelination.*[35] Pasangan serabut yang mengalami *ephaptic process* ini biasanya berbeda tipe. Raminsky[36] mendapati bahwa arah eksitasi adalah dari *small fiber* yang *unmyelinated* menuju *large fiber* yang *myelinated*.

Deteksi dini merupakan salah satu bagian yang perlu diperhatikan oleh peneliti dan klinisi tidak hanya terbatas hanya mendiagnosis dan mengelola penyakit secara dini tetapi juga perlu pemahaman komprehensif terhadap penyakit ini. Pada umumnya pemeriksaan kecepatan hantar saraf telah diterima sebagai parameter untuk mendiagnosis ND.[37]

Meijer *et al*.[15] dalam penelitiannya memperoleh kesimpulan bahwa skor NSS, NDE, DNS, DNE merupakan *tools* yang meliputi gejala dan tanda ND yang sudah tervalidasi, cepat dan mudah dilakukan dalam praktek klinis serta memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk skrining ND. Mereka berpendapat penilaian skor menggunakan simtom sering terjadi kesalahpahaman dibanding penilaian skor dengan menggunakan *signs* yang diperoleh dari pemeriksaan fisik. Walaupun begitu simtom sangat penting untuk dievaluasi karena menggambarkan keluhan yang dialami pasien dan mungkin bisa menjadi alat diagnostik dan prognostik.

Di antara berbagai klasifikasi neuropati akibat DM, *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* adalah yang paling banyak dijumpai lebih dari 80%, dan ini melibatkan *small* dan *large fiber* yang biasanya mempunyai *insidious onset* dengan pola gejala dan tanda pada *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* dimulai dari kaki kemudian menyebar ke arah proksimal tungkai bawah dapat sampai bagian distal tungkai atas.[5,42] Secara garis besar ND memiliki gejala sensoris yang dapat dibagi dua yaitu gejala positif dan negatif, yang termasuk gejala sensori positif adalah nyeri spontan maupun disestesi yang merupakan manifestasi gangguan C-*unmyelinated fiber*, serta parestesi sebagai akibat terganggunya Aδ-fiber.[38] Adapun kehilangan rasa raba, rasa baal, gangguan ereksi, inkontinensia, instabilitas gait dan kecenderungan jatuh, adalah bagian dari gejala negatif.[34] Hal ini berbeda dengan gejala motorik yang lebih sering bermanifestasi sebagai gejala negatif berupa kelemahan otot.[39]

Penelitian ini dilakukan perhitungan validitas masing-masing komponen DNS-Ina dan DNE-Ina dibandingkan dengan hasil NCS. Urutan sensitivitas komponen DNS-Ina tertinggi yang dirasakan oleh subjek pada penelitian kami adalah: rasa kebas diikuti rasa seperti tertusuk, nyeri seperti terbakar atau cekot-cekot dan ketidakkokohan saat berjalan (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil uji diagnostik komponen DNS-Ina

Variabel DNS-Ina	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Adakah di bagian kaki tertentu anda mengalami rasa kebas?	53,66	62,16
Apakah tungkai atau kaki anda merasa nyeri seperti terbakar atau nyeri cekot-cekot, pegal-pegal?	34,15	75,68
Apakah anda merasa tungkai atau kaki seperti tertusuk?	19,51	72,97
Apakah anda mengalami ketidakkokohan saat berjalan?	12,20	94,59

Urutan sensitivitas komponen DNE-Ina mulai dari yang tertinggi: penurunan *ankle reflex*, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap raba dan tusukan jarum, penurunan sensasi jari telunjuk terhadap tusukan jarum, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap vibrasi dan posisi. Sensitivitas yang paling rendah adalah kekuatan otot quadrisep femoris dan tibialis anterior (Tabel 5).

Penelitian ini dilakukan perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap fungsi sensorik dan motorik.

Tabel 5. Hasil uji diagnostik komponen DNE-Ina

Variabel DNE-Ina	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Refleks		
Ankle/Achilles (hilang/↓)	78,05	62,16
Sensasi jempol kaki terhadap:		
tusukan jarum (hilang/↓)	56,10	83,78
sentuhan (hilang/↓)	58,53	86,49
Sensasi jari telunjuk terhadap:		
tusukan jarum (hilang/↓)	48,78	89,19
Sensasi jempol kaki terhadap:		
persepsi vibrasi (hilang/↓)	43,90	86,49
posisi sendi (hilang/↓)	21,95	94,59
Kekuatan otot:		
quadrisep femoris : ekstensi lutut ↓	9,76	97,30
tibialis anterior : dorsifleksi kaki ↓	12,20	100

Didapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap *sensoric conduction study* (SCS) maupun *motoric conduction study* (MCS) adalah berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina untuk neuropati sensoris 76,32%, 50% dan 71,05%, 63,64%, dan untuk neuropati motorik 66,67%, 40% dan 85,0%, 73,33% (Tabel 6).

Tabel 6. Perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap SCS dan MCS

	SCS		MCS	
	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
DNS-Ina	76,32	50,00	66,67	40,00
DNE-Ina	71,05	63,64	85,00	73,33

Pada uji diagnostik ini juga melakukan perhitungan validitas DNS-Ina dan DNE-Ina terhadap NCS sensorik dan NCS motorik dengan tujuan apakah kedua alat tersebut cukup baik untuk mendeteksi defek serabut saraf sensorik maupun motorik (Tabel 6).

Berdasarkan hasil tersebut dapat diartikan bahwa alat diagnostik DNS memiliki sensitivitas yang lebih baik terhadap SCS dibandingkan DNE-Ina hal ini karena semua komponen DNS-Ina adalah komponen sensorik sedangkan DNE-Ina terdiri dari komponen motorik dan sensorik.

Kriteria diagnostik adanya neuropati berdasarkan hasil elektrodiagnosis yaitu jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnostik pada satu saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.[9] Penelitian ini juga dilakukan uji diagnostik terhadap skor DNS-Ina dan DNE-Ina dengan hasil kesimpulan pemeriksaan elektrodiagnosis dan mendapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina pada seluruh subjek, subjek DM dan subjek GTG (Tabel 7).

Tabel 7. Hasil uji diagnostik DNS & DNE dibandingkan dengan kesimpulan NCS

	DNS-Ina			DNE-Ina		
	Subjek total (%)	Subjek DM (%)	Subjek GTG (%)	Subjek total (%)	Subjek DM (%)	Subjek GTG (%)
Senstitivitas	70,73	80,00	20,00	68,29	77,14	20,00
Spesifisitas	49,46	27,78	65,00	86,49	77,78	95,00

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap skor DNS-Ina dan DNE-Ina yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia oleh ahli bahasa. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Asad *et al*.[9] validitas DNS-Ina dan DNE-Ina yang dibandingkan dengan NCS sebagai alat diagnosis standar didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas DNS-Ina 64,0% dan 80,95% sedangkan sensitivitas dan spesifisitas DNE sebesar 17,95% dan 100%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Basuki dan Ernawati,[40] menilai validitas DNE-Ina dibandingkan dengan NCS, nilai sensitivitas DNE 33,33% dan spesifisitas 92%.

Program skrining hendaknya sangat sensitif, kemudian dilanjutkan pemeriksaan yang lebih spesifik untuk menyingkirkan kasus *false positive* dari pemeriksaan pertama. Untuk itu dilakukan skrining bertingkat 2.[41] Untuk itu kita menghitung sensitivitas dan spesifisitas kombinasi DNS-Ina dan DNE-Ina. Pertama dilakukan skrinning pasien DM menggunakan DNS-Ina (sensitivitas 80,0%, spesifisitas 27,78% didapatkan 82 subjek yang positif dengan pemeriksaan DNS-Ina, dilanjutkan dengan skrining pada orang yang positif pada skrining pertama menggunakan DNE-Ina lebih spesifik (sensitivitas 77,14% dan spesifisitas 77,78%). Hasil sensitivitas kedua pemeriksaan (gabungan) 86,0%, spesifisitas kedua pemeriksaan (gabungan) 70,0%.

DISKUSI

Reliabilitas alat ukur atau instrumen harus ditentukan terlebih dahulu sebelum instrumen tersebut dipakai sebagai alat pengukur dalam suatu penelitian, agar diperoleh hasil penelitian yang baik. Reliabilitas dapat diartikan sebagai dependensi, stabilitas atau prediksi, dengan pengertian bahwa apabila seseorang mengukur suatu objek berkali-kali dengan instrumen yang sama, seharusnya akan diperoleh hasil yang sama (kita dapat menggantungkan pada alat tersebut, hasil pengukurannya stabil atau dapat diramalkan hasilnya). Jika reliabilitas diartikan sebagai akurasi, maka kita mempersoalkan apakah skor yang kita peroleh dengan instrumen tersebut benar-benar (dengan akurat) merupakan skor yang sebenarnya dari atribut yang kita ukur. Di samping itu jika reliabilitas kita artikan sebagai presisi, maka di sini kita ingin mengetahui seberapa banyak kesesatan

pengukuran (*error of measurement*) yang terdapat di dalam instrumen tersebut.[12] Nilai reliabilitas penelitian ini didapatkan κ =0,87 untuk DNS-Ina dan κ =0,92 untuk DNE-Ina. Berdasarkan kategori tingkatan reliabilitas menurut Fleiss,[42] maka hasil reliabilitas DNS-Ina dan DNE-Ina pada penelitian ini termasuk baik (κ >0,8).

Hasil penelitian menunjukkan subjek GTG sudah dapat terdiagnosis neuropati walaupun lebih sedikit dibandingkan subjek DM. Neuropati terkait dengan GTG secara klinis mirip dengan neuropati diabetik awal dengan patofisiologi mirip dengan DM.[43] Biopsi yang dilakukan pada saraf suralis pasien polineuropati GTG ternyata didapatkan *advanced glycation end products (*AGE) dan aktivasi dari transkripsi inti dari faktor kappa B (NF-kappa B) yang biasa ditemukan pada polineuropati DM.[44]

Dari beberapa teori terjadinya ND, yang dapat menimbulkan gejala neuropati pada GTG adalah proses glikosilasi non-enzimatik di mana terjadi perubahan fisika-kimia sifat-sifat sel dan membentuk AGE yang mengendap pada jaringan dan protein-protein tubuh yang *turn-over*-nya lambat seperti: kolagen dan mielin.[45] AGE merupakan produk glikasi non-enzimatik dan oksidasi protein dan lipid. Protein yang dirusak oleh AGE akan mengubah struktur dan fungsi jaringan, sehingga terjadi penurunan elastisitas dinding pembuluh darah. Pada DM, akumulasi AGE secara umum mempercepat terjadinya neuropati.[46] AGE yang berikatan dengan *receptor* AGE (RAGE) akan memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler, yang selanjutnya akan mengaktivasi NF-(kappa) B.[47] Aktivasi NF-(kappa)B akan mengaktifkan jalur protein kinase C (PKC) yang merupakan mekanisme tambahan di mana hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada jaringan yang rentan komplikasi. Aktivasi jalur PKC menyebabkan vasokontriksi dan permeabilitas kapiler sehingga menyebabkan hipoksia, angiogenesis, penebalan membran basalis dan proliferasi endotel. Perubahan dalam aliran darah neurovaskular ini merupakan sumber peranan PKC pada neuropati. Aktivasi PKC juga mengganggu fungsi pompa Na-K ATPase dan enzim lain yang penting untuk konduksi saraf.[48]

Hasil penelitian menunjukkan frekuensi tungkai bawah lebih banyak daripada tungkai atas. Diabetes melitus merupakan suatu kondisi yang bersifat sistemik sehingga semua bagian dari tubuh memiliki risiko untuk terjadi neuropati diabetik. Gambaran neuropati DM yaitu neuropati yang mengenai serabut saraf terpanjang terlebih dahulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *length-dependent diabetic polyneuropathy* (LDDP).[49] Hal tersebut menjadi alasan mengapa gangguan paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada kondisi yang lebih parah tangan dan jemari dapat pula terkena.[50] Kecepatan konduksi saraf sebanding dengan panjangnya saraf karena kecepatan konduksi saraf sebanding dengan panjangnya saraf sehingga penurunan sensasi dan hilangnya refleks terjadi pertama di jari pada setiap kaki, lalu memanjang ke tangan.[51]

Rasa kebas merupakan gejala sensorik dari *large fiber* dan *small C fiber* sedangkan rasa tungkai atau kaki seperti tertusuk dan nyeri terbakar atau cekot-cekot merupakan gejala sensorik pada *small Aδ fiber*.[52] Pada neuropati DM yang paling sering pertama terkena adalah *small fiber*. Setelah berlangsung kronis akan terjadi kerusakan *large fiber*.[53] Teori tersebut dapat menjelaskan kenapa gejala yang paling sering muncul pada penelitian ini adalah rasa kebas. Rasa kebas merupakan gejala campuran antara *small C fiber* dan *large fiber* yang muncul setelah lama menderita DM. Durasi DM subjek penelitian ini cukup lama yaitu 56,57±10,33 bulan.

Meskipun sensitivitas *ankle reflex* cukup tinggi tetapi kerugian dari hanya mengandalkan hilangnya atau menurunnya *ankle reflex* pergelangan kaki untuk diagnosis neuropati periferal adalah prevalensi tinggi absen refleks pergelangan kaki bahkan populasi normal.[15] Hal ini mungkin terjadi karena penurunan *ankle reflex* dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain obesitas, edema, kekurangan nutrisi dan obat–obatan seperti *beta blocker*. Peningkatan prevalensi penurunan *ankle reflex* berhubungan dengan peningkatan usia, dibuktikan dengan sebuah studi yang melibatkan 1.074 pasien dewasa normal, penurunan *ankle reflex* meningkat pesat dari 15% pada kelompok usia 40-50 tahun dan meningkat lagi hingga 80% pada usia 90-100 tahun.[54]

Alat diagnostik DNE-Ina memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan DNS-Ina terhadap MCS karena DNE-Ina tidak hanya terdiri dari komponen sensorik saja seperti DNS-Ina namun juga terdapat komponen motorik (kekuatan otot quadrisep femoris, otot tibialis anterior dan *ankle reflex*). Komponen *large* motorik (penurunan *ankle reflex*, kekuatan otot tibialis anterior, otot quadrisep femoris) dibandingkan komponen *large* sensorik pada DNE-Ina (penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap posisi, penurunan sensasi ibu jari kaki terhadap raba dan vibrasi) memiliki perbandingan yang sama (3:3) namun salahsatu komponen motorik (penurunan *ankle reflex*) memiliki sensitivitas yang tinggi yaitu 78,05% (Tabel 5) sehingga akan mempengaruhi tingginya sensitivitas DNE-Ina terhadap MCS.

Neuropati diabetik tipe motor adalah suatu keadaan terganggunya saraf motorik yang menyebabkan gangguan gerak seperti berjalan dan menggerakkan tangan yang disebabkan oleh DM yang terkadang muncul nyeri yang bersamaan sehingga akan menambah kondisi kelemahan otot, atrofi dan akhirnya terjadi

deformitas.[48] Kondisi neuropati motorik disebabkan oleh proses multipel yang menyebabkan kerusakan *large myelinated* dan *small myelinated* dan *nonmyelinated fiber* baik oleh proses vaskular, mekanik maupun proses metabolik.[55] Hasil spesifisitas DNS-Ina dan DNE-Ina yang kurang terhadap NCS sensorik maupun motorik ini juga disebabkan karena tidak semua kerusakan saraf akan bermanifestasi klinis sehingga neuropati dapat berupa neuropati simtomatik maupun neuropati asimtomatik.[33,56]

Hasil validitas DNS-Ina memberikan informasi bahwa alat ini mempunyai sensitivitas yang tinggi akan tetapi spesifisitas kurang terhadap pasien DM, hal ini mempunyai arti bahwa DNS-Ina mempunyai kemampuan skrining yang baik akan tetapi kurang dalam diagnostik sedangkan DNE-Ina memperoleh hasil yang tinggi pada spesifisitasnya namun sensitivitasnya rendah, hal ini mempunyai arti bahwa DNE-Ina mampu sebagai alat diagnostik neuropati DM yang spesifik pada pasien DM.[56] Sebagai alat diagnostik, harus memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, untuk itu dapat digunakan kombinasi antara DNS-Ina dan DNE-Ina.

Beberapa alasan DNS-Ina dan DNE-Ina memperoleh hasil yang tidak dapat 100% untuk mendiagnosis ND dibanding NCS adalah tidak semua gejala dan tanda yang diakibatkan oleh adanya disfungsi dari *large fiber* dieksplorasi dalam skor DNS-Ina maupun DNE-Ina. Gejala dan tanda *large fiber* yang dieksplorasi pada skor DNS-Ina dan DNE-Ina meliputi rasa seperti kebas, dan ketidakkokohan, kekuatan otot, *ankle reflex*, sensitivitas terhadap posisi, raba dan vibrasi sedangkan gejala dan tanda *large fiber* yang tidak dieksplorasi oleh kedua skor tersebut meliputi kram dan rasa kelemahan, pemeriksaan sensitivitas terhadap suhu, pemeriksaan atrofi otot dan tonus otot.[57]

Alasan lain yang menyebabkan sensitivitas dan spesifisitas DNS-Ina tidak dapat 100% antara lain: tidak semua pasien neuropati DM memiliki gejala (asimtom). Penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al*.[58] melakukan penelitian pada 700 pasien neuropati DM yang diperiksa dengan menggunakan *semmens-weinstenn monofilament* (SMWF), 14,4% di antaranya tidak memiliki gejala neuropati (asimtom). Penelitian lain yang dilakukan oleh Odike *et al*.[59] pada 120 pasien neuropati DM yang diperiksa menggunakan *bio-theisometry*, 30,8% di antaranya asimtom. Selain itu, pertanyaan-pertanyaan komponen DNS: "apakah ada gejala-gejala tersebut dalam 2 minggu terakhir?". Padahal simtom neuropati DM bisa bersifat reversibel namun kelainan anatomisnya tetap ada (asimtom) dikarenakan badan sel saraf memiliki kemampuan memelihara akson melalui aliran aksoplasma. Bila akson rusak, maka bagian distalnya, termasuk selubung mielin, mengalami beberapa perubahan yang menyebabkan disintegrasi struktur serta degradasi kimia yang lengkap. Perubahan juga terjadi pada badan neuronal. Retikulum endoplasmik kasar mengalami disagregasi dan badan sel membulat. Sitoplasma menjadi lebih bening dan inti bergeser ke tepi sel. Proses ini disebut *chromatolysis* sentral dan menunjukkan aktivasi sintesis protein dalam usaha meregenerasi akson. Protein sitoskeletal dan material lain menuju akson. Sel Schwann yang mengalami kerusakan juga dapat berproliferasi kembali dan membentuk mielin yang baru (demielinisasi). Derajat regenerasi dan pemulihan tergantung beratnya kerusakan.[60]

Alasan lain yang menyebabkan sensitivitas dan spesifisitas DNE tidak dapat 100% antara lain: Saat pemeriksaan sensitivitas terhadap raba dan tusukan jarum pada DNE nilainya dianggap tidak normal apabila: turun atau hilang, sedangkan reaksi hiperalgesia atau alodinia tidak dinilai. Pemeriksaan vibrasi pada DNE-Ina menggunakan garputala 128 Hz padahal terdapat pemeriksaan vibrasi yang lebih objektif daripada garputala dengan menggunakan *vibration perception treshold* (VPT) karena besarnya vibrasi yang diberikan bisa diukur. VPT akan mendiagnosis neuropati apabila besar vibrasi yang diberikan lebih dari 15 volt pasien baru bisa merasakan adanya getaran. Pemeriksaan *pinprick* menggunakan jarum pentul masih ada peran subjektif saat pemeriksaan karena tekanan yang diberikan bisa tidak konsisten. Ada alat yang lebih baik untuk memeriksa adanya kelainan neuropati yaitu menggunakan *semmens-weinstenn monofilament* (SMWF) dengan menggunakan alat berupa monofilamen 10-gram (g) untuk menilai sensasi pada kaki. Cara pemeriksaan dengan menempatkan benang nilon monofilamen pada telapak kaki sampai mulai membengkok dan tahan sampai 3 detik. Pada orang yang tidak neuropati akan merasakan adanya tusukan monofilamen. Jika tidak dirasakan dalam setidaknya empat dari sepuluh area pada telapak kaki yang telah ditetapkan, maka dapat diasumsikan bahwa orang tersebut menderita neuropati DM. DNE-Ina juga hanya memeriksa ekstremitas kanan saja, padahal neuropati DM bisa bersifat mononeuropati atau polineuropati. Mononeuropati bisa terjadi di sebelah kanan maupun kiri.[60]

Alasan yang lain bahwa NCS merupakan alat yang cukup baik untuk menilai fungsi serabut saraf yang bermielin, namun tidak untuk serabut saraf yang tidak bermielin. Kimura[61] menjelaskan bahwa saraf dengan serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG, sedangkan serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak memiliki lapisan mielin, serabut ini

mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu, oleh karena serabut C terlalu kecil, maka tidak mampu terekam pada pemeriksaan ENMG. Beberapa studi menemukan bahwa sebagian besar penderita polineuropati tidak hanya mengenai *large fiber* saja namun sering juga mengenai *small fiber*.[61] Penelitian oleh Jimenez *et al*.[62] menunjukkan 49% pasien asimtom neuropati DM memiliki kelainan pada NCS. Canals *et al*.[63] membuktikan pada pasien simtomatik, kelainan aksonal berperan sangat besar sedangkan pasien asimtomatik, kelainan demielinisasi yang paling berperan.

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor DNS-Ina dan DNE-Ina sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik untuk pasien DM memiliki reliabilitas *inter-rater* yang baik dan kombinasi keduanya memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Skrinning dan kegiatan survei neuropati DM lebih akurat menggunakan DNS-Ina sedangkan diagnosis dan pemilihan terapi neuropati DM dapat dipastikan dengan menggunakan DNE-Ina.

DAFTAR PUSTAKA

1. Show JE, Sicree RA, Zimet PZ. Global Estimates of Diabetes for 2010 and 2030. International Federation. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87:4-14.
2. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy avantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care. 2009;32(4):20-23.
3. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: A statement by The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:46-50.
4. Gooch C and Tanya F. Peripheral neuropathies in current diagnosis & treatment in neurology. New York: Mc Graw Hill; 2007.p.171-173.
5. Boulton AJM, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-1486.
6. Dyck PJ. Human diabetic endoneural sorbitol, fructose and myoinositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 1992;6:590-596.
7. American Diabetes Association & American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1988;11(7):592-597.
8. Daad HA. Discordance Between Symptoms and Elektrophisiological Testing in Saudi Diabetics. Bahrain Med Bull. 2002;24(1):10-12.
9. Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MA. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. J Pak Med Assoc. 2010;60(3):166-170.
10. Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Pusat Studi Diabetes dan Lipid RSCM. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004.p.98-112.
11. Poernomo H. Dasar Pemeriksaan Konduksi Saraf. Petunjuk Praktis Elektrodiagnostik. Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga SMF RSU DR. Sutomo Surabaya: Erlangga press; 2003.p.47-49.
12. Taksande, Ansari, Jaikishan, et al. The diagnostic sensitivity and reproducibility of the clinical physical examination signs in patients of diabetes mellitus for making diagnosis of peripheral neuropathy. Journal of Endocrinology and Metabolism. 2010;1:21-26.
13. Melar E, Kiziltan, Aysegul G, Gunes K, Ali A, Nurten U. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: Clinical and nerve conduction study. Journal of the Neurological Sciences. 2007;258:75–79
14. Jayaprakash P, Bhansali A, Dutta P, Anantharaman A, Shanmugasundar G, & Ravikiran M. Validation of methods in evaluastion of diabetic peripheral neuropathy. Indian J Med. 2011;3:645-649.
15. Meijer G. Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy with the Diabetic Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. Diabetic Care. 2003;26:697-701.
16. Cohen D, Neil H, Thorogood M , Mann J. A population-based study of the incidence of complication associated with type 2 diabetes in the elderly. Diabetic Med. 8:928-933.
17. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
18. Gebel E. How diabetes differs from men and moman. American diabetes association. Diabetes forecast. 2007;66(4):836-844.
19. Manavathi B and Kumar R. Steering estrogen signals from the plasma membrane to the nucleus: Two sides of the coin J Cell Physiol. 2005;10(3):20011-20551.
20. Kiziltan M, Benbir G, Akalin M. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. Clin Neurophysiol. 2006;117:1862-1866.
21. Alberti SG, Zimmet G. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Diabetes UK. 2006;605:23-40.
22. Hsueh W, Anderson P. The endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. Hypertension. 1992;116(20):253-263.
23. Cohen D, Neil H, Thorogood M, Mann J. A population-based study of the incidence of complication associated with type 2 diabetes in the elderly. Diabetic Med. 1991;8:928-933.
24. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2002;352(2):341–350.
25. Duby J, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy an intensive review. Am J Health-Sys Pharm. 2004;61:160-76.
26. Singleton A, Gordon S, James, et al. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. Diabetes. 2003;52(12):22-32.
27. Donofrio PD, Albers JW. Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. AAEM. 1990;13(6):889-903.
28. Bales and Meals R. Peripheral Neuropathy of the Upper Extremity Department of Orthopedics, University of California. Los Angeles: Indie press; 2009.p.32-37.
29. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The endocrine myopathies. Principles of neurology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1997.p.1440-1442.
30. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008;14(1):23-29.
31. Asad A, Hamed MA, Khan A, et al. Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathy examination score in Type-2 diabetics for detection of Sensorimotor. J Pak Med Association. 2009;30(2):120-129.

32. Preston DC, Shapiro BE. Electromyografi and Neuromuscular Disorder. Clinical Electrophysiologic Correlation. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.p.241-246.
33. Basuki M. Anatomi dan Fisiologi. Petunjuk praktis elektrodiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/SMF RSU DR. Sutomo. Negara press; 2003.p.75-77.
34. Yikuan X. Mechanism for chronic pain geration. Chinese Science Bulletin. 2000;45(9):775-783.
35. Devor M, and Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve injury and intact rats. AJP-JN Physiol December. 1990;64(6):1733-1746.
36. Raminsky M. Ephatic Transmission Between Single Nerve Fibres in The Spinal Nerve Roots of Dystrophic Mice. Journal of Physiol. 1980;305:171-169.
37. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Brill V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. Diabetes Care. 2001;24(2):250-256.
38. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;23(2):101-123.
39. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. World J Gastroenterol. 2007;13(2):175-191.
40. Basuki dan Ermawati. Uji sensitivitas dan spesitivitas Diabetic Neuropathy Examination score dan Modified Diabetic Neuropathy Examination score terhadap pemeriksaan elektromiografi pada penderita polineuropati DM. FK Unair. Surabaya: ITS press; 2007.
41. Kanchanaraksa. Evaluation of Diagnostic and Screening Tests. Validity and Reliability. John hopkins University. Maryland: Hope press; 2008.
42. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley; 198;66(2);6-17.
43. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008;14(1):23-29.
44. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. The Therapy and Follow-up of Sensorimotor Diabetic Neuropathy Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetic Neuropathy. Cologne: committee of the German Diabetes Association (DDG); 2004.186(2):672-675.
45. Tjokroprawiro A. Diabetes mellitus and syndrome 32 (A step forward to era of globalisation). JSPS-DNC symposium. Surabaya: Surabaya press; 2003.p.1991-1996.
46. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the non fasting state to the development cardiovasculer state. Endocrine Review. 2003;19(5):583-592.
47. Wright, E, J.L Bacon dan L.C Glass. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: The Role of Fasting and Postprandial Glycemia. Int J Clin Pract. 2006;60(3):308–314.
48. Uribarri J and Tuttle KR. Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;63(1):1293–1299.
49. Baido RD. Neuropati perifer pada penderita diabetes mellitus. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makassar: Surya Timur press; 2011.p.8-11.
50. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to management, Pharmacology & Therapeutics. 2008:120;1-34.
51. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331-340.
52. Kopth and Patel. Guide to Pain Management in Low-Resource Sourching. International Association for the Study of Pain. Seattle: Urban press; 2000.p.102-105.
53. Jacob. Peripheral Neuropathy. Medifocus Guide. Create Space Independent Publishing Platform. 2010; 800:17-20.
54. Bowditch MG, Sanderson P, Livesey JP. The significance of an absent ankle reflex. J Bone Joint Surg Br. 1996;78:276–279.
55. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(6):331-340.
56. Pusponegoro HD, Wirya W, Pudjiadi AH, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: CV Sagung Seto; 2010.
57. Ahmed SR, Zuberi BF, Afsar S. Frequency of Sensory Neuropathy in Foot of Asymptomatic Type2 Diabetic Patients Using Semmes-Weinstein Monofilament. Pak J Med Sci. 2009;25(3):349-352.
58. Odike MA, Ajaero CA, Oli JM. Is asymptomatic peripheral neuropathy present in Nigerian diabetic patients? An assessment using the United Kingdom screening test (UKST) and bio-thesiometry. Afr J Med Med Sci. 2008;37(3):265-271.
59. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes care. 2008;31(3):464-469.
60. Ginsberg, L. Lecture Notes. Neurology. 2005;8:181-182.
61. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases on Nerve and Muscle. Principles and Practice. 2nd edition. Philadelphia: FA Davis Company; 1989.p.83-104.
62. Jimenez C, Grekin, Leyton, et al. Thermal Threshold: Research Study on Small Fiber Dysfunction in Distal Diabetic Polyneuropathy. Neurological and microvascular function. Journal of Diabetes Science and Technology. 2012;6(1):177-183.
63. Canals J, Povedeno M, Montero J, Pradas J. Diabetic polyneuropathy. Axonal or demyelinating?. Neurophysiol. 2002;42(1):32-36.

Manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala

Neurofeedback's benefit in cognitive impairment therapy after traumatic brain injury

Sari Wahyu Ningrum*, Indarwati Setyaningsih**, Ahmad Asmedi**
*RSUD dr. Soekardjo,Tasikmalaya
**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keywords: *neurofeedback, traumatic brain injury, cognitive impairment*

ABSTRACT

Traumatic brain injury is the most cause of mortality and disability in young people. The survivors were facing disability problem, including cognitive impairment. At presents, conventional cognitive rehabilitation after brain injury had not showed a significant result. The aim of this critical analysis was to analyze and discuss research reports about neurofeedback's benefit in cognitive impairment after traumatic brain injury.
The literatures were searched by MEDLINE with key words neurofeedback, neurotherapy, quantitative electroencephalography (qEEG) biofeedback, traumatic brain injury (TBI), and cognitive impairment, which original text were publicated in English between 2000-2012. Critical analysis of these research articles using a rating scale for article on therapy.
Retrieved five articles that showed neurofeedback's benefits in improve cognitive function after TBI. Three articles used double blind randomized controlled trial method, one with controlled trial method, and one with trial method without control. Analysis result for all articles showed significant difference in cognitive function for group who received 20-25 sessions neurofeedback training, which each session lasted for 40-60 minutes. Neurofeedback was applicable for all classification of TBI, could be used in early phase after TBI, and played role to improved all domain of cognitive function. Side effects were minimal and temporary.
It concluded that neurofeedback was effective, save, and useful in cognitive impairment therapy after mild to severe TBI. Its use was recommended.

Kata kunci: *neurofeedback, traumatic brain injury, cognitive impairment*

ABSTRAK

Cedera kepala merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan utama pada kelompok usia produktif. Korban cedera kepala yang selamat dihadapkan pada permasalahan disabilitas salah satunya gangguan kognitif. Saat ini rehabilitasi kognitif konvensional pasca cedera kepala tidak menunjukkan hasil yang bermakna. Analisis kritis ini bertujuan untuk melakukan telaah dan pembahasan terhadap hasil penelitian mengenai manfaat neurofeedback dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala.
Pencarian literatur menggunakan jasa MEDLINE dengan kata kunci neurofeedback, neurotherapy, quantitative electroencephalography (qEEG) biofeedback, traumatic brain injury, dan cognitive impairment yang dipublikasikan dalam naskah asli bahasa Inggris antara tahun 2000-2012. Artikel yang memenuhi kriteria dianalisis dan dinilai kualitasnya dengan rating scale on therapy.
Diperoleh lima artikel yang menunjukkan manfaat neurofeedback dalam memperbaiki fungsi kognitif pasca cedera kepala. Tiga artikel menggunakan metode uji klinik acak buta ganda terkendali, satu dengan uji klinik terkendali, dan satu uji klinik tanpa kontrol. Hasil analisis dari kelima artikel menunjukkan perbedaan yang bermakna pada fungsi kognitif kelompok yang mendapatkan terapi neurofeedback setelah 20-25 sesi latihan selama 40-60 menit tiap sesinya. Neurofeedback dapat diterapkan pada semua klasifikasi cedera kepala dan diterapkan seawal mungkin pasca cedera, serta berperan dalam perbaikan seluruh domain fungsi kognitif. Efek samping yang ditimbulkan minimal dan bersifat sementara.
Neurofeedback efektif, aman, dan bermakna dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala ringan sampai berat, sehingga penggunaannya dapat direkomendasikan.

Correspondence:
Sari Wahyu Ningrum: sarysulastio@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Cedera kepala merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan utama pada kelompok usia produktif.[1] Kejadian cedera kepala di Indonesia setiap tahunnya diperkirakan mencapai 500.000 kasus dan 70% korban kecelakaan lalu lintas adalah pengendara sepeda motor yang berusia produktif (15-55 tahun).[2] Kematian akibat cedera kepala diperkirakan meningkat dari 5,1 juta menjadi 8,4 juta dan menempati peringkat ketiga *disability adjusted life years* (DALYs) pada tahun 2020.[3]

Peningkatan kualitas penanganan rumah sakit dan diagnosis kegawatan dini telah menurunkan angka kematian, meskipun demikian korban cedera kepala yang selamat masih dihadapkan pada permasalahan disabilitas dengan manifestasi berbagai gejala sisanya. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa banyak pasien cedera kepala ringan (CKR) mengeluhkan mengenai gangguan kognitif pasca cedera kepala.[4,5,6] Sigurdardottir *et al*.[7] melaporkan penurunan fungsi kognitif berupa gangguan memori sebesar 60% pasca CKR, 50% pasca cedera kepala sedang (CKS), dan 20% pasca cedera kepala berat (CKB).

Rehabilitasi dirancang untuk memperbaiki gangguan fungsi kognitif pasca cedera kepala seperti memori, atensi, dan pemecahan masalah. Banyak penelitian melaporkan efektivitasnya yang bermakna secara statistik, namun ternyata tidak lebih efektif dari plasebo. Beberapa penelitian mengenai efektivitas *neurofeedback* dalam memperbaiki fungsi kognitif pasca cedera kepala menunjukkan hasil yang bermakna.[8,9,10] Penulisan referat ini bertujuan melakukan analisis kritis dan telaah terhadap hasil penelitian mengenai manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala.

Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan jasa MEDLINE dengan kata kunci: *neurofeedback, neurotherapy, quantitative Electroencephalography* (qEEG) *biofeedback, traumatic brain injury,* dan *cognitive impairment.* Kriteria terpakai pada studi ini adalah: 1) semua penelitian tentang manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala, 2) naskah asli dalam bahasa Inggris, dan 3) dipublikasikan antara tahun 2000-2012. Kualitas artikel yang telah diperoleh dinilai dengan menggunakan *rating scale for article on therapy*.[11] Jurnal dikatakan berkualitas tinggi apabila jumlah skor berkisar antara 71-83, cukup apabila jumlah skor berkisar antara 40-56, dan rendah apabila jumlah skor berkisar antara 15-38.[12]

DISKUSI

Referat ini membahas tentang manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala. Selama rentang waktu antara tahun 2000-2012 telah terkumpul 20 artikel yang membahas, dan hanya 5 artikel yang dapat dilakukan analisis kritis karena datanya yang lengkap terhadap hasil penelitiannya serta merupakan studi yang dipublikasikan dalam berbagai majalah ilmiah. Kelima artikel tersebut adalah: 1) Changes after EEG Biofeedback and cognitive retraining in Adults with mild traumatic brain injury and attention deficit hyperactivity disorder oleh Tinius & Tinius[8] yang dipublikasikan pada Journal of Neurotherapy, 2000; Vol.4:2, 2) Neurofeedback therapy of attention deficits in patients with traumatic brain injury oleh Keller[13] yang dipublikasikan pada Journal of Neurotherapy, 2001; Vol.5:1/2, 3) Flexyx neurotherapy system in the treatment of traumatic brain injury: an initial evaluation oleh Schoenberger et al.[14] yang dipublikasikan pada Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Professionals, 2001, 4) The effectiveness of EEG Biofeedback and cognitive rehabilitation as treatments for moderate to severe traumatic brain injury oleh Stephens[15] yang dipublikasikan pada Journal of Clinical Neuropsychology, 2006, 5) QEEG, Brain rate, executive functions and neurofeedback training in patients with traumatic brain injury oleh Zorcec et al.[16] yang dipublikasikan pada Journal of Acta Inform Med, 2011; Vol 19 (1): 23-28. Tabel 1 menunjukkan karakteristik artikel penelitian mengenai manfaat *neurofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala.

Penilaian *rating scale for article on therapy* dari masing-masing artikel didapatkan penelitian Schoenberger *et al*.[14] memiliki nilai 95,8%, Tinius & Tinius[8] memiliki nilai 70%, Keller[13] memiliki nilai 84,1%, Stephens[15] memiliki nilai 91,3%, dan Zorcec *et al*.[16] memiliki nilai 57,5%. Kesimpulannya *rating scale for article on therapy* dari keempat artikel pertama memiliki kualitas tinggi, dan satu jurnal dari Zorcec *et al*.[16] dengan kualitas cukup.

Cedera kepala atau trauma kapitis adalah trauma mekanik terhadap kepala baik secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis baik gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial baik temporer maupun permanen.[17] Cedera kepala merupakan hasil dari adanya benturan mekanik pada kepala yang akan memicu respons mekanik pada sel dan jaringan otak. Respons cedera kepala dapat primer maupun sekunder yang menimbulkan deformitas dan regangan serta berakibat kerusakan pada akson, pembuluh darah, *white matter* dan *gray matter*.[18]

Proses kerusakan sel yang terjadi pada cedera kepala terutama sirkuit fronto-subkortikal dapat menyebabkan gangguan kognitif, sosial, dan fungsi eksekutif pasca cedera kepala, serta juga menyebabkan gangguan psikiatri.[19,20] Individu yang mengalami cedera kepala

Tabel 1. Karakteristik penelitian penggunaan *neurofeedback* pada terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala

No	Peneliti	Desain Penelitian	Karakteristik pasien	Tujuan penelitian	Intervensi	Alat Ukur	Jumlah sesi	Waktu penilaian
1.	Schoenberger *et al*., 2001[14]	Uji klinik randomisasi dengan kontrol *wait-list group*	12 pasien, usia 21-53 tahun, CKR, CKS, atau CKB	Menilai perbaikan fungsi kognitif dengan *neurotherapy*	qEEG *biofeedback*	– BDI, MFI, SCL-90-R, AVLT, PASAT, Rey-Osterrieth Complex Figure, TMT, *Controlled Oral Word Association, Digit Span, Digit Symbols*	25 sesi	Sebelum & setelah terapi
2.	Keller, 2000[13]	Uji klinik randomisasi dengan kontrol	12 pasien, usia rerata 31 tahun, CKS	Menilai efektivitas terapi *neurofeedback* dibanding *computer based attention training*	*Neurofeedback* dan *computer based attention training*	– *Cancellation task* – *Choice Reaction task* – *Sustained Attention task*	10 sesi	Sebelum & setelah terapi
3.	Tinius & Tinius, 2000[8]	Uji klinik tanpa randomisasi, kontrol orang normal	16 pasien, usia rerata 25 tahun, CKR	Menilai efektivitas EEG *Biofeedback* dalam terapi gangguan kognitif pasca CKR	EEG *Biofeedback*	IVA CPT, NIS, WAIS-R, WCST	20 sesi	Sebelum & setelah terapi
4.	Stephens, 2006[15]	Uji klinik randomisasi dengan *cross over*	6 pasien, usia rerata 49 tahun, CKS atau CKB	Menilai efektivitas qEEG *biofeedback* dalam perbaikan fungsi kognitif dan EEG	qEEG *biofeedback* dan rehabilitasi kognitif	– EEG, WAIS-III, NART-R, TOVA, PASAT, RAVLT, SCOLP, COWAT, TMT, BDI-II, STAI-II, STAXI-II	20 sesi	Sebelum & setelah terapi, *follow up* 10 minggu
5.	Zorcec *et al*., 2011[16]	Uji klinik tanpa randomisasi	6 pasien, usia rerata 23 tahun, CKR, CKS, atau CKB	Menilai efektivitas terapi *neurofeedback* dalam perbaikan fungsi eksekutif dan qEEG	*Neurofeedback*	VCPT, ACPT, qEEG, WCST, *Stroop test*	20 sesi	Sebelum & setelah terapi

sering menunjukkan gangguan pada proses pengolahan informasi sehingga fungsi kognitif terganggu.[21] Gangguan kognitif yang terjadi meliputi satu atau lebih fungsi kognitif, yaitu orientasi terhadap waktu, tempat dan orang, memori, kemampuan verbal, spasial dan kalkulasi, berpikir abstrak, atensi seperti kemampuan memusatkan perhatian dan kemampuan persepsi.[22]

Rehabilitasi kognitif pasca cedera kepala telah banyak diterapkan, meliputi penggunaan komputer untuk mengerjakan tugas-tugas dalam rangka perbaikan fungsi kognitif, interaksi intensif dengan terapis, dan konseling yang bertujuan membantu pasien beradaptasi dengan kekurangannya. Rehabilitasi kognitif dapat membantu dalam memberikan dukungan psikologis, namun pelacakan literatur tidak menemukan adanya efektivitas rehabilitasi kognitif pasca cedera kepala.[23,24,25]

Sebuah metaanalisis mengenai rehabilitasi kognitif pasca cedera kepala yang dipublikasikan tahun 1971 sampai 2008 menyimpulkan tidak ada rekomendasi yang mendukung perbaikan fungsi kognitif pasca cedera kepala dengan menggunakan rehabilitasi kognitif konvensional.[25] Penggunaan *neurofeedback* sebagai salah satu terapi pasca cedera kepala memberikan harapan baru dalam perbaikan fungsi neuron dan memperbaiki gangguan yang diakibatkan disfungsi neuronal pasca cedera kepala, contohnya gangguan kognitif.[26]

Neurofeedback atau sering disebut *neurotherapy* atau *quantitative* EEG (qEEG) *biofeedback* merupakan prosedur pengkondisian gelombang otak atau pelatihan gelombang otak oleh seorang individu dengan memodifikasi amplitudo, frekuensi atau koherensi dari dinamika neurofisiologis otak mereka sendiri.[27] Aktivitas gelombang otak yang terekam pada qEEG dipercaya sebagai manifestasi aktivitas elektrik pada neuron kortikal yang dikendalikan oleh generator subkortikal dari talamus, hipokampus, dan septum, di mana osilasi talamokortikal bertanggungjawab dalam inisiasi waktu dan penyaluran informasi antar berbagai struktur di otak.[28] Kerusakan *white* atau *gray matter,* perubahan koherensi atau korelasi pada korteks, atau pada area fungsional yang lebih jauh pasca cedera kepala menimbulkan beberapa gambaran pada EEG, meliputi perubahan *spectral power* sampai dengan perubahan konektivitas.[29]

Disritme pada osilasi talamokortikal pasca cedera kepala dipercaya muncul akibat disregulasi sirkuit

subkortikal dan kortikokortikal yang menyebabkan munculnya gambaran EEG abnormal pada aktivitas irama dasar. Hal ini yang menjadi dasar teori *neurofeedback*. *Neurofeedback* dirancang untuk meregulasi ulang atau mengoptimalkan homeostasis, kemampuan neuron, dan konektivitas antar bagian di otak.[30,31]

Akibat pasca cedera kepala berupa gangguan kognitif berhubungan dengan adanya gangguan neurofisiologi otak, terutama berlebihnya gelombang *theta*. Hal ini diakibatkan berkurangnya metabolisme serebral dan aliran darah otak yang menunjukkan terjadinya hipoksia dan iskemia, gangguan dari sintesis atau pengeluaran neurotransmiter, dan proses *patologis* lainnya.[32]

Otak adalah satu-satunya organ tubuh manusia yang dapat belajar dengan memerlukan triliunan konektivitas antar neuron yang berkomunikasi melalui sinyal elektrik dan dapat diukur menggunakan qEEG. Ketidaktepatan sinyal tersebut menyebabkan otak tidak berfungsi dengan optimal. *Neurofeedback* bertujuan menghambat aktivitas gelombang *theta* yang berlebih, memperbaiki konektivitas di otak, dan mengembalikan fungsi dasar elektrofisiologis otak pada level normal.[33]

Berbagai pendekatan qEEG *neurofeedback* pada gangguan kognitif pasca cedera kepala dalam pelaksanaannya terdiri dari: a) *Flexyx Neurotherapy* (saat ini dikenal sebagai *Low Energy Neurofeedback System*/LENS) merupakan modifikasi teknik EEG *biofeedback* yang mengkombinasikan qEEG *biofeedback* konvensional dan frekuensi rendah gelombang radio berdasar frekuensi dominan otak dalam usaha mencegah bentuk qEEG yang berhubungan dengan disfungsi kognitif, b) qEEG standar, c) qEEG dengan mata tertutup, dan d) aktivasi *database* qEEG.[14]

Neurofeedback standar bertujuan untuk meningkatkan kekuatan aktivitas beta (13-20 Hz) dan menurunkan aktivitas *theta* (4-8 Hz) melalui jalur sensorimotor yang berlokasi pada bagian sentral kepala (C3, Cz, dan C4). qEEG ditampilkan dalam komputer dan diberikan stimulus dalam bentuk audio visual.[8]

Artikel pertama pada referat ini berjudul *Flexyx neurotherapy system in the treatment of traumatic brain injury: an initial evaluation* oleh Schoenberger *et al*.[14] dipublikasikan pada Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Professionals tahun 2001. Artikel ini bertujuan menilai efektivitas *Flexyx Neurotherapy System* (FNS) pada terapi pasca cedera kepala dengan metode acak buta ganda.

Dua belas pasien dengan rentang usia 21 sampai 53 tahun dan mengalami gangguan kognitif yang mengganggu fungsi sehari-hari diikutsertakan dalam penelitian ini. Klasifikasi cedera kepala mulai dari CKR sampai CKB. Seluruh sampel mengalami cedera kepala minimal 12 bulan sebelum ikut serta dalam penelitian dan mengalami gangguan kognitif pasca cedera kepala. Pasien dengan riwayat cedera kepala dengan luka tembus, penyalahgunaan narkotika, psikotropika, dan zat adiktif sebelumnya, riwayat psikotik, dan riwayat kejang sebelum dan pasca cedera kepala di eksklusi dari penelitian. Seluruh sampel menjalani pemeriksaan neuropsikologi dan qEEG. Sampel secara acak di bagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok 1 yang mendapatkan terapi *neurofeedback* sebanyak 25 sesi selama 5-8 minggu, dan kelompok 2 yang merupakan kontrol berada dalam daftar tunggu untuk menjalani terapi *neurofeedback* setelah 6-8 minggu kelompok 1 menyelesaikan sesinya.

Outcome yang dinilai pada penelitian ini diukur dengan menggunakan *Individualized Symptom Rating Scale*, *Beck Depression Inventory* (BDI), *Multidimensional Fatique Inventory* (MFI), *Symptom Checklist 90 Revised* (SCL-90-R), *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT), *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), *Rey-Osterristh Complex Figure*, *Trail Making Test*, *Controlled Oral Word Association*, *Digit Span Backwards*, dan *Digit Symbol*.

Kelompok 1 menunjukkan perbaikan yang bermakna dibanding kontrol pada *Digit Span Backwards* ($f=5,37$; $p<0,05$), *the interference trial* ($f=5,54$; $p<0,05$), *delayed recall trial* ($f=7,47$; $p<0,03$), dan PASAT ($f=8,08$; $p<0,02$). Tujuh dari 12 pasien melaporkan perbaikan dalam fungsi sehari-hari setelah menjalani terapi *neurofeedback*, di mana mereka dapat kembali bekerja secara profesional atau mengerjakan tugas akademisnya. Beberapa efek samping yang bersifat sementara dilaporkan pada penelitian ini. Efek samping tersebut muncul pada sesi 1 sampai 6 dan menghilang dalam beberapa hari, meliputi nyeri kepala, *dizziness*, *nausea*, dan kesemutan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa FNS dapat menjadi alternatif terapi baru yang menjanjikan dalam terapi pasca cedera kepala dengan efek samping minimal.

Flexyx neurotherapy system (FNS) adalah salah satu bentuk *neurofeedback* yang merupakan kombinasi dari konvensional EEG *biofeedback* dan stimulasi *photic*. Pasien menggunakan kacamata yang memiliki diode pancar cahaya (*light-emitting diode* atau LED), menempel pada lensa. Perekaman EEG dilakukan sebelum FNS. Gelombang otak yang didapat pada perekaman EEG dijadikan penunjuk dalam mengatur pancaran LED, yang juga akan mempengaruhi EEG. Stimulasi cahaya yang digunakan berada di bawah ambang batas dan tidak dapat dilihat oleh pasien. *Flexyx neurotherapy system* bersifat non invasif dan tidak menyakitkan.[14] Efek positif sudah didapatkan pada sesi ke-3 atau 4. Gangguan kognitif yang kompleks mungkin

memerlukan 40 sesi atau lebih. Setiap sesi memerlukan waktu sekitar 30 menit.[34]

Ochs[35] melaporkan penelitian mengenai efektivitas FNS pada pasca cedera kepala, di mana sebanyak 20 pasien rawat jalan pasca cedera kepala baik ringan sampai berat dengan rerata durasi gejala lebih kurang 3 tahun mendapat terapi FNS. Masing-masing pasien mendapat 16 sesi FNS selama 20 menit setiap sesinya. Sembilan belas dari 20 pasien melaporkan adanya perbaikan fungsi kognitif dan psikiatri. Perbaikan seluruh gejala sudah dapat dilihat setelah 6 sesi terapi FNS dan perbaikan fungsi kognitif keseluruhan terjadi setelah 16 sesi FNS. Nelson & Esty[10] dalam penelitiannya menyimpulkan FNS dapat membantu mengurangi gejala yang muncul pasca cedera kepala pada tentara yang mengalami gangguan *neurobehaviour* dan *posttraumatic stress disorders*.

Penelitian mengenai manfaat terapi *neurofeedback* pada cedera kepala telah banyak dipublikasikan. Thornton & Carmody[36] menyimpulkan bahwa *neurofeedback* lebih unggul dibanding rehabilitasi neurokognitif dan terapi medikasi lainnya pada pasien dengan gangguan kognitif pasca cedera kepala.

Hoffman *et al*.[37] melaporkan perbaikan disfungsi pasca cedera kepala dengan menggunakan terapi *neurofeedback*. Rerata pasien memulai terapi minimal 6 bulan pasca cedera kepala dan mendapat terapi *neurofeedback* sekitar 40 sesi. Delapan puluh persen kasus mengalami perbaikan minimal 70%. Hasil klinis yang baik juga dilaporkan pada pasien yang telah mengalami cedera kepala beberapa tahun.

Gangguan atensi sebagai konsekuensi dari *diffuse axonal injury* (DAI) yang menyebabkan berkurangnya kecepatan dalam memproses informasi biasa terjadi pasca cedera kepala. *Neurofeedback* dapat digunakan untuk memperbaiki fungsi atensi seperti pada penelitian oleh Keller yang menunjukkan adanya penurunan yang bermakna pada *reaction time* (p =0,006).[13]

Keller[13] dalam artikel kedua melakukan penelitian acak buta ganda terhadap 21 pasien pasca cedera kepala dengan gangguan atensi. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas terapi *neurofeedback* pada pasien pasca cedera kepala dengan gangguan atensi dibanding kontrol yang mendapatkan latihan *computer-based attention*. Kriteria inklusi adalah subjek dengan gangguan atensi pasca CKS dan tidak terdapat riwayat gangguan kognitif sebelumnya. Rerata usia subjek adalah 31 tahun dan rerata waktu cedera kepala sampai dengan dilakukannya terapi *neurofeedback* adalah 3,8 bulan.

Sampel secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 12 pasien menjalani terapi *neurofeedback* dan 9 pasien menjalani latihan perbaikan atensi berbasis komputer (*computer based attention training*) sebagai kontrol. Sebanyak 10 sesi terapi *neurofeedback* dan *computer based attention training* diberikan dalam waktu 2 minggu, di mana setiap sesi berlangsung selama 30 menit.

Outcome utama yang diharapkan pada penelitian ini adalah perbaikan atensi yang diukur dengan *attention tasks*, terdiri dari *letter cancellation task*, *simple choice reaction task*, dan *sustained attention*. Analisis menggunakan Friedman *two-way analysis of variance* dan Wilcoxon *test*.

Kedua kelompok menunjukkan perbaikan atensi pasca terapi, namun hanya kelompok yang mendapatkan terapi *neurofeedback* menunjukkan penurunan jumlah kesalahan yang bermakna pada *cancellation tasks* (p =0,032), deteksi stimulus pada *cancellation task* dan *choice reaction task* (p =0,009 dan p =0,013), dan *reaction time* pada *sustained attention task* (p =0,006). Penelitian ini menyimpulkan *neurofeedback* merupakan metode terapi yang menjanjikan untuk terapi gangguan atensi pada pasien pasca cedera kepala dan dapat digunakan seawal mungkin pada fase rehabilitasi pasien pasca cedera kepala.

Beberapa penelitian mengenai *reaction time* pasca cedera kepala juga melaporkan adanya kelambatan proses informasi diakibatkan lemahnya hubungan antar sirkuit di otak yang ditunjukkan dengan dibutuhkan waktu lebih lama dalam mengerjakan tugas.[38,39] Pernyataan ini didukung oleh Thatcher *et al*.[40] yang melaporkan bahwa kerusakan antar sirkuit menyebabkan gangguan atensi dan aktivitas otak. *Neurofeedback* merupakan metode yang tepat untuk memperbaiki rusaknya mekanisme yang bertanggung jawab dalam mengatur aktivitas ritme otak, sehingga penggunaannya seawal mungkin pasca cedera kepala sangat disarankan.

Hughes & John[41] dalam penelitian mengenai qEEG melaporkan adanya persamaan pola defisit pada frontal antara cedera kepala dan ADHD. Keduanya menunjukkan hiperkoherensi prefrontal dan berlebihnya aktivitas gelombang lambat (*theta*) pada frontal, serta kesamaan dalam pola disfungsi parietal. Hal ini menunjukkan patomekanisme gangguan atensi pada cedera kepala. Penelitian ini didukung oleh Max *et al*.[42] dalam penelitian prospektifnya yang melaporkan penurunan atensi dalam 2 tahun pasca cedera kepala. Gejala ini berhubungan secara signifikan dengan keparahan cedera kepala, dan konsisten dengan kerusakan otak.

Tinius & Tinius[8] dalam artikel ketiga melakukan penelitian terhadap 16 pasien pasca CKR dan 13 pasien *attention deficits hyperactivity disorders* (ADHD) dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan terapi sebanyak 15 subjek. Tujuan dari penelitian ini untuk menilai efektivitas *electroencephalography*

(EEG) *biofeedback* dalam terapi fungsi kognitif pada pasien pasca cedera kepala. *Outcome* utama berupa fungsi kognitif diukur sebelum dan setelah terapi *neurofeedback*. Sesi terapi yang harus dijalani subjek adalah sebanyak 20 sesi selama 30-40 menit tiap sesinya. Analisis statistik dengan *Bonferroni-t test* dan level kemaknaan adalah p <0,05.

Hasil analisis untuk tes IVA sebelum dan setelah menjalani 20 sesi terapi *neurofeedback* menunjukkan hasil yang signifikan pada *full scale attention quotient* (FSAQ) (f=5,76; df=2,42; p <0,006), *full scale responsse quotient* (FSRQ) (f=6,40; df=2,42; p <0,004), *auditory attention quotient* (AAQ) (f =2,09; df =8,76; p <0,04), *visual attention quotient* (VAQ) (f =3,09; df =2,42; p <0,05), *auditory responsse control quotient* (ARCQ) (f =6,29; df=2,42; p <0,004), dan *visual responsse control quotient* (VRCQ) (f =5,27; df =2,42; p <0,009). Hasil analisis untuk *wechsler adult intelligence scale-revised* (WAIS-R) (f =2,73; df =6,54; p <0,02) dan *wisconsin card sorting test* (WCST) (f =2,42; df =8,66; p =0,02) juga menunjukkan hasil yang signifikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* dapat menjadi terapi alternatif pilihan pada pasien dengan gangguan kognitif pasca cedera kepala.

Protokol *neurofeedback* dimulai dengan menentukan gelombang otak yang akan diubah, area yang akan dilatih, montase yang akan digunakan, dan besarnya target frekuensi gelombang otak masing-masing pasien. Hal ini semua diketahui dengan melakukan pemeriksaan qEEG terlebih dahulu.

Protokol *neurofeedback* disesuaikan dengan hasil analisis qEEG sebelum latihan. Protokol 1 adalah lokasi intervensi (peningkatan beta dan inhibisi *theta*). Terdapat 2 intervensi, yang pertama didesain untuk menekan aktivitas *theta* sekaligus meningkatkan *sensory motor rhythm* (SMR) (12-15 Hz) dan beta (15-18 Hz) pada Cz. Kedua meningkatkan beta pada T3 dan C3 sekaligus menekan amplitudo *theta*.[43] Perbandingan qEEG sebelum terapi dengan *database* normal menjadi patokan dalam latihan. Gelombang *theta* yang terlalu tinggi dapat diturunkan dengan latihan pada Cz (diikuti C3 dan C4 jika perlu).[8]

Protokol 2 adalah intervensi pada konektivitas (koherensi dan fase). Thornton[44] mendokumentasikan adanya koherensi dan fase dengan frekuensi tinggi (32-36 Hz) pada lobus frontal pasca cedera kepala. Protokol yang digunakan untuk memperbaiki koherensi antar hemisfer atau lobus disesuaikan dengan lokasi spesifik pada gangguan fungsi kognitif. Contohnya bila pasien menunjukkan defisit koherensi beta pada proyeksi aktivitas dari frontal kanan (F4) ke posterior kiri (T5-P3-O1) selama dalam kondisi mengerjakan tugas *recall*, maka intervensi langsung diberikan pada lokasi yang bermasalah.

Tinius & Tinius[8] menuliskan mengenai panduan terapi *neurofeedback* pada cedera kepala. Pertama adalah pemasangan elektroda, dimulai pada CZ dan C3 atau C4. Kedua adalah protokol *theta* dan SMR, terdiri dari 1) jika *theta* tinggi maka turunkan *theta* pada CZ, 2) jika *theta* rendah maka naikkan SMR pada CZ, 3) jika nyeri kepala maka naikkan SMR pada CZ, dan 4) jika depresi maka naikkan alfa atau beta pada CZ. Ketiga adalah latihan koherensi (*coherence training*), dimulai dengan 1) frontal alfa dan beta, 2) koneksi pendek dilanjutkan dengan koneksi panjang, dan 3) dari CZ, C3, dan C4 kemudian di pindah ke depan dan ke belakang. Keempat adalah catatan untuk latihan koherensi, yaitu 1) meningkatkan koherensi adalah mudah namun penurunannya lebih sulit, dan 2) mulailah latihan koherensi setelah sesi ke 5 atau 6 dari latihan unipolar. Kelima adalah penggunaan *intermediate visual and auditory* (IVA) sebagai *guide* dalam peletakan elektroda, di mana jika 1) *visual attention quotient* (VAQ) rendah, maka mulailah pada C4 (penurunan *theta* atau peningkatan SMR) pada *feedback* visual; dan 2) jika *auditory attention quotient* (AAQ) rendah, maka mulailah pada C3 (penurunan *theta* atau peningkatan SMR) pada *feedback* auditori.

Penelitian lainnya yang bertujuan menilai *outcome* fungsional pada pasien CKR dilakukan oleh Walker *et al*.[9] dengan desain *non controlled study*. Sebanyak 26 pasien mendapatkan terapi *neurofeedback* sebanyak 40 sesi. Perbaikan *outcome* fungsional secara bermakna didapatkan pada 88% pasien, terutama adanya perbaikan fungsi kognitif sehingga pasien dapat kembali bekerja seperti sebelum cedera kepala.

Artikel keempat pada referat ini berjudul *The effectiveness of EEG Biofeedback and cognitive rehabilitation as treatments for moderate to severe traumatic brain injury* oleh Stephens[15] yang dipublikasikan pada Journal of Clinical Neuropsychology tahun 2006. Artikel ini bertujuan untuk menilai efektivitas EEG *biofeedback* dalam terapi gangguan kognitif, emosi, dan *behaviour* sebagai akibat cedera kepala. Penelitian ini merupakan *single case study cross-over*. Enam pasien diikutsertakan pada penelitian ini dengan rerata usia 49 tahun dan mengalami gangguan kognitif pasca cedera kepala dengan rerata *onset* cedera kepala 16,7 tahun serta terdiri dari pasien pasca CKS dan CKB.

Kriteria eksklusi penelitian ini antara lain *onset* cedera kepala <12 bulan, riwayat tumor otak, penyakit serebrovaskular, defisit neurologis sebelum cedera kepala, dan gangguan psikiatri. Seluruh sampel menjalani pemeriksaan intelegensi, fungsi kognitif, psikiatri, dan qEEG sebelum dan setelah terapi. Pasien secara acak dikelompokkan menjadi 2, yaitu kelompok 1 yang menjalani terapi *neurofeedback* sebanyak 20 sesi selama 60 menit tiap sesi dalam waktu 10 minggu terlebih

dahulu diikuti rehabilitasi kognitif sebanyak 20 sesi selama 60 menit dalam waktu 10 minggu. Kelompok 2 sebagai kontrol yaitu sampel yang menjalani rehabilitasi kognitif terlebih dahulu kemudian diikuti dengan terapi *neurofeedback* dengan jumlah dan waktu yang sama dengan kelompok 1. Seluruh kelompok menjalani *follow up* 10 minggu setelah seluruh sesi *neurofeedback* dan rehabilitasi kognitif selesai.

EEG *biofeedback* walaupun tidak bermakna secara statistik ternyata lebih efektif dibanding rehabilitasi kognitif konvensional dalam meningkatkan proses informasi, penamaan, *complex attentional control*, inhibisi respons, dan kecepatan berbahasa, serta lebih bermakna dalam mengurangi gejala. Penelitian ini menyimpulkan bahwa secara keseluruhan EEG *biofeedback* lebih efektif dalam terapi gangguan kognitif dibanding rehabilitasi kognitif konvensional sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Fungsi eksekutif dapat terganggu pasca cedera kepala akibat gangguan pada salah satu dari tiga sirkuit fronto-subkortikal yang memiliki peran dalam pembentukan perilaku non motorik.[45] *Neurofeedback* diketahui dapat memperbaiki fungsi eksekutif yang terganggu pasca cedera kepala. Hal ini dibuktikan oleh Zorcec *et al*.[16] dalam penelitiannya yang berjudul *QEEG, Brain rate, executive functions and neurofeedback training in patients with traumatic brain injury* yang dipublikasikan pada Journal of Acta Inform Med tahun 2011 membuktikan adanya perbaikan fungsi eksekutif pada pasien pasca cedera kepala.

Salah satu tujuan dari penelitian ini adalah menilai perbaikan fungsi eksekutif setelah terapi *neurofeedback*. Penelitian ini dilakukan tanpa randomisasi dan *outcome* utama dari fungsi eksekutif diukur dengan WCST dan Stroop *test*. Analisis menggunakan *student t-test*.

Penelitian ini mengikutsertakan 6 pasien dengan rerata usia 23 tahun sebagai sampel penelitian dengan klasifikasi CKR sampai CKB. Rerata durasi cedera kepala 4,16 tahun. Seluruh sampel menjalani pemeriksaan intelegensi, fungsi eksekutif, dan qEEG sebelum dan setelah terapi *neurofeedback*. Terapi *neurofeedback* diberikan sebanyak 20 sesi selama 40 menit setiap sesinya dan dilakukan 2 kali dalam seminggu.

Subjek penelitian menunjukkan adanya perbaikan fungsi eksekutif pasca *neurofeedback*. Stroop *test* menunjukkan perbaikan pasca terapi *neurofeedback* walau tidak bermakna secara statistik. *Perseverations test* pada WCST menunjukkan terjadi perbaikan pasca *neurofeedback* dengan kemaknaan yang tinggi (p =0,0000). Penelitian ini menyimpulkan bahwa *neurofeedback* efektif sebagai terapi dalam mengatasi akibat pasca cedera kepala, seperti gangguan kognitif, fungsi eksekutif, dan ketidakstabilan emosi.

Manfaat *neurofeedback* dalam perbaikan fungsi memori pasca cedera kepala juga terlihat pada penelitian oleh Thornton.[46] Terapi *neurofeedback* menunjukkan adanya normalisasi gambaran qEEG yang sebelum terapi menunjukkan adanya penyimpangan. *Neurofeedback* berperan dalam menghambat gelombang *theta* dan meningkatkan gelombang beta pada area sensorimotor dan bicara. Dilaporkan terdapat perbaikan mulai 68% sampai 81% dari penilaian awal diberikan intervensi berupa kelancaran bicara (*speech fluency*), menemukan kata, atensi, dan konsentrasi.

Kegagalan mekanisme otak dalam mempertahankan komunikasinya pasca cedera kepala dipercaya sebagai penyebab hilangnya konektivitas pada serebral.[47] Latihan *neurofeedback* berperan pada rehabilitasi neuro-neuronal di mana hasilnya terjadi karena adanya neuroplastisitas pada sistem saraf. Neuroplastisitas pada otak merujuk pada kemampuan untuk *learning* dengan menambahkan atau mengganti koneksi neuron, serta memperbanyak sel. Latihan dan sosialisasi berperan besar dalam membentuk sel baru, jaringan dan komunikasi neural yang lebih baik, serta perbaikan regulasi neural.[48]

Empat penelitian lainnya dengan desain *non-controlled study* dilakukan guna melihat efektivitas *neurofeedback* pasca cedera kepala.[49,50,51,52] Keempat penelitian itu menggunakan 27 pasien pasca cedera kepala. Pasien pasca cedera kepala mengalami perbaikan setelah menjalani sesi *neurofeedback* (23–132 sesi). Perbaikan tersebut meliputi fungsi motorik sebanyak 77%, fungsi kognitif 87%, nyeri 80%, gejala psikiatri 67%, dengan rentang perbaikan gejala 59%-87%. Penelitian tersebut juga menampilkan adanya normalisasi frekuensi otak pada qEEG, sehingga disimpulkan bahwa *neurofeedback* bermanfaat penggunaannya dalam terapi akibat pasca cedera kepala.

Penelitian dan pengalaman klinis sejauh ini membuktikan bahwa *neurofeedback* memberikan banyak manfaat yang signifikan walau setelah beberapa tahun pasca cedera kepala. Literatur mengenai *neurofeedback* menyimpulkan efek latihan *neurofeedback* dapat bertahan sampai dengan 10 tahun dengan jumlah intervensi berkisar antara 10–132 sesi, serta perbaikan memori auditori dapat bertahan sampai 11 bulan pada pasien pasca cedera kepala.[53,54,55]

Beberapa literatur melaporkan adanya efek samping terapi *neurofeedback*. Efek samping tersebut bersifat sementara pada awal terapi. Efek samping ringan kadang muncul dalam latihan *neurofeedback*, contohnya lelah, cemas, nyeri kepala, sulit tidur, atau gelisah. Semua perasaan tidak nyaman tersebut akan hilang setelah beberapa kali latihan. Terapis akan merubah protokol latihan atau dengan mengurangi durasi terapi jika pasien merasakan hal tersebut sehingga cepat diatasi. Efek negatif akan muncul

apabila pelatih kurang memiliki pengetahuan mengenai *neurofeedback* dan belum bersertifikat profesional sebagai pelatih. Hal ini dikarenakan latihan ini berdasar pada perubahan aktivitas gelombang otak dan tidak semua pasien memerlukan latihan yang sama. Efek samping *neurotherapy* yang pernah dilaporkan klinisi antara lain agitasi, ansietas, panik, mania, nyeri kepala, mual, *fatique*, gangguan tidur, sensitif, inkontinensia, *eneuresis*, depresi, *tics*, *seizure*.[56,57]

Schoenberger *et al*.[14] melaporkan efek samping terapi *neurofeedback*. Efek samping tersebut bersifat sementara pada awal terapi, meliputi nyeri kepala, *dizziness*, *nausea*, dan kesemutan. Reaksi ini muncul pada sesi 1 sampai 6 dan akan menghilang dalam beberapa hari.

Neurofeedback merupakan suatu rehabilitasi intervensi yang non invasif, efektif, dan aman pada terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala walaupun dengan jumlah sesi dan berbagai pendekatan yang berbeda. Terapi *neurofeedback* bisa diberikan seawal mungkin pasca cedera kepala baik CKR, CKS, maupun CKB.[8,13,14,15,16]

SIMPULAN

Hasil analisis kritis di atas menunjukkan bahwa *neurofeedback* efektif, aman, dan bermakna digunakan dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala ringan sampai berat.

Berbagai pendekatan *neurofeedback* yang berbeda dapat digunakan dalam terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala. Terapi *neurofeedback* sebanyak 20-25 sesi selama 40-60 menit setiap sesinya memberikan hasil yang bermakna dalam perbaikan fungsi kognitif pasca cedera kepala.

Analisis kritis ini merekomendasikan *neurofeedback* sebagai terapi gangguan kognitif pasca cedera kepala ringan sampai berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yattoo GH, Tabish A. The profile of head injuries and traumatic brain injury deaths in Kashmir. Journal of Trauma Management & Outcomes. 2008;2(5)
2. Ikatan Ahli Bedah Indonesia (IKABI). Cedera Kepala. In: Advanced Trauma Life Support fo Doctors. Ikatan Ahli Bedah Indonesia. Jakarta: Komisi trauma IKABI; 2004.
3. Murra CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 disease and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380:2197-2223.
4. Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J. Summary of the who collaborating centre for neurotrauma task force on mild traumatic brain injury. J Rehabil Med. 2005;37:137–141.
5. Whitnall L, McMillan TM, Teasdale GM. Disability in young people and adults after head injury: 5-7 year follow up of a prospective cohort study. J Neural Neurosurg Psychiatry. 2006;77:640-645.
6. Lannsjö M. Mild Traumatic Brain Injury: Studies on outcome and prognostic factors. Swedish: Uppsala Universitet; 2012.
7. Sigurdardottir S, Andelic N, Roe C, Jerstad T, Schanke AK. Post-concussion symptoms after traumatic brain injury at 3 and 12 months post-injury: a prospective study. Brain injury. 2009;23(6):489-497.
8. Tinius TP, Tinius KA. Changes after EEG Biofeedback and cognitive retraining in adults with mild traumatic brain injury and attention deficit hyperactivity disorders. Journal of Neurotherapy. 2002;4(2).
9. Walker JE, Norman CA, Weber RK. Impact of qEEG-guided coherence training for patients with a mild closed head injury. Journal of Neurotherapy. 2002;6(2).
10. Nelson DV, Esty ML. Neurotherapy of traumatic brain injury/posttraumatic stress symptoms in OEF/OIF veterans. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. 2012;24:237-240.
11. Dixon R, Munro J, Silock P. The Evidence Based Medicine: Critical Appraisal for Clinical Problem Solving.Ltd Oxford; Reed Educational and Professional Publising; 1997.
12. Lamsudin R. Meta-Analisis. Dalam: Husni A, Epidemiologi Klinik dan Critical Appraisal. Semarang: Badan Penerbit UNDIP; 1996;pp.43-53.
13. Keller I. Neurofeedback theraphy of attention deficits in patients with traumatic brain injury. Journal of Neurotherapy. 2001;5(1/2).
14. Schoenberger NE, Shiflett SC, Esty ML, Ochs L, Matheis RJ. Flexyx neurotherapy system in the treatment of traumatic brain injury: an initial evaluation. Physical Medicine and Rehabilitation Professionals. 2001.
15. Stephens. The effectiveness of EEG Biofeedback and cognitive rehabilitation as treatments for moderate to severe traumatic brain injury oleh Stephens yang dipublikasikan. Journal of Clinical Neurophsycology. 2006.
16. Zorcec T, Demerdzieva A, Pop-Jordanova N. QEEG, Brain Rate, Executive Function and Neurofeedback Training in Patients with Traumatic Brain Injury. Journal of Acta Inform Med. 2001;19(1):23-28.
17. Perdossi. Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal. Jakarta: Perdossi; 2006.
18. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, Patel MC, Counsell SJ, Sharp DJ. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. Brain. 2011;134:449–463.
19. Zappala G, Schotten MT, Eslinger PJ. Traumatic brain injury and the frontal lobes: what can we gain with diffusion tensor imaging? Cortex. 2011;XXX:1-10.
20. Halbauer JD, Ashford W, Zeitzer JM, Adamson MM, Lew HL, Yesavage JA. Neuropsychiatric diagnosis and management of chronic sequelae of war-related mild to moderate traumatic brain injury**.** Journal of Rehabilitation Research & Development. 2009;46(6):757-796.
21. Hoofien D, Gilboa A, Vakil E, Donovick PJ. Traumatic brain injury (TBI) 10-20 years later: a comprehensive outcome study of psychiatric symptomatology, cognitive abilities and psychosocial functioning. Brain Injury. 2001;15(3):189-209.
22. American Psychiatric Association. Neurocognitive Disorders. A Proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders. Washington: 2010.
23. Salazar AM, Warden DL, Schwab K, Spector J, Braverman S, Walter J, *et al*. Cognitive rehabilitation for traumatic brain

injury: a randomized trial. Defense and Veterans Head Injury Program (DVHIP) Study Group. JAMA. 2000;283(23):3075-3081.

24. Park NW, Ingles JL. Effectiveness of Attention Rehabilitation After an Acquired Brain Injury: A Meta-Analysis. Neuropsychology. 2001;1(2):199-210.
25. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, et al. Evidence based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys Med Rehabilitation. 2001;92.
26. Duff J. The usefulness of quantitative EEG (QEEG) and neurotherapy in the assessment and treatment of post-concussion syndrome. Clinical EEG and Neuroscience. 2004;35(4).
27. Othmer S, Othmer SF. Post traumatic stress disorders-the neurofeedback remedy. Biofeedback. 2009;37;24-31.
28. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, Sejnowski T. Neuronal synchronization and thalamocortical rhythms in sleep wake and epilepsy. In: Jasper's Basic Mechanisms of The Epilepsies.4th Ed. Canada: National Center for Biotechnology Information; 2012.
29. Gunkelman J. EEG finding in Traumatic Brain Injury. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 2008.
30. Narboux-Neˆme N, Evrard A, Ferezou I, Erzurumlu RS, Kaeser PS, Laine J, Rossier J, Ropert N, Su¨dhof TC, Gaspar P. Neurotransmitter release at the thalamocortical synapse instructs barrel formation but not axon patterning in the somatosensory cortex. The Journal of Neuroscience. 2012;32(18):6183-6196.
31. Halbauer JD, Ashford W, Zeitzer JM, Adamson MM, Lew HL, Yesavage JA. Neuropsychiatric diagnosis and management of chronic sequelae of war-related mild to moderate traumatic brain injury**.** Journal of Rehabilitation Research & Development. 2009;46(6):757-796.
32. Blinowska K, Durka P. Electroencephalography (EEG). Clin Neurophys. 2005;1-13.
33. Hammond DC. What is neurofeedback. Journal of neurotherapy. 2006;10(4)
34. Flexyx. Flexyx Neurotherapy System. 2008. Available from: www.flexyx.com.
35. Ochs L. The Low Energy Neurofeedback System ((LENS): Theory, Background, and Introduction. Journal of Neurotherapy. 2008;10:2-3;5-19.
36. Thornton KE, Carmody DP. Traumatic Brain Injury Rehabilitation: QEEG Biofeedback Treatment Protocol. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2009;34(1):59-68.
37. Hoffman DA, Lubar JF, Thatcher RW, et al. Limitations of the American Academy of Neurology and American Clinical Neurophysiology Society Paper on QEEG. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999;11:3;p:401-407.
38. MacFlynn G, Montgomery EA, Fenton GW, Rutherford W. Measurement of reaction time following minor head injury. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1984;47:1326-1331.
39. Eckner JT, Kutcher JS, Richardson JK. Effect of Concussion on Clinically Measured Reaction Time in 9 NCAA Division I Collegiate Athletes: A Preliminary Study. American Academy of Psysical Medicine and Rehabilitation. 2001;3:212-218.
40. Thatcher RW, McAlaster R, Salazar A. Biophysical Linkage between MRI and EEG Coherence in Closed Head Injury. Neuroimage. 1998;8:307-326.
41. Hughes JR, John ER. Conventional and Quantitative Electroencephalography in Psychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999;11(2):190-208.
42. Max JE, Arndt S, Castillo CS, Bokura H, Robin DA, Lindgren SA, et al. Attention-deficit hyperactivity symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry. 1998;38(8):841-847.
43. Byers AP. Neurofeedback therapy for a mild head injury. Journal of Neurotherapy. 1995;1(1):22–37.
44. Thornton KE. Improvement/Rehabilitation of Memory Functioning with Neurotherapy/QEEG Biofeedback. J Head Trauma Rehabil. 2000;15(6):1–13.
45. Simmons SN, Matthews SC. Neural circuitry of PTSD with or without mild traumatic brain injury: A meta-analysis. Neuropharmacology. 2012;62:598-606.
46. Thornton KE. Electrophysiology (QEEG) of effective reading memory: Towards a generator/activation theory of the mind. Journal of Neurotherapy. 2002;6(3):7–66.
47. Schiff ND. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface. Cleveland clinic journal of medicine. 2010;77(3).
48. Ros T, Munneke MAM, Ruge D, Gruzelier JH, Rothwell JC. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. European Journal of Neuroscience. 2010;11:770-778.
49. Bounias M, Laibow RE, Bonaly A, Stubblebine AN. EEG-NeuroBiofeedback Treatment of Patients with Brain Injury Part 1: Typological Classification of Clinical Syndromes. Journal of Neurotherapy. 2001;5(4).
50. Bounias M, Laibow RE, Stubblebine AN, Sandground H, Bonaly A. EEG-neurofeedback treatment of patients with brain injury: Part 4: Duration of treatments as a function of both the initial load of clinical symptoms and the rate of rehabilitation. Journal of Neurotherapy. 2002;6(1):23-38.
51. Laibow RE, Stubblebine AN, Sandground H, Bounias M. EEG neurobiofeedback treatment of patients with brain injury: Part 2: Changes in EEG parameters versus rehabilitation. Journal of Neurotherapy. 2001;5(4):45–71.
52. Laibow RE, Stubblebine AN, Sandground AN, Bounias M. EEG neurofeedback treatment of patients with brain injury: Part 3: Cardiac parameters and finger temperature changes associated with rehabilitation. Journal of Neurotherapy. 2001;6(1):5-21.
53. Thornton KE, Carmody DP. Electroencephalogram Biofeedback for Reading Disability and Traumatic Brain Injury. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 2005;14:137-162.
54. Tansey MA. Ten year stability of EEG biofeedback results for a hyperactive boy who failed the fourth grade perceptually impaired class. Biofeedback and Self-Regulation. 1993;18(1):33.
55. Lubar JF. Changing EEG activity through biofeedback applications for the diagnosis of learning disabled children. Theory and Practice. 1985;24(2):106–111
56. Hammond DC, Walker J, Hoffman D, Lubar JF, Trudeau D, Gurnee R, Horvat J. Standards for the Use of Quantitative Electroencephalography (QEEG) in Neurofeedback: A Position Paper of the International Society for Neuronal Regulation. Journal of Neurotherapy. 2004;8(1).
57. Hammond DC, Kirk L. First, Do No Harm: Adverse Effects and the Need for Practice Standards in Neurofeedback. Journal of Neurotherapy. 2008;12(1).

Penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan

Substances uses disorders as risk factor of peripheral neuropathy in homeless youth

Suprapto*, Indarwati Setyaningsih**, Sri Sutarni**
*RSUD Dr. RM Soedjarwadi, Klaten
** Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keywords:
substances uses disorders,
risk factor,
peripheral neuropathy,
homeless youth

ABSTRACT

Narcotics, psychotropics, and addictive substances uses disorders increases widely in youth, especially homeless youth. The substances uses disorders impacts are serious, one of them is peripheral neuropathy. Many substances have direct toxic effects and neurotransmitter syntesis disturbances. The aim of this study was to know about substances uses disorders as a risk factor of peripheral neuropathy in homeless youth. The effects of number and duration of substances uses in peripheral neuropathy are still largely unknown.

The design is case control study. Homeless youth between 18-24 years old with peripheral neuropathy as case group and without peripheral neuropathy as control group were recruited in this research. The modified total neuropathy score (mTNS) was used to asses peripheral neuropathy. Car, relax, alone, forget, friends, trouble (CRAFFT) questionnaire was used to asses substances uses disorders.

A total 88 subjects were recruited for study, which each case and control group have 44 subjects. Thirty five subjects in case group and 12 subjects in control group are suffer substances uses disorders. Substances uses disorders increase the risk of peripheral neuropathy in homeless youth (OR =12.50; 95%CI 2.96-52.76; p <0.001). The result of multivariate analysis showed that number of substances used (OR =10.39; 95%CI 1.47-73.42; p =0.019) and duration of substances used (OR =8.35; 95%CI 1.49-46.67; p =0.016) were independently increasing the risk of peripheral neuropathy.

Substances uses disorders is a risk factor of peripheral neuropathy in homeless youth. The number and duration of substances used were risk factors of peripheral neuropathy in homeless youth who suffered substances uses disorders.

Kata kunci:
penyalahgunaan NAPZA,
faktor risiko,
neuropati perifer,
remaja jalanan

ABSTRAK

Penyalahgunaan narkotika, psikotropika, dan zat adiktif lain (NAPZA) semakin meningkat di kalangan remaja, terutama remaja jalanan. Dampak penyalahgunaan NAPZA sangat besar, salah satunya adalah neuropati perifer. Beberapa jenis NAPZA diketahui mempunyai efek toksik langsung terhadap sel saraf maupun gangguan sintesis neurotransmiter. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan. Pengaruh jumlah dan lama penyalahgunaan NAPZA terhadap neuropati perifer masih belum diketahui.

Penelitian ini menggunakan rancangan studi kasus kontrol. Subjek adalah remaja jalanan berusia 18-24 tahun dengan neuropati perifer sebagai kelompok kasus dan tanpa neuropati perifer sebagai kontrol. Modified total neuropathy score (mTNS) digunakan untuk menilai neuropati perifer. Kuesioner car, relax, alone, forget, friends, trouble (CRAFFT) dipakai untuk menentukan penyalahgunaan NAPZA.

Sebanyak 88 subjek terlibat dalam penelitian ini, masing-masing kelompok kasus dan kontrol 44 subjek. Sebanyak 35 subjek dalam kelompok kasus dan 12 subjek dalam kelompok kontrol menyalahgunakan NAPZA. Penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko terjadinya neuropati perifer pada remaja jalanan (OR =12,50; 95%CI 2,96-52,76; p <0,001). Hasil analisis multivariat menunjukkan jumlah NAPZA yang disalahgunakan (OR =10,39; 95%CI 1,47-73,42; p =0,019) dan lama penyalahgunaan NAPZA (OR =8,35; 95%CI 1,49-46,67; p =0,016) meningkatkan risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

Penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan. Jumlah NAPZA yang disalahgunakan dan lama penyalahgunaan NAPZA merupakan faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

Correspondence:
Suprapto: abuaisyah.azka@gmail.com

PENDAHULUAN

Narkotika, psikotropika, dan zat adiktif lain (NAPZA) atau dikenal dengan narkoba telah ada sejak peradaban Mesir kuno. Pemakaian NAPZA secara terus menerus dan berlebihan dapat mengakibatkan ketergantungan fisik dan atau psikologis, serta dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf dan organ penting lainnya.[1,2]

Masalah penyalahgunaan NAPZA di Indonesia saat ini sangat memprihatinkan, salah satu kelompok yang rentan untuk ikut terbawa arus adalah remaja, khususnya remaja jalanan. Kelompok umur 10-19 tahun di Indonesia menurut Biro Pusat Statistik adalah 22%, terdiri dari 50,9% remaja laki-laki dan 49,1% remaja perempuan.[3] Prevalensi penyalahguna narkoba di Indonesia pada tahun 2012 telah mencapai 3,8 juta orang dengan usia antara 10 sampai 60 tahun. Sebanyak 21,2% tersangka kasus NAPZA berada pada kelompok umur 16–24 tahun. Prevalensi penyalahguna NAPZA tertinggi adalah anak jalanan yaitu 28,2%.[4]

Penyalahgunaan NAPZA diketahui berpengaruh terhadap status gizi berupa defisiensi beberapa nutrien atau malnutrisi, penurunan berat badan dan indeks massa tubuh (IMT), khususnya pada penyalahguna kokain, akibat nafsu makan, pola diet atau *intake* makanan yang buruk serta peningkatan metabolisme dan hiperaktivitas.[5,6] Penyalahgunaan heroin bisa mengakibatkan polineuropati toksik, sedangkan N-hexane menyebabkan neuropati perifer berupa aksonopati distal pada para *petrol sniffers*.[7] Beberapa penelitian menyebutkan alkoholisme kronik dan perokok sigaret dapat mengalami polineuropati motorik dan sensorik dengan karakteristik degenerasi aksonal, disertai defisiensi thiamin, riboflavin, pyridoxin dan asam folat akibat gangguan *intake*, absorpsi, dan metabolismenya.[8,9,10]

Studi yang meneliti penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan, lama penyalahgunaan serta jumlah NAPZA yang disalahgunakan, belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan, dan lama penyalahgunaan serta jumlah NAPZA yang disalahgunakan sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

METODE

Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol (*case-control*) yang bersifat epidemiologis analitik observasional untuk menentukan nilai *Odds Ratio* (OR), yaitu seberapa sering terdapat pajanan pada kasus dibanding kontrol.[11] Variabel bebas pada penelitian ini yaitu jenis, jumlah, lama penyalahgunaan serta cara penyalahgunaan NAPZA, usia, jenis kelamin, pendidikan, lama berada di jalanan, status gizi, dan tekanan darah, sedangkan variabel tergantung yaitu neuropati perifer.

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh remaja jalanan di Daerah Istimewa Yogyakarta, sedangkan populasi terjangkau adalah remaja jalanan yang tinggal di rumah singgah di bawah pembinaan Dinas Sosial Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Cara pengambilan sampel adalah dengan *consecutive sampling*.[11]

Kriteria inklusi pada kelompok kasus adalah remaja jalanan dengan neuropati perifer berdasarkan *modified total neuropathy score* (mTNS), dan remaja jalanan tanpa neuropati perifer pada kelompok kontrol dengan *matching* pada usia dan jenis kelamin. Usia kedua kelompok dalam rentang 18–24 tahun, kompos mentis, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah diabetes melitus, keganasan, riwayat kemoterapi, trauma tulang belakang, anemia (Hb) <12 g/dL untuk laki-laki dan <11 g/dL untuk perempuan) dan kadar timbal (Pb) >10 µg/dL.

Penghitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus studi kasus kontrol berpasangan.[11] Berdasarkan rumus tersebut diperoleh jumlah subjek minimal masing-masing kelompok adalah 44 orang sehingga total jumlah subjek dalam penelitian ini adalah 88 orang.

Pada penelitian ini diagnosis neuropati perifer ditentukan dengan *modified total neuropathy score* (mTNS) menilai kombinasi gejala sensorik dan motorik, pemeriksaan sensorik dan motorik, serta refleks tendon. Skor total mTNS adalah 0-24. Makin tinggi skor menunjukkan neuropati yang lebih berat.[12] Kriteria penyalahgunaan NAPZA ditentukan dengan skor CRAFFT (*car, relax, alone, forget, friends, trouble*), dan disebut penyalahgunaan NAPZA apabila skor CRAFFT kuesioner ≥2.[13,14]

Jenis NAPZA pada penelitian ini mengacu pada UU No.5 Tahun 1997 tentang Psikotropika dan UU No.35 Tahun 2009 tentang Narkotika. Cara penyalahgunaan NAPZA adalah cara subjek memasukkan NAPZA ke dalam tubuh, yaitu: melalui mulut, inhalasi, hisap, injeksi, insersi anal, atau meletakkan dalam luka.[15] Status gizi dinilai berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) dalam satuan kg/m^2 dan dikelompokkan menurut kriteria WHO[16] menjadi *underweight* IMT <18,5; normal IMT 18,5-24,9; *overweight* IMT 25,0-29,9; *obese* IMT >30,0. Diukur pula tekanan darah sistolik dan diastolik dengan menggunakan tensimeter air raksa dalam satuan mmHg dan diklasifikasikan berdasarkan JNC VII[17] menjadi normal, prehipertensi, hipertensi *stage* I, dan hipertensi *stage* II.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menghitung *Odds Ratio* (OR) dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95%. Analisis bivariat menggunakan uji Chi-square untuk data kategorikal tidak berpasangan, uji McNemar untuk data kategorikal berpasangan, dan uji-t untuk data numerik. Variabel perancu (*confounding variable*) yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dikendalikan dengan analisis multivariat metode regresi logistik.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan Pemerintah Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Setiap subjek yang terlibat sebagai sampel penelitian ini diberikan penjelasan dan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di beberapa rumah singgah di bawah pembinaan Dinas Sosial Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta pada bulan Juni-September 2013.

Hasil uji reliabilitas alat ukur pada penelitian ini dianggap baik secara statistik yaitu nilai Kappa mTNS adalah 0,87 dan kuesioner CRAFFT sebesar 0,79. Rerata usia subjek adalah 20,82±2,14 tahun dengan rentang usia 18-24 tahun. Jenis kelamin subjek penelitian ini didominasi oleh laki-laki yaitu 56 (63,64%) subjek dengan rerata lama berada di jalanan pada kedua kelompok 6,11±2,91 tahun. Rerata lama mengenyam pendidikan pada kedua kelompok 8,01±2,32 tahun. Status gizi dan tekanan darah subjek pada penelitian ini sebagian besar dalam batas normal, di mana rerata indeks massa tubuh 22,48±5,09 kg/m^2, rerata tekanan darah sistolik 117,05±13,18 mmHg dan rerata tekanan darah diastolik 78,07±9,93 mmHg. Sebanyak 47 (53,41%) dari total subjek merupakan penyalahguna NAPZA dengan skor CRAFFT ≥2, sedangkan rerata lama penyalahgunaan 6,47±3,33 tahun.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata±SD	Min-maks	n	Persentase (%)
Usia (tahun)	20,82±2,14	18-24		
Jenis Kelamin			56	63,64
Laki-laki			32	36,36
Perempuan				
Lama di jalanan (tahun)				
Rerata total	6,11±2,91	1-13		
Pendidikan (tahun)	8,01±2,32	5-12		
SD			35	39,77
SLTP			36	40,91
SLTA			7	7,95
IMT (kg/m^2)	22,48±5,09	16,	13	
Underweight		65-42,	58	14,77
Normal		57	8	65,91
Overweight			9	9,09
Obese				10,23
Tekanan Darah (mmHg)			61	69,32
Sistolik	117,05±13,18	90-150	13	14,77
Diastolik	78,07±9,93	60-110	14	15,91
Normal				
Prehipertensi				
Hipertensi Stage 1				
Skor CRAFFT			47	53,41
≥2 (penyalahguna NAPZA)			41	46,59
0-1 (bukan penyalahguna NAPZA)				
Lama penyalahgunaan NAPZA (tahun)	6,47±3,33		47	

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SLTP: Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama; SLTA: Sekolah Lanjutan Tingkat Atas

Perbandingan karakteristik subjek penelitian antara kelompok kasus dan kontrol berdasarkan variabel usia, jenis kelamin, lama berada di jalanan, pendidikan, status gizi, dan tekanan darah, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Perbedaan yang bermakna terlihat pada variabel penyalahgunaan NAPZA atau skor CRAFFT dan lama penyalahgunaan NAPZA. (Tabel 2)

Jenis NAPZA yang disalahgunakan subjek penelitian ini bermacam-macam. Sebanyak 27 (57,45%) subjek menyalahgunakan zat adiktif dan psikotropika, 12 (25,53%) subjek menyalahgunakan zat adiktif, psikotropika, dan narkotika, serta 8 (17,02%) subjek menyalahgunakan zat adiktif saja. Hampir seluruh subjek penyalahguna NAPZA memakai lebih dari 1 jenis NAPZA dan menggunakan lebih dari satu cara penyalahgunaan seperti diminum (mulut), inhalasi, dan dihisap. Dekstromethorpan merupakan jenis narkotika yang paling banyak disalahgunakan oleh 18 (38,29%) subjek diikuti kodein 9 (19,14%) subjek. Jenis

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kejadian neuropati perifer

Variabel	Neuropati perifer (+)		Neuropati perifer (-)		*p*
	n	%	n	%	
Usia (tahun); rerata±SD		20,93±2,07		20,70±2,23	0,62
Jenis Kelamin	28	63,64	28	63,64	
Laki-laki	16	36,36	16	36,36	1,00
Perempuan					
Lama di jalanan (tahun); rerata±SD		6,25±3,07		5,98±2,78	0,83
Pendidikan (tahun); rerata±SD		7,68±2,39		8,34±2,23	0,17
SD	20	45,45	15	34,09	
SLTP	17	38,64	19	43,18	
SLTA	7	15,91	10	22,73	
IMT (kg/m^2); rerata±SD		22,34±5,32		22,62±4,91	0,82
Underweight	7	15,91	6	13,64	
Normal	30	68,18	28	63,64	
Overweight	3	6,82	5	11,36	
Obese	4	9,09	5	11,36	
Tekanan Darah (mmHg); rerata±SD		116,93±13,61		117,16±12,91	0,91
Sistolik		77,73±10,31		78,41±9,63	0,69
Diastolik	30	68,18	31	70,46	0,81
Normal	8	18,18	5	11,36	
Prehipertensi	6	13,64	8	18,18	
Hipertensi Stage 1					
Skor CRAFFT	35	79,54	12	27,27	<0,001*
≥2 (penyalahguna NAPZA)	9	20,46	32	72,73	
0-1 (bukan penyalahguna NAPZA)					
Lama penyalahgunaan NAPZA (tahun); rerata±SD		7,34±3,19		3,92±2,31	0,008*

Keterangan: * bermakna secara statistik

psikotropika terbanyak yang disalahgunakan adalah golongan benzodiazepin seperti clobazam, lorazepam, nitrazepam, dan alprazolam oleh 40 (85,1%) subjek yang termasuk psikotropika golongan IV, sebanyak 17 (36,17%) subjek menggunakan trihexyphenidyl yang termasuk psikotropika golongan II, dan hanya 5 (10,63%) subjek yang memakai ekstasi yang termasuk psikotropika golongan satu. Seluruh subjek terbukti menggunakan lem, nikotin, dan alkohol yang merupakan zat adiktif (Tabel 3).

Rerata skor mTNS total pada kelompok kasus sebesar 5,73±2,58 dengan rentang skor antara 1-12. Skor tertinggi didapatkan pada domain sensorik nyeri tusukan dan vibrasi dengan rerata 2,18±1,74, sedangkan skor terendah didapatkan pada gejala motorik dengan rerata 0,16±0,37 (Tabel 4).

Hampir seluruh domain neuropati pada skor mTNS menunjukkan rerata yang bermakna (p <0,001). Gejala motorik adalah satu-satunya domain neuropati yang secara statistik tidak berbeda bermakna (p =0,064) (Tabel 5).

Rerata skor mTNS total subjek yang penyalahgunaan zat adiktif, psikotropika, dan narkotika sebesar 5,83±3,54 lebih tinggi dibandingkan subjek yang penyalahgunaan zat adiktif dan psikotropika (4,22±3,05) atau zat adiktif saja (2,63±3,89) (Tabel 6).

Tabel 3. Karakteristik pola penyalahgunaan NAPZA

Variabel	Neuropati perifer (+)		Neuropati perifer (-)		*p*
	n	%	n	%	
Jumlah NAPZA					
≥2 jenis	32	91,4	7	58,3	0,018*
1 jenis	3	8,6	5	41,7	
Jenis NAPZA					
Zat adiktif, psikotropika, narkotika	11	31,4	1	8,3	0,15
Zat adiktif, psikotropika	21	60,0	6	50,0	
Zat adiktif	3	8,5	5	41,6	
Cara penyalahgunaan					
Mulut, inhalasi, hisap, injeksi	5	14,3	1	8,3	1,00
Mulut, inhalasi, hisap	30	85,7	11	91,7	
Narkotika					
Ganja	4		0		
Methadon	2		0		
Dekstromethorpan	15		3		
Kodein	9		0		
Psikotropika					
Ekstasi	5		0		
Trihexyphenidil	13		4		
Diazepam, Lorazepam, Clobazam, Nitrazepam, Alprazolam	32		8		
Zat adiktif					
Nikotin	35		12		
Alkohol	35		12		
Lem	35		12		

*bermakna secara statistik

Table 4. Rerata skor mTNS pada remaja jalanan dengan neuropati perifer

Variabel	Rerata±SD	Min-maks
mTNS total	5,73±2,58	1-12
Gejala sensorik	1,82±1,29	0-4
Gejala motorik	0,16±0,37	0-1
Sensorik nyeri tusukan dan vibrasi	2,18±1,74	0-6
Kekuatan motorik	0,41±0,54	0-2
Refleks tendon	1,16±0,53	0-2

Tabel 5. Perbedaan rerata skor mTNS remaja jalanan berdasarkan penyalahgunaan NAPZA

Variabel	Penyalahguna NAPZA (n=47)	Bukan penyalahguna NAPZA (n=41)	*p*
mTNS total	4,36±3,42	1,15±2,47	<0,001*
Gejala sensorik	1,38±1,34	0,37±0,99	<0,001*
Gejala motorik	0,13±0,33	0,02±0,15	0,064
Sensorik nyeri tusukan dan vibrasi	1,66±1,84	0,44±1,07	<0,001*
Kekuatan motorik	0,34±0,52	0,05±0,22	0,001*
Refleks tendon	0,85±0,69	0,27±0,55	<0,001*

*bermakna secara statistik

Tabel 6. Karakteristik skor mTNS berdasarkan jenis NAPZA yang disalahgunakan

Variabel	Zat adiktif saja (n=8)	Zat adiktif dan psikotropika (n=27)	Zat adiktif, psikotropika, narkotika (n=12)
mTNS total	2,63±3,89	4,22±3,05	5,83±3,54
Gejala sensorik	1,13±1,64	1,37±1,25	1,58±1,44
Gejala motorik	0,13±0,35	0,07±0,26	0,25±0,45
Sensorik nyeri tusukan dan vibrasi	0,75±1,16	1,59±1,80	2,42±2,11
Kekuatan motorik	0,25±0,46	0,30±0,46	0,50±0,67
Refleks tendon	0,38±0,52	0,89±0,75	1,08±0,51

Analisis bivariat penelitian ini adalah mengenai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan dampak hasil penyalahgunaan NAPZA didapati hasil (OR =12,50; 95%CI 2,96-52,76; *p* <0,001) (Tabel 7).

Tabel 7. Analisis bivariat faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan

	OR	95%CI	*p*
Pendidikan	2,16	0,82-5,71	0,17
Lama berada di jalanan	0,91	0,39-2,12	0,83
IMT	0,90	0,37-2,19	0,82
Tekanan darah	1,20	0,45-2,75	0,81
Penyalahgunaan NAPZA	12,50	2,96-52,76	<0,001*

*bermakna secara statistik

Analisis bivariat berikutnya mengenai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Lama penyalahgunaan (OR =6,54; 95%CI 1,47-29,00; *p* =0,008) dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan (OR =7,69; 95%CI 1,46-39,62; *p* =0,018) merupakan faktor risiko terjadinya neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA (Tabel 8).

Tabel 8. Analisis bivariat faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA

	OR	95%CI	*p*
Usia	0,85	0,21-3,37	1,00
Jenis Kelamin	0,20	0,21-3,37	0,15
Pendidikan	3,56	0,82-15,4	0,08
Lama berada di jalanan	0,50	0,12-2,18	0,49
IMT	0,89	0,19-4,09	1,00
Tekanan darah	1,56	0,36-6,88	0,73
Lama menyalahgunakan NAPZA	6,54	1,47-29,00	0,008*
Jumlah NAPZA	7,69	1,46-39,62	0,018*
Jenis NAPZA	5,04	0,57-44,06	0,15
Cara penyalahgunaan NAPZA	1,83	0,19-17,49	1,00

*bermakna secara statistik

Variabel-variabel yang bermakna pada analisis bivariat dianalisis secara multivariat, yaitu variabel lama penyalahgunaan dan jumlah NAPZA. Variabel penyalahgunaan NAPZA pada tabel 6 tidak dianalisis multivariat karena merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian neuropati perifer pada remaja jalanan. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa lama penyalahgunaan (OR =8,36; 95%CI 1,49-46,67; *p* =0,016) dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan

(OR =10,39; 95%CI 1,47-73,42; *p* =0,019) terbukti merupakan faktor risiko independen terjadinya neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA (Tabel 9).

Tabel 9. Analisis multivariat faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA

Faktor risiko	*Exp(B)*/OR	95% CI	*p*
Lama penyalahgunaan NAPZA	8,36	1,49-46,67	0,016*
Jumlah NAPZA	10,39	1,47-73,42	0,019*

*bermakna secara statistik

DISKUSI

Rerata usia subjek pada penelitian ini termasuk dalam usia rentan, remaja cenderung bersikap labil dan rasa keingin tahuan mereka akan berbagai hal sangat tinggi.[18] Subjek penelitian ini didominasi oleh laki-laki, sesuai dengan Colleti *et al*.[19] yang menyatakan bahwa 56% remaja jalanan adalah laki-laki. Amury & Komba[20] dalam penelitiannya menyatakan >86% remaja jalanan tinggal di jalanan dalam kurun waktu >1 tahun, mereka mencari nafkah dan bertempat tinggal di jalanan sejak masih kecil.

Lebih dari 75% remaja jalanan pada penelitian ini tidak menyelesaikan pendidikannya dengan baik dan cenderung putus sekolah. Hal ini sesuai dengan penelitian Mohamed *et al*.[21] yang menyatakan 68,3% remaja jalanan mengalami putus sekolah. Penelitian CeASAR menunjukkan bahwa puncak penyalahgunaan NAPZA pada remaja adalah pada tahun ke-7 sampai 9 pendidikan.[13]

Sebagian besar subjek penelitian ini memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal. Patriasih *et al*.[22] dalam penelitiannya status gizi remaja jalanan di Bandung mendapatkan hasil bahwa 56,7% subjek memiliki status gizi normal. Berbeda dengan hasil penelitian Mohamed *et al*.[21] yang menyatakan bahwa 57,4% remaja jalanan berada pada status gizi kurang (*underweight*). West[23] menyatakan bahwa remaja jalanan memiliki kualitas makan yang lebih baik dibanding remaja lainnya yang tinggal di daerah pedesaan. Ini disebabkan kemudahan mereka mendapatkan uang dengan bekerja di jalanan. Hal inilah yang mendorong remaja untuk meninggalkan rumah dan mencari nafkah di jalanan. Barry & Petry[24] mengungkapkan bahwa penyalahgunaan NAPZA meningkatkan kebutuhan kalori tanpa disertai peningkatan IMT. Penyalahgunaan NAPZA jangka pendek dan panjang tidak berhubungan dengan perubahan IMT (p <0,001).

Sebagian besar subjek penelitian ini memiliki tekanan darah sistolik (TDS) maupun diastolik (TDD) normal. Hal ini sesuai penelitian Bovet *et al*.[25] yang menunjukkan rerata TDS dan TDD remaja jalanan adalah normal. Berbeda dengan populasi jalanan yang berusia 25-60 tahun, di mana cenderung lebih tinggi 13,2%. Beberapa jenis NAPZA diketahui memiliki efek memacu simpatis dan vasokonstriksi yang kuat. Sebanyak 22,6% populasi penyalahguna NAPZA menderita hipertensi yang berkembang menjadi penyakit kardiovaskular.[26,27]

Jumlah remaja jalanan penyalahguna NAPZA pada penelitian ini adalah 53,41% dari total subjek dengan rentang usia 18-24 tahun. Hal ini sesuai dengan Metro Dallas Homeless Alliance[28] bahwa 61% remaja jalanan menyalahgunakan NAPZA. Wechsberg[29] menyebutkan bahwa remaja usia 15-24 tahun berisiko tinggi sebagai penyalahguna NAPZA. Hornby Zeller Association[30] melaporkan penyalahguna NAPZA tertinggi pada rentang usia 18-25 tahun.

Sebagian besar subjek menggunakan lebih dari 1 jenis NAPZA (*multi drugs user*). Kondisi ini dipengaruhi oleh faktor ekonomi dan kemudahan akses dalam mendapatkan NAPZA tersebut. Penelitian pun menunjukkan bahwa penyalahgunaan psikotropika selalu disertai oleh penyalahgunaan zat adiktif terutama alkohol dan nikotin.[31,32] Cara mengkonsumsi NAPZA pun tidak ada yang tunggal. Semua penyalahguna NAPZA mengkonsumsi NAPZA dengan berbagai cara tergantung dari jenis NAPZA yang disalahgunakan. Penyalahguna NAPZA dengan injeksi tertinggi berada pada usia 17-24 tahun, namun pada penelitian ini penyalahgunaan dengan cara injeksi jauh lebih sedikit dibanding cara lain. Hal ini sesuai dengan kondisi mereka yang kesulitan mendapatkan jenis NAPZA tertentu untuk dikonsumsi dengan cara injeksi karena alasan biaya.

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek menggunakan lebih dari 1 golongan dari jenis narkotika, psikotropika, dan zat adiktif (Tabel 3). Jenis narkotika yang paling banyak disalahgunakan menurut WHO[33] adalah ganja diikuti oleh amfetamin, kokain, dan opioid, sedangkan Maxwell[34] menyatakan bahwa opioid merupakan jenis narkotika terbanyak yang digunakan bukan untuk kepentingan medis. Jenis narkotika yang banyak disalahgunakan pada penelitian ini adalah dekstromethorpan dan kodein yang merupakan semisintesis morfin. Harga yang murah dan akses yang mudah untuk mendapatkannya menjadi alasan mengapa banyak disalahgunakan. Benzodiazepin merupakan psikotropika terbanyak yang disalahgunakan pada penelitian ini (Tabel 3). Menurut Cotto *et al*.[35] penyalahguna benzodiazepin terbanyak ada pada usia 18-25 tahun dengan dominasi jenis kelamin laki-laki.

Seluruh subjek remaja jalanan penyalahguna NAPZA yaitu 47 subjek semuanya menggunakan nikotin, alkohol, dan lem. Nikotin didapatkan dari rokok, alkohol pada

minuman keras, dan lem didapatkan dari berbagai jenis perekat (*adhessive*) dengan cara menghirup aroma yang ada pada lem tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan sebanyak 73% remaja dengan tingkat pendidikan 7-12 tahun menyalahgunakan alkohol dan menghabiskan 6 batang rokok setiap harinya, sedangkan sebanyak 93% remaja jalanan di dunia menyalahgunakan lem.[36,37,38]

Hasil pengukuran skor mTNS pada 44 subjek remaja jalanan kelompok kasus didapatkan rerata skor mTNS total sebesar 5,73±2,58 dengan rentang skor antara 1-12 (Tabel 4). Berdasarkan rentang skor mTNS 0-24 maka derajat neuropati perifer subjek penelitian ini masih dalam kategori ringan, gejala sensorik lebih dominan berupa kesemutan, rasa baal, maupun berkurangnya sensasi nyeri tusukan dan vibrasi, sedangkan gejala motorik dan kekuatan motorik cenderung masih dalam batas normal atau terganggu ringan.

Perbedaan rerata skor mTNS antara subjek penyalahguna NAPZA dan bukan penyalahguna NAPZA tersebut bermakna secara statistik (Tabel 5). Derajat neuropati perifer pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA lebih berat dibandingkan remaja jalanan bukan penyalahguna NAPZA. Hal ini mendukung hasil analisis bivariat penyalahguna NAPZA terbukti merupakan faktor risiko independen kejadian neuropati perifer pada remaja jalanan (OR =12,50; 95%CI 2,96-52,76; p <0,001). Berdasarkan jumlah dan jenis NAPZA yang disalah gunakan terlihat pula perbedaan beratnya derajat neuropati perifer yang terjadi, baik pada skor mTNS total maupun pada masing-masing domain neuropati. Tabel 6 menunjukkan subjek remaja jalanan yang menyalahgunakan berbagai jenis NAPZA secara bersama maupun berganti-ganti cenderung mengalami neuropati perifer dengan derajat yang lebih berat dibandingkan satu jenis NAPZA. Hal ini sesuai dengan penelitian Robinson-Papp *et al.*,[39] yang menyatakan peningkatan jumlah NAPZA yang disalahgunakan berhubungan secara bermakna dengan kejadian *distal symmetric polyneuropathy.*

Variabel yang bermakna secara statistik meningkatkan risiko terjadinya neuropati perifer pada penelitian ini adalah penyalahgunaan NAPZA dengan OR =12,50; 95%CI 2,96-52,76; p <0,001 (Tabel 7). Variabel pendidikan, lama berada di jalanan, IMT, dan tekanan darah tidak bermakna meningkatkan risiko neuropati perifer pada remaja jalanan.

Tabel 8 menunjukkan lama penyalahgunaan NAPZA (OR =6,54; 95%CI 1,47-29,00; p =0,008) dan jumlah NAPZA (OR =7,69; 95%CI 1,46-39,62; p =0,018) bermakna secara statistik meningkatkan risiko neuropati perifer. Lama penggunaan NAPZA ≥6 tahun berisiko 6,54 kali lipat mengalami neuropati perifer dibandingkan penyalahgunaan <6 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Enevoldson[40] yang menyatakan bahwa intensitas pajanan n-hexane yang tinggi dan semakin lama pajanan mengakibatkan kelemahan motorik yang lebih berat. Neiman *et al*.[7] menyebutkan *recreational drugs abuse* dapat menyebabkan komplikasi neurologis baik intoksikasi akut, efek *withdrawal*, maupun *sequele* akibat penyalahgunaan jangka panjang (*longterm abuse*).

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa penyalahgunaan ≥2 jenis NAPZA meningkatkan risiko neuropati perifer sebesar 7,69 kali lipat dibanding hanya 1 jenis NAPZA (Tabel 8). Kurtz *et al*.[41] menyatakan hampir seluruh penyalahguna NAPZA akan mencoba menyalahgunakan semua jenis NAPZA yang ada (*multi drugs user*) guna mendapatkan efek menyenangkan jika jenis NAPZA yang diinginkan tidak didapatkan. Kondisi ini juga dipengaruhi oleh faktor ekonomi dan kemudahan akses untuk mendapatkan NAPZA tersebut. *Substance abuse and mental health services administration* (SAMHSA)[42] melaporkan bahwa penyalahgunaan psikotropika selalu disertai dengan penyalahgunaan zat adiktif terutama alkohol dan nikotin. Penyalahgunaan lebih dari 1 jenis NAPZA akan menyebabkan gangguan yang lebih kompleks pada sistem saraf pusat maupun perifer.

Beberapa penelitian lain mendukung hasil penelitian ini usia dan jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penyalahguna NAPZA. Brown *et al*.,[43] mengungkapkan bahwa terjadi pergeseran sudut pandang penyalahgunaan NAPZA pada usia ≤20 tahun dibanding >20 tahun. Sebanyak lebih kurang 30% remaja usia ≤20 tahun menyalahgunakan NAPZA dalam rentang rekreasional, sedangkan pada usia lebih tua sudah menjadi kebutuhan. Penelitian ini menunjukkan remaja jalanan yang menyalahgunakan NAPZA lebih banyak berusia ≥20 tahun.

Jumlah subjek laki-laki pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA yang mengalami neuropati perifer sekitar 68,6%, lebih tinggi dibanding subjek perempuan 31,4%. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyalahgunaan NAPZA paling banyak pada remaja berjenis kelamin laki-laki yaitu 62%, namun perbedaan jenis kelamin tidak mempengaruhi kejadian neuropati perifer pada remaja.[44] Data WHO[45] menyebutkan penyalahguna NAPZA terbanyak pada usia 15-29 tahun adalah laki-laki (65%), sedangkan data BNN[4] di Indonesia lebih >50% adalah laki-laki.

Penelitian ini menunjukkan penyalahgunaan NAPZA di kalangan remaja jalanan dengan tingkat pendidikan rendah berpengaruh meningkatkan risiko terjadinya neuropati perifer sebesar 3,5 kali lipat, namun tidak bermakna secara statistik. Hal ini mungkin disebabkan adanya ikatan kelompok (*peer group*) yang kuat

pengaruhnya di kalangan remaja jalanan. Demikian pula dengan variabel lama berada di jalanan bukan merupakan faktor risiko terjadinya neuropati perifer.

Sebanyak 77,1% subjek remaja jalanan penyalahguna NAPZA pada kelompok kasus memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal. IMT juga tidak terbukti sebagai faktor risiko neuropati perifer. Bluml *et al*.[46] juga menunjukkan tidak didapat hubungan bermakna antara IMT dengan ketergantungan nikotin dan alkohol pada laki-laki dewasa muda. Penelitian Forrester *et al*.,[47] menunjukkan bahwa berat badan dan indeks massa tubuh (IMT) yang menurun terutama terjadi pada penyalahguna kokain, akibat dari nafsu makan, pola diet atau *intake* makanan yang buruk, sedangkan pada penelitian ini tidak didapatkan subjek yang menyalahgunakan kokain.

Sebagian besar remaja jalanan penyalahguna NAPZA pada penelitian ini memiliki tekanan darah normal yaitu 65,7% subjek pada kelompok kasus. Hasil penelitian ini kurang sesuai dengan laporan Mancuso *et al*.,[24] yang menyatakan 22,6% populasi penyalahguna NAPZA menderita hipertensi, sedangkan pada penelitian ini didapatkan hanya 14,9% hipertensi *stage* satu dan sebagian besar subjek tekanan darahnya normal. Inilah yang menyebabkan tidak bermaknanya tekanan darah sebagai faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan.

Penelitian ini menunjukkan penyalahgunaan NAPZA jenis narkotika dapat meningkatkan risiko neuropati perifer sebesar 5,04 kali lipat dibandingkan jenis NAPZA lainnya tanpa narkotika (Tabel 8). Secara statistik hal ini tidak bermakna karena sebagian besar subjek tidak menyalahgunakan narkotika. Penyalahgunaan NAPZA jenis narkotika dapat menyebabkan kerusakan saraf tepi yang permanen, misalnya heroin bisa mengakibatkan polineuropati toksik, sedangkan injeksi intravena heroin dapat menyebabkan neuropati permanen dan *rhabdomyolisis*.[48]

Efek menyenangkan dari NAPZA yang diharapkan oleh para penyalahguna lebih cepat tercapai dengan cara injeksi, namun risikonya lebih buruk dibanding cara lain. Penyalahgunaan NAPZA seperti morfin, putaw, shabu-shabu, dan amphetamine lewat injeksi, akan menghambat *reuptake* dopamin di *nucleus accumbens* lebih cepat dari cara yang lain sehingga efek ketergantungannya lebih besar.[49] Tabel 8 menunjukkan penyalahgunaan NAPZA dengan cara injeksi secara statistik tidak meningkatkan risiko neuropati perifer pada remaja jalanan. Hal ini disebabkan karena penyalahguna NAPZA yang menggunakan cara injeksi pada penelitian ini hanya 5 (14,3%) subjek dari 35 subjek penyalahguna NAPZA pada kelompok kasus seperti yang tercantum pada tabel 3. Hampir seluruh subjek menyalahgunakan NAPZA dengan cara diminum, inhalasi, dan dihisap yaitu minum obat psikotropika maupun narkotika, alkohol dalam minuman keras, nikotin dalam rokok secara inhalasi, dan menghisap aroma lem dalam jangka waktu yang lama.

Hasil analisis multivariat menunjukkan lama penyalahgunaan NAPZA dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan merupakan faktor risiko independen terjadinya neuropati perifer pada remaja jalanan (Tabel 9). Semakin lama menyalahgunakan NAPZA akan meningkatkan risiko terjadinya neuropati perifer sebesar 8 kali lipat (OR =8,36; 95%CI 1,49-46,67; p =0,016), dan semakin banyak jumlah NAPZA yang disalahgunakan akan meningkatkan risiko neuropati perifer sebesar 10 kali lipat (OR =10,39; 95%CI 1,47-73,42; p =0,019).

Seluruh subjek remaja jalanan penyalahguna NAPZA pada penelitian ini terbukti menyalahgunakan 3 jenis zat adiktif yaitu nikotin, alkohol, dan lem secara bersamaan maupun bergantian dalam jangka waktu kurang lebih 6 tahun. Dari 47 subjek tersebut didapatkan 27 (57,45%) subjek menyalahgunakan zat adiktif dan psikotropika, dan 12 (25,53%) subjek menyalahgunakan zat adiktif, psikotropika dan narkotika. Pola penyalahgunaan *multidrugs* tersebut menyebabkan risiko terjadinya neuropati perifer semakin besar.

Penyalahgunaan zat adiktif seperti lem, alkohol, dan nikotin dilakukan oleh seluruh subjek penyalahguna NAPZA pada penelitian ini. N-hexane yang umumnya terkandung dalam lem dan *thinner* dapat menghasilkan metabolit berupa 2,5-hexanedione yang memiliki efek neurotoksik yang poten pada *glue sniffers*.[50] Penyalahgunaan pelarut (*solvent abuser*) bisa menyebabkan aksonopati distal. N-hexane adalah salah satu komponen pelarut dalam bensin yang menyebabkan toksik polineuropati berupa aksonopati distal pada *petrol sniffers*.[7]

Neuropati perifer banyak terjadi pula pada penyalahguna alkohol kronik. Kucera *et al*.,[51] menyebutkan patogenesis neuropati alkoholik disebabkan oleh kegagalan *barrier* proteksi pada sistem saraf perifer, yaitu neurotoksisitas langsung alkohol pada sel saraf tepi, perubahan metabolik berupa malabsorpsi dan maldigesti sehingga terjadi malnutrisi dan defisiensi nutrien khususnya thiamin, serta faktor genetik atau riwayat alkoholisme keluarga. Penelitian Ammendola *et al*.,[8] menyimpulkan bahwa pada alkoholisme kronik terjadi kerusakan saraf motorik dan sensorik dengan karakteristik degenerasi aksonal, terutama mengenai saraf sensorik saraf Suralis pada tungkai. Penelitian lain oleh Chang *et al*.,[9] menyatakan bahwa status nutrisi khususnya kadar thiamin, riboflavin, pyridoxin dan asam folat pada penyalahguna alkohol dan perokok sigaret sangat menurun sehingga mempengaruhi sintesis neurotransmiter dan menyebabkan gangguan fungsi neuron.

Keterbatasan penelitian dengan *case control* seperti pada penelitian ini adalah *recall bias* akibat pengambilan informasi mengenai faktor risiko yang diperoleh dari wawancara. Penelitian ini juga tidak mempertimbangkan frekuensi penyalahgunaan masing-masing jenis NAPZA oleh remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Hal ini dikarenakan jumlah NAPZA yang disalahgunakan lebih dari 1 jenis.

SIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penyalahgunaan NAPZA terbukti merupakan faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan. Lama penyalah gunaan dan jumlah NAPZA merupakan faktor risiko neuropati perifer pada remaja jalanan.

Disarankan beberapa hal, yaitu: identifikasi penyalahgunaan NAPZA pada remaja jalanan dengan gejala klinis neuropati perifer, pemeriksaan neuropati perifer lebih lanjut dengan metode elektrodiagnostik untuk diagnosis yang lebih objektif, dan edukasi tentang dampak buruk penyalahgunaan NAPZA terhadap kesehatan remaja jalanan melalui lembaga terkait.

DAFTAR PUSTAKA

1. Russo ER. History of Cannabis and Its Preparation in Saga, Science, and Sobriquent. Chemistry & Biodiversity. 2007;4.
2. Depkes RI. Pedoman Penatalaksanaan Medik Gangguan Penggunaan NAPZA. Jakarta: Kepmenkes; 2010.
3. Soetjiningsih. Tumbuh Kembang Remaja dan Permasalahannnya. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
4. Badan Narkotika Nasional. Pencegahan dan Pemberantasan Penyalahgunaan dan Peredaran Gelap Narkoba (P4GN) Tahun 2011. Jakarta: 2012.
5. Ross LJ, Wilson M, Banks M. Prevalence of malnutrition and nutritional risk factors in patients undergoing alcohol and drug treatment. Nutrition. 2012;28(7):738-743.
6. Forrester JE, Tucker KL, Gorbach SL. The effect of drug abuse on body mass index in Hispanics with and without HIV infection. Public Health Nutrition. 2004;8(1):61-68.
7. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Review: Neurological complication of drug abuse: pathophysiological mechanisms. European Journal of Neurology. 2000;7:595-606.
8. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: A retrospective cross-sectional study in 76 subjects. Alcohol & Alcoholism. 2001;36(3):271-275.
9. Chang N, Kim E, Yoon Kim S. Nutritional state of vitamin B in elderly with alcohol and cigarette smoking in rural areas of Korea. Nutrition Research. 2001;21:597-606.
10. Koike H, Hama T, Kawagashira Y. The significance of folat deficiency in alkoholic and nutritional neuropathies. Nutrition. 2012;28:821-824.
11. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2011;p.70,146-164.
12. Meredith AW, Kimberly ST. The modified total neuropathy score: a clinically feasible and valid measure of taxane-induced peripheral neuropathy in women with breast cancer. J Support Oncol. 2006;4(8).
13. CeASAR. Adolescent screening, brief intervention, and referral to treatment for alcohol and other drug use. Massachusetts Department of Public Health Bureau of Substance Abuse Services; 2009.
14. Dhalla S, Zumbo BD, Poole G. A review of the psychometric properties of the CRAFFT instrument: 1999-2010. Curr Drug Abuse Rev. 2011;4(1):57-64. PMID: 21466499
15. Drug & Alcohol Rehab Asia. Rotes of Drugs Administrations. 2012. Available from: http://alcoholrehab.com/alcohol-rehab/routes-of-drug-administration.
16. WHO. Appropriate Body Mass Index for Asian Populations and Its Implications for Policy and Intervention Strategies. The Lancet. 2004;157-163.
17. Seventh Report of the Joint National Committee (JNC VII). Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 2004.
18. National Youth Reference Group. Youth & Homeless. Homeless Watch; 2012. Available from: http://www.homeless.org.uk.
19. Colleti J, Herrera S, Wright A. Homeless Survey 2012. Pasadena City: Housing Department; 2012.
20. Amury Z, Komba A. Coping strategies used by street children in the event of illness. Tanzania: Research on Poverty Alleviation; 2010.
21. Mohamed AAE, Labeeb SA, El Hafnawy TM, Mohamed AG. Health status and risk factors of street children in Beni-Suief City. Ass Univ Bull Environ Res. 2011;14(2).
22. Patriasih R, Widiaty I, Dewi M, Sukandar D. Nutrients intake and nutritional status of street children in Bandung. Jurnal Gizi dan Pangan. 2010;5(3):177-183.
23. West A. At the margins: street children in Asia and the Pacific. British: Poverty and Social Development Papers; 2003.
24. Barry D, Petry NM. Associations between body mass index and substance use disorders differ by gender: results from the national epidemiology survey on alcohol and related conditions. Addict Behave. 2009;34(1):51-60.
25. Bovet P, Ross AG, Gervasoni JJP, et al., Distribution of blood pressure, body mass index and smoking habits in the urban population of Dares Salaam, Tanzania, and association with sosioeconomic status. International Journal of Epidemiology. 2002;31:240-247.
26. Ferdinand KC. Substance Abuse and Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2000;2(1):37-40.
27. Mancuso D, Shah MF, Huber A, Felver B. The health impact of substance abuse: accelerating disease progression and death. Washington: RDA Report; 2011.
28. Metro Dallas Homeless Alliance. Point in time homeless count and cencus. Dallas country: The real estate council foundation; 2012.
29. Wechsberg W, Parry C, Jewkes R. Drugs, sex, and gender-based violence: the intersection of the HIV/AIDS epidemic with vulnerable woman in South Africa-Forging a multilevel collaboration response. Research Triangel Institute; 2008.
30. Hornby Zeller Association. Substance abuse trends in Maine state epidemiological profile 2012. Maine Department of Health and Human Services; 2012.
31. Kurtz SP, Surrat HL, Levi-Menzi MA, Moss A. Benzodiazepine dependence among multidrug users in the club scene. Drug and Alcohol Dependence. 2011;119:99-105.

32. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Injection drug abuse admissions to substance abuse treatment: 1992 and 2009. Washington: U.S. Department of Health & Human Services; 2011.
33. WHO. Final Report National Strategy for Substance Abuse. Directorate of Mental Health Care. Ministry of Health. Indonesia; 2006.
34. Maxwell JC. Trends in the Abuse of Prescription Drugs. The Addiction Technology Transfer Center Network. Austin: The University of Texas; 2006.
35. Cotto JH, Davis E, Dowling GJ, Elcano JC, Staton AB, Weiss SRB. Gender effects on drug use, abuse, and dependence: An analysis of results from the National Survey on Drug Use and Health. Gend Med. 2010;7(5):402–413.
36. Maxwell JC. Substance Abuse Trends in Texas: June 2012. The Addiction Research Institute. Austin: The University of Texas; 2012.
37. Johnston V, Liberato S, Thomas D. Incentives for preventing smoking in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev; 2012;10:CD008645.
38. Mahmud F, Ahsan KZ, Claeson M. Glue sniffing & other risky practices among street children in urban Bangladesh. Washington: The World Bank; 2012.
39. Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, Singer E, Gensler G, Morgello S. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. Muscle and Nerve. 2012;45:471-476.
40. Enevoldson TP. Recreational Drugs and Their Neurological Consequences. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(Suppl III):iii9–iii15.
41. Kurtz SP, Surrat HL, Levi-Menzi MA, Moss A. Benzodiazepine dependence among multidrug users in the club scene. Drug and Alcohol Dependence. 2011;119:99-105.
42. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Drug Abuse Warning Network: National Estimates of Drug-related Emergency Department Visits. US Department of Health and Human Services; 2011.
43. Brown SA, McGue M, Maggs J, et al. A developmental Perspective on Alcohol and Youths 16 to 20 Years of Age. Pediatrics. 2008;121(4):S290-S310.
44. Rosa FR, Kleindorfer DO, Khoury J, et al. Trends in substance abuse proceeding stroke among young adults: a population-based study. Stroke. 2012;43(12):3179-3183.
45. WHO. Final Report National Strategy for Substance Abuse. Directorate of Mental Health Care. Ministry of Health. Indonesia; 2006.
46. Bluml V, Kapusta N, Vyssoki B, et al., Relationship between Substance Use and Body Mass Index in Young Males. The American Journal on Addictions. 2011;21:72–77.
47. Forrester JE, Tucker KL, Gorbach SL. The effect of drug abuse on body mass index in Hispanics with and without HIV infection, Public Health Nutrition. 2004;8(1):61-68.
48. Bernasconi A, Kuntzer T, Landbon N, Janzer RC, Yersin B, Regli F. Neuromuscular and spinal complications in heroin addicts. Rev Neurol. 1996; 152:688-694.
49. Department of Social Protection. Substance and Drug Dependency. Ireland: BearingPoint, Atos Healthcare & DSP; 2010.
50. Huang CC. Polyneuropathy induced by n-Hexane intoxication in Taiwan. Acta Neurol Taiwan. 2008;17:3-10.
51. Kucera P, Balaz M, Varsik P, et al., Pathogenesis of alcoholic neuropathy. Bratislava Lek Listy. 2002;103(1):26-29.

Penyalahgunaan narkotika, psikotropika, dan zat adiktif sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan

Narcotics, psychotropics, and addiktif uses disorders as cognitive impairment's risk factor in homeless youth

Sari Wahyu Ningrum*, Sri Sutarni**, Abdul Gofir**
*RSUD dr. Soekardjo, Tasikmalaya
**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keyword:
substances uses disorders,
risk factor,
cognitive impairment,
homeless youth

ABSTRACT

Narcotics, psychotropics, and addiktif substances uses disorders in youth have a consequences that is cognitive impairment. The research about substances uses disorders, substances number and long term use as a risk factor of cognitive impairment in homeless youth have not been widely done.
This is a case control study. Homeless youth between 17-24 years old with cognitive impairment as case and without cognitive impairment as control were recruited in this research. The Mini Mental State Examination (MMSE) and Clock Drawing Test (CDT) were used to assess cognitive function. Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble (CRAFFT) questionnaire was used to assesing substaces uses disorders.
A total of 88 subjects were recruited for study, which each case and control have 44 subjects. Thirty eight subjects in case group and 9 subjects in control group are suffer substances uses disorders. Subsances uses disorders increases the risk of cognitive impairment in homeless youth (OR =10.33 95%CI 3.16-33.8; p <0.001). Substances number (OR =9.33 95%CI 1.60-54.5; p =0.005) and long term use (OR =8.25 95%CI 1.63-41.54; p =0.005) increase the risk of cognitive impairment in homeless youth who suffered substance uses disorders. Multivariate analysis showed that number and longterm use were independently increasing the risk of cognitive impairment.
It concluded that substances uses disorders is a risk factor of cognitive impairment in homeless youth. Substances number and long term use are risk factors of cognitive impairment in homeless youth who suffered substances uses disorders.

Kata kunci:
penyalahgunaan NAPZA,
faktor risiko,
gangguan kognitif,
remaja jalanan

ABSTRAK

Penyalahgunaan narkotika, psikotropika, dan zat adiktif lain (NAPZA) di kalangan remaja memiliki konsekuensi terjadinya gangguan kognitif. Penyalahgunaan NAPZA, jumlah NAPZA, dan lama penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan belum banyak diteliti.
Penelitian ini menggunakan rancangan studi kasus kontrol. Subjek adalah remaja jalanan berusia 17-24 tahun dengan gangguan kognitif sebagai kasus dan tanpa gangguan kognitif sebagai kontrol. Mini mental state examination (MMSE) dan clock drawing test (CDT) digunakan untuk menilai fungsi kognitif. Kuesioner car, relax, alone, forget, friends, trouble (CRAFFT) digunakan dalam menentukan penyalahgunaan NAPZA.
Sebanyak 88 subjek dimasukkan dalam penelitian ini, masing-masing kasus dan kontrol sebanyak 44 subjek. Tiga puluh delapan subjek dalam kelompok kasus dan 9 subjek dalam kelompok kontrol menyalahgunakan NAPZA. Penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif pada remaja jalanan (OR =10,33 95%CI 3,16-33,8; p<0,001). Jumlah NAPZA yang disalahgunakan (OR 9,33 95%CI 1,60-54,5; p=0,005) dan lama penyalahgunaan NAPZA (OR 8,25 95%CI 1,63-41,54; p=0,005) meningkatkan risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Hasil analisis multivariat menunjukkan jumlah dan lama penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko gangguan kognitif.
Penyalahgunaan NAPZA terbukti sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan. Jumlah NAPZA yang disalahgunakan dan lama penyalahgunaan NAPZA merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

Correspondence:
Sari Wahyu Ningrum: sarysulastio@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Narkotika, psikotropika, dan zat adiktif lainnya (NAPZA) atau dikenal dengan narkoba telah ada sejak peradaban Mesir. Pemakaian NAPZA secara terus menerus dan berlebihan dapat mengakibatkan ketergantungan fisik dan atau psikologis, serta dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf dan organ penting lainnya.[1]

Masalah penyalahgunaan narkoba di Indonesia saat ini sangat memprihatinkan, salah satu kelompok yang rentan untuk ikut terbawa arus adalah remaja, khususnya remaja jalanan. Kelompok umur 10-19 tahun di Indonesia menurut Biro Pusat Statistik adalah 22%, terdiri dari 50,9% remaja laki-laki dan 49,1% remaja perempuan.[2] Prevalensi penyalahguna narkoba di Indonesia pada tahun 2012 telah mencapai 3,8 juta orang dengan usia antara 10 sampai 60 tahun. 21,2% tersangka kasus NAPZA berada pada kelompok umur 17–24 tahun. Prevalensi penyalahguna NAPZA tertinggi adalah anak jalanan yaitu 28,2%.[3]

Penyalahgunaan NAPZA akut maupun kronik menyebabkan gangguan pada semua level sistem neurokognitif sehingga menyebabkan gangguan atensi, verbal, memori, fungsi eksekutif, *working memory*, *recall*, kecepatan proses informasi, kecepatan psikomotor, transmisi, respons untuk menahan diri dan kesulitan belajar.[4,5,6] Beberapa penelitian menyebutkan bahwa penyalahgunaan NAPZA menyebabkan penurunan fungsi kognitif.[7,8]

Latvala *et al*.[9] menyatakan penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko gangguan kognitif pada remaja sebesar 8,2 kali. Studi yang meneliti penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan, dan lama penyalahgunaan serta jumlah NAPZA yang disalahgunakan sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan, dan jumlah serta lama penyalahgunaan NAPZA sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

METODE

Penelitian ini menggunakan studi kasus-kontrol (*case-control*) yang bersifat epidemiologi analitik observasional untuk menentukan nilai *Odds Ratio* (OR), yaitu seberapa sering terdapat pajanan pada kasus dibanding kontrol.[10] Variabel bebas pada penelitian ini yaitu jenis NAPZA, jumlah NAPZA, lama penyalahgunaan NAPZA, cara penyalahgunaan NAPZA, umur, jenis kelamin, pendidikan, lama berada di jalanan dan variabel tergantung yaitu gangguan fungsi kognitif. Cara pengambilan sampel adalah dengan *non-probability sampling* dengan *consecutive sampling*.[10]

Kriteria terpakai pada kelompok kasus adalah remaja jalanan dengan gangguan kognitif berdasar pemeriksaan *mini mental state examination* (MMSE) dan *clock drawing test* (CDT), dan remaja jalanan tanpa gangguan kognitif pada kelompok kontrol dengan *matching* pada usia dan jenis kelamin. Usia pada kedua kelompok dalam rentang 17–24 tahun, subjek dalam keadaan kompos mentis, lama pendidikan minimal 4 tahun, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria tidak terpakai pada penelitian ini adalah riwayat penyakit tumor otak, keganasan, diabetes melitus, stroke, trauma kepala, infeksi otak, epilepsi, depresi, penyinaran, kemoterapi, gangguan pendengaran, gangguan penglihatan, anemia (kadar hemoglobin (Hb) <12 g/dL untuk laki-laki dan Hb <11 g/dL untuk wanita), dan kadar timbal (Pb) >10 µg/dl.

Penghitungan sampel pada penelitian ini menggunakan rumus untuk studi kasus kontrol berpasangan.[10] Berdasarkan rumus tersebut diperoleh jumlah subjek minimal masing-masing kelompok adalah 44 orang sehingga total jumlah subjek dalam penelitian ini adalah 88 orang. Data yang akan diperoleh dianalisis dengan menghitung OR dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95%. Uji hipotesis untuk analisis bivariat dengan uji *chi-square*. Variabel perancu (*confounding variable*) yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dikendalikan dengan analisis multivariat metode regresi logistik.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan Pemerintah Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Setiap subjek yang terlibat sebagai sampel penelitian ini diberikan penjelasan dan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di rumah singgah Departemen Sosial Daerah Istimewa Yogyakarta (Depsos DIY) pada bulan April-September 2013. Didapatkan masing-masing 44 remaja jalanan pada kelompok kasus dan kontrol yang telah disesuaikan usia dan jenis kelamin.

Sensitivitas dan spesifisitas alat ukur yang digunakan pada penelitian ini cukup tinggi.[12,13,14] Hasil uji reliabilitas alat ukur pada penelitian ini dianggap baik secara statistik.

Rerata rentang usia untuk kelompok kasus dan kontrol 20,91±2,11 tahun. Jenis kelamin penelitian ini didominasi oleh laki-laki (63,64%) dengan rerata lama berada di jalanan pada kedua kelompok 6,11±2,91

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian (n=88)

Variabel	Gangguan Kognitif (+)		Gangguan Kognitif (-)		*p*
	n	%	n	%	
Usia (tahun); *mean* (SD)	20,91±2,11		20,91±2,11		0,32
Rerata total	20,72±2,29				
Jenis kelamin					
Laki-laki	28	63,64%	28	63,64%	1,00
Perempuan	16	36,36%	16	36,36%	
Lama di jalanan (tahun); *mean* (SD)	6,25±3,07		5,98±2,78		0,59
Rerata total	6,11±2,91				
Pendidikan (tahun)	7,68±2,39		8,34±2,23		0,16
SD*	20	45,45%	15	34,09%	
SLTP*	17	38,64%	19	43,18%	
SLTA*	7	15,91%	10	22,73%	
Rerata total	8,01±2,32				
Status gizi (kg/m^2)	22,34±5,32		22,57±4,91		0,80
Underweight	7	15,91%	6	13,64%	
Normal	30	68,18%	28	63,64%	
Overweight	3	6,82%	5	11,36%	
Obese	4	9,09%	5	11,36%	
Tekanan Darah (mmHg)					
Sistolik	116,93±13,61		117,16±12,91		0,91
Diastolik	77,73±10,31		78,41±9,63		0,69
Normal	30	68,18%	31	70,46%	0,84
Prehipertensi	8	18,18%	5	11,36%	
Hipertensi *Stage*1	6	13,64%	8	18,18%	

*SD: Sekolah Dasar; SLTP: Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama; SLTA: Sekolah Lanjutan Tingkat Atas

tahun. Rerata lama mengenyam pendidikan pada kelompok kasus selama 7,68±2,39 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol 8,34±2,23 tahun. Status gizi dan tekanan darah pada kedua kelompok penelitian ini dalam batas normal. Karakteristik subjek pada penelitian ini berdasarkan usia, jenis kelamin, lama berada di jalanan, pendidikan, status gizi, dan tekanan darah tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol (p >0,05).

Karakteristik subjek yang mempunyai riwayat penyalahgunaan NAPZA terlihat pada tabel 2 di bawah ini. Jumlah seluruh remaja jalanan yang menyalahgunakan NAPZA pada penelitian ini sebanyak 47 subjek dengan rerata usia subjek penyalahguna NAPZA pada kedua kelompok adalah 21 tahun, dan didominasi oleh laki-laki.

Penyalahguna NAPZA pada kelompok kasus rerata sudah berada di jalanan 6,16±3,22 tahun dan 5,78±1,72 tahun pada kelompok kontrol. Sebagian penyalahguna pada kedua kelompok berpendidikan setingkat SLTP. Status gizi dan tekanan darah pada subjek yang menyalahgunakan NAPZA masih dalam batas normal. Subjek penyalahguna NAPZA pada kelompok kasus (7,18±3,11 tahun) lebih lama menyalahgunakan NAPZA dibanding kelompok kontrol (4,89±2,15 tahun).

Hampir seluruh penyalahguna NAPZA menggunakan lebih dari 1 jenis NAPZA dan lebih dari 1 cara penyalahgunaan (mulut, inhalasi, hisap). Dekstromethorpan merupakan jenis narkotika yang paling banyak disalahgunakan. Jenis psikotropika terbanyak yang disalahgunakan adalah golongan Benzodiazepin, dan seluruh menggunakan lem, nikotin, dan alkohol sebagai zat adiktif (Tabel 2).

Rerata nilai MMSE dan CDT remaja jalanan dengan gangguan kognitif lebih rendah dibanding kelompok kontrol (Tabel 3).

Perbedaan nilai MMSE dan CDT pada kelompok remaja penyalahguna dan bukan penyalahguna NAPZA. Perbandingan rerata nilai MMSE dan CDT kedua kelompok subjek menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik (p<0,001). Domain visuospasial pada penelitian ini adalah satu-satunya domain kognitif yang secara statistik tidak berbeda bermakna (p =0,16) (Tabel 4).

Masing-masing jenis NAPZA memiliki efek yang berbeda pada fungsi kognitif. Penyalahguna narkotika yang meliputi ganja memiliki nilai MMSE dan CDT lebih rendah dibanding penyalahguna narkotika bukan ganja, zat adiktif, ataupun penyalahguna psikotropika (Tabel 5).

Analisis bivariat pertama yang dilakukan pada penelitian ini adalah mengenai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan. Penyalahgunaan NAPZA

Tabel 2. Karakteristik subjek berdasarkan riwayat penyalahgunaan NAPZA (n=88)

Variabel	Gangguan Kognitif (+)		Gangguan Kognitif (-)	
	Penyalahguna NAPZA (+) (n=38)	Penyalahguna NAPZA (-) (n=6)	Penyalahguna NAPZA (+) (n=9)	Penyalahguna NAPZA (-) (n=35)
Usia (tahun); *mean* (SD)	21,05±2,11	20±2,10	21,35±1,80	20,80±2,19
Rerata usia subjek penyalahguna		21,11±2,04		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	24	4	5	23
Perempuan	14	2	4	12
Lama di jalanan (tahun); *mean* (SD)	6,16±3,22	6,83±1,94	5,78±1,72	6,03±3,02
Rerata penyalahguna di jalanan		6,09±2,98		
Pendidikan (tahun); *mean* (SD)	7,95±2,46	6±0,63	7,67±1,58	8,51±2,36
SD	15	5	4	11
SLTP	16	1	5	14
SLTA	7	0	0	10
Rerata pendidikan penyalahguna		7,89±2,31		
Status Gizi (kg/m^2); *mean* (SD)	22,13±5,4	23,64±4,97	23,05±5,06	22,45±4,94
Underweight	7	0	1	5
Normal	26	4	4	24
Overweight	2	1	4	3
Obese	3	1	0	3
Tekanan Darah (mmHg)				
Normal	26	4	5	26
Prehipertensi	8	0	0	4
Hipertensi Stage1	4	2	4	5
Lama penyalahgunaan; *mean* (SD)	7,18±3,11	0	4,89±2,15	0
Rerata total		6,74±3,07		
Jenis NAPZA				
Zat adiktif	3	0	4	0
Psikotropika dan zat adiktif	20	0	4	0
Narkotika, Psikotropika, dan zat adiktif	15	0	1	0
Cara penyalahgunaan				
Mulut, inhalasi, hisap	34	0	8	0
Mulut, inhalasi, hisap, injeksi	4	0	1	0
Narkotika				
Ganja	4	0	0	0
Methadon	2	0	0	0
Dextromethorpan	15	0	1	0
Kodein	9	0	0	0
Psikotropika				
Ekstasi	5	0	0	0
Trihexyphenidil	13	0	4	0
Diazepam	35	0	5	0
Clobazam	35	0	5	0
Lorazepam	35	0	5	0
Nitrazepam	35	0	5	0
Alprazolam	35	0	5	0
Zat adiktif				
Nikotin	38	0	9	0
Alkohol	38	0	9	0
Lem	38	0	9	0

secara statistik merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada remaja jalanan (OR =10,33; 95%CI 3,16-33,8; p <0,001) (Tabel 6).

Analisis bivariat kedua pada penelitian ini adalah mengenai faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Lama penyalahgunaan (OR =8,25; 95%CI 1,63-41,54; p =0,005) dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan (OR =9,33; 95%CI 1,60-54,5; p =0,005) merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 7.

Variabel-variabel yang bermakna pada analisis bivariat akan dianalisis secara multivariat, yaitu variabel lama menyalahgunakan dan jumlah NAPZA. Variabel penyalahgunaan NAPZA pada tabel 6 tidak dianalisis multivariat karena merupakan faktor risiko *independent*

Tabel 3. Rerata nilai MMSE dan CDT pada remaja jalanan (n=88)

Variabel	Gangguan Kognitif (+)	Gangguan Kognitif (-)
MMSE	19,61±5,53	25,75±2,53
Orientasi	7,11±2,75	9,16±1,1
Registrasi	2,84±0,64	3
Atensi/Kalkulasi	1,70±1,41	3,66±1,54
Recall	1,50±1,21	2,36±0,81
Bahasa	6,61±1,33	7,55±0,50
Visuospasial	0	0,14±0,35
CDT	2,45±0,95	5

Tabel 4. Perbedaan nilai MMSE dan CDT terhadap penyalahgunaan NAPZA pada remaja jalanan (n=88)

Variabel	Penyalahguna NAPZA (n=47)	Bukan penyalahguna NAPZA (n=41)	*p*
MMSE	20,30±5,50	25,46±3,28	<0,001*
Orientasi	7,17±2,67	9,24±1,09	<0,001*
Registrasi	2,85±0,63	3	<0,001*
Atensi/Kalkulasi	2,04±1,53	3,41±1,75	<0,001*
Recall	1,57±1,16	2,34±0,91	<0,001*
Bahasa	4,89±3,06	7,44±0,63	<0,001*
Visuospasial	0,04±0,20	0,10±0,30	0,16
CDT	3,11±1,38	4,44±1,16	<0,001*

*bermakna secara statistik

Tabel 5. Karakteristik nilai MMSE dan CDT menurut NAPZA yang disalahgunakan (n=47)

Variabel	Narkotika dengan ganja (n=4)	Narkotika tanpa ganja (n=12)	Zat Adiktif (n=7)	Psikotropika dan Zat adiktif (n=24)
MMSE	15,5±2,89	17,71±7,62	23±3,02	21,48±3,66
Orientasi	5,25±1,79	6,21±3,70	9±0,93	7,48±2,09
Registrasi	3	2,79±0,80	3	3
Atensi/Kalkulasi	0,75±0,5	1,43±1,40	3,38±1,77	2,19±1,29
Recall	0,5±1	1,14±1,03	2,38±0,74	1,76±1,18
Bahasa	6±0,82	6,29±2,02	7,25±0,46	7,05±0,86
Visuospasial	0	0	0,25±0,46	0
CDT	1,75±0,96	3,14±1,51	4±1,41	3±1,18

terhadap kejadian gangguan kognitif pada remaja jalanan. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa jumlah dan lama penyalahgunaan NAPZA merupakan faktor risiko *independent* terjadinya gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Hasil analisis multivariat faktor risiko gangguan kognitif pada kelompok remaja jalanan penyalahguna NAPZA (Tabel 8).

DISKUSI

Rerata usia pada kedua kelompok termasuk dalam usia rentan, di mana remaja cenderung bersikap labil dan rasa keingintahuan mereka akan berbagai hal sangat tinggi.[15] Subjek pada penelitian ini didominasi oleh laki-laki, hal ini sesuai dengan Colleti *et al*.,[11] menyatakan bahwa 56% remaja jalanan adalah laki-laki. Kelompok umur 10-19 tahun di Indonesia menurut Biro Pusat Statistik adalah 22%, terdiri dari 50,9% remaja laki-laki dan 49,1% remaja perempuan.[2] Amury & Komba[12] dalam penelitiannya menyatakan >86% remaja jalanan tinggal di jalanan dalam kurun waktu >1 tahun, di mana mereka mencari nafkah dan bertempat tinggal di jalanan sejak mereka masih kecil. Metro Dallas Homeless Alliance[16] menyatakan bahwa 61% remaja jalanan menyalahgunakan NAPZA. Data dari Badan Narkotika Nasional (BNN) menunjukkan prevalensi penyalahgunaan NAPZA di Indonesia pada usia 17-24 tahun adalah 21,2% dengan kecenderungan laki-laki lebih banyak dibanding perempuan yaitu >50%.[3,17]

Mohamed *et al*.,[13] yang meneliti mengenai remaja jalanan menyatakan 68,3% remaja jalanan mengalami putus sekolah. Penelitian CeASAR menunjukkan bahwa puncak penyalahgunaan NAPZA pada remaja adalah pada tahun ke-7 sampai 9 pendidikan.[18]

Tabel 6. Analisis bivariat faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan (n=88)

	OR	95%CI	*p*
Pendidikan	2,16	0,82-5,71	0,17
Lama berada di jalanan	0,76	0,28-2,73	0,83
IMT	0,82	0,33-1,97	0,65
Tekanan darah	1,25	0,33-4,65	0,74
Penyalahgunaan NAPZA	10,33	3,16-33,8	<0,001*

*bermakna secara statistik

Tabel 7. Analisis bivariat faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA (n=47)

	OR	95%CI	*p*
Usia	1,45	0,31-6,7	0,63
Jenis Kelamin	1,37	0,32-5,96	0,67
Pendidikan	1,27	0,31-5,27	0,74
Lama berada di jalanan	2,11	0,45-9,84	0,33
IMT	0,36	0,08-1,62	0,17
Tekanan darah	0,57	0,13-2,53	0,46
Lama menyalahgunakan NAPZA	8,25	1,63-41,54	0,005*
Jumlah NAPZA	9,33	1,60-54,5	0,005*
Jenis NAPZA	5,22	0,59-46,07	0,11
Jenis narkotika	1,4	0,09-9,6	0,95
Cara penyalahgunaan NAPZA	0,94	0,09-9,6	0,96

*bermakna secara statistik

Tabel 8. Analisis multivariat faktor risiko gangguan kognitif pada kelompok remaja jalanan penyalahguna NAPZA (n=47)

Faktor Risiko	Exp.(B)	95%CI	*p*
Lama penyalahgunaan NAPZA	8,35	1,21-58,81	0,032*
Jumlah NAPZA	10,31	1,59-66,95	0,015*

*bermakna secara statistik

Sebagian besar subjek memiliki indeks massa tubuh (IMT) dan tekanan darah sistolik (TDS) maupun diastolik (TDD) normal (Tabel 1) begitu pula remaja jalanan penyalahguna NAPZA (Tabel 2). Patriasih *et al.*[14] dalam penelitiannya mengenai status gizi remaja jalanan di kota Bandung mendapatkan hasil bahwa 56,7% subjek memiliki status gizi normal. West[19] menyatakan bahwa remaja jalanan memiliki kualitas makan yang lebih baik dibanding remaja lainnya yang tinggal di daerah pedesaan. Ini disebabkan kemudahan mereka mendapatkan uang dengan bekerja di jalanan. Hal inilah yang mendorong remaja untuk meninggalkan rumah dan mencari nafkah di jalanan. Barry & Petry[20] mengungkapkan bahwa penyalahgunaan NAPZA meningkatkan kebutuhan kalori tanpa disertai peningkatan IMT. Penyalahgunaan NAPZA jangka pendek dan panjang tidak berhubungan dengan perubahan IMT (p <0,001).

Penelitian Bovet *et al.*[15] menunjukkan rerata TDS dan TDD remaja jalanan adalah normal. Hal ini berbeda dengan populasi jalanan yang berusia 25-60 tahun, di mana cenderung lebih tinggi 13,2%. NAPZA diketahui dapat memacu simpatis dan merupakan vasokonstriksi yang kuat. 22,6% penyalahguna NAPZA menderita hipertensi yang berkembang menjadi penyakit kardiovaskular.[21,22]

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek menggunakan lebih dari 1 jenis NAPZA (*multi drugs user*). Kondisi ini dipengaruhi oleh faktor ekonomi dan kemudahan akses dalam mendapatkan NAPZA tersebut. Penelitian pun menunjukkan bahwa penyalahgunaan psikotropika selalu disertai oleh penyalahgunaan zat adiktif terutama alkohol dan nikotin.[23,24] Cara mengkonsumsi NAPZA pun tidak ada yang tunggal. Semua penyalahguna NAPZA mengkonsumsi NAPZA dengan berbagai cara tergantung dari jenis NAPZA yang disalahgunakan. Penyalahguna NAPZA dengan injeksi tertinggi berada pada usia 17-24 tahun, namun pada penelitian ini penyalahgunaan dengan cara injeksi jauh lebih sedikit dibanding cara lain. Hal ini sesuai dengan kondisi mereka yang kesulitan mendapatkan jenis NAPZA tertentu untuk dikonsumsi dengan cara injeksi karena alasan biaya.

Data pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian subjek menggunakan lebih dari 1 golongan

dari jenis narkotika, psikotropika, dan zat adiktif. Jenis narkotika yang banyak disalahgunakan pada penelitian ini adalah dekstromethorpan yang merupakan semisintesis morfin. Efek menyenangkan dari penyalahgunaan dekstromethorpan didapat pada konsumsi >360mg sehingga diperlukan jumlah dekstromethorpan yang cukup banyak. Harga yang murah dan akses yang mudah untuk mendapatkannya menjadi alasan kenapa penyalahguna NAPZA menyukai penyalahgunaan dekstromethorpan.[25]

Penyalahgunaan dekstromethorpan dalam jangka waktu lama menyebabkan hambatan *long term potentiation* (LTP) di hipokampus sehingga terjadilah gangguan kognitif.[26] Jenis narkotika yang paling banyak disalahgunakan menurut WHO[27] adalah ganja diikuti oleh amfetamin, kokain, dan opioid, sedangkan Maxwell[28] menyatakan bahwa opioid merupakan jenis narkotika terbanyak yang digunakan bukan untuk kepentingan medis (39,1%).

Benzodiazepin merupakan psikotropika terbanyak yang disalahgunakan pada penelitian ini (Tabel 2). Menurut beberapa penelitian, penyalahguna benzodiazepin terbanyak ada pada usia 18-25 tahun dengan dominasi jenis kelamin laki-laki, sedangkan data penyalahgunaan alprazolam ±40% dan clonazepam ±20%.[27,28,29,30] Zat adiktif yang disalahgunakan oleh subjek dalam penelitian ini antara lain nikotin, alkohol, dan lem (Tabel 2). Beberapa penelitian menunjukkan sebanyak 73% remaja dengan tingkat pendidikan 7-12 tahun menyalahgunakan alkohol dan menghabiskan 6 batang rokok setiap harinya, sedangkan sebanyak 93% remaja jalanan di dunia menyalahgunakan lem.[31,32,33]

Rendahnya rerata nilai MMSE dan CDT pada kelompok kasus (Tabel 3) sesuai dengan beberapa penelitian. Espeland *et al.*,[34] menyatakan bahwa penyalahguna alkohol memiliki nilai MMSE lebih rendah daripada bukan penyalahguna (p <0,001). Hal ini didukung oleh beberapa penelitian lainnya yang mendapatkan rerata nilai MMSE untuk penyalahguna lebih rendah dari *cut off point* dengan p <0,001 dan terjadi penurunan nilai MMSE sesuai dengan lama penyalahgunaannya.[35,36,37] Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyalahgunaan NAPZA mengakibatkan gangguan fungsi eksekutif terutama pada pengambilan keputusan yang ditunjukkan dengan penurunan nilai CDT.[38,39,40]

Gould[1] dalam artikelnya mengenai adiksi dan kognitif menyebutkan bahwa masa remaja merupakan periode yang berisiko tinggi terhadap penyalahgunaan NAPZA. Penyalahgunaan NAPZA di usia remaja erat hubungannya dengan gangguan fungsi kognitif.[41] Hanson *et al.*,[42] dalam penelitiannya menyebutkan bahwa setelah 10 tahun penyalahgunaan menyebabkan gangguan fungsi kognitif pada remaja (p <0,01). Mahmood *et al.*,[43] menyatakan penyalahgunaan NAPZA menyebabkan gangguan fungsi bahasa (p <0,05) dan memori (p <0,05).

Variabel visuospasial antar dua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik (p =0,16) (Tabel 4). Hal ini disebabkan fungsi korteks prefrontal dan hubungannya dengan korteks parietal posterior yang merupakan pusat atensi visuospasial mudah terganggu pada subjek yang tinggal di jalanan. Faktor yang paling berpengaruh adalah lama tinggal di jalanan (p <0,05).[44,45]

Ganja memiliki endogen reseptor di otak yaitu reseptor *tetrahydrocannabinol* (THC) sehingga mudah menimbulkan efek negatif pada fungsi kognitif. Hipokampus, ventral tegmentum area (VTA), nucleus accumbens (Nac), dan serebelum merupakan area terkonsentrasi THC.[46,47] Hal ini menjelaskan mengapa pemakai marijuana atau ganja memiliki *short-term memory* yang buruk dan kesulitan dalam memproses informasi yang kompleks. Penelitian ini pun menunjukkan hasil yang sesuai di mana fungsi kognitif penyalahguna ganja lebih rendah dibanding penyalahgunaan jenis NAPZA lainnya (Tabel 5).

Variabel yang bermakna secara statistik meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif pada penelitian ini adalah penyalahgunaan NAPZA (OR =10,33; 95%CI 3,16-33,8; p <0,001) (Tabel 6). Hal ini sesuai dengan Latvala *et al.*,[9] menyatakan penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko gangguan kognitif pada remaja sebesar 8,2 kali. Mitrovic *et al.*,[48] dalam penelitiannya menyatakan bahwa penyalahgunaan heroin dalam waktu 1 tahun meningkatkan risiko gangguan pada memori verbal sebanyak 19 kali (OR =19,589; p =0,003).

Park *et al.*,[49] dalam penelitiannya menggunakan metode *cohort* menyatakan bahwa merokok merupakan faktor risiko gangguan kognitif dengan OR =1,68 (95%CI 1,09-2,15) di mana peningkatan jumlah rokok yang dikonsumsi meningkatkan risiko gangguan kognitif (p =0,004), dan juga disebutkan bahwa penyalahgunaan alkohol merupakan faktor risiko gangguan kognitif dengan OR =1,68 (95%CI 1,01-2,78), di mana peningkatan dosis meningkatan risiko (p =0,044). Billioti de Gage *et al.*,[50] dalam penelitiannya menggunakan metode *cohort* menyatakan bahwa terdapat peningkatan risiko demensia sebesar 50% dalam rentang waktu 15 tahun konsumsi benzodiazepin (OR =1,46; 95%CI 1,10-1,94).

Setiap golongan NAPZA memiliki mekanisme farmakologi yang unik terutama dalam hubungannya dengan sistem dopamin di mesolimbik. Penggunaan NAPZA baik akut maupun kronis dapat meningkatkan transmisi dopamin, terutama kadar dopamin di

intrasynaps pada nukleus accumbens (NAc).[51] NAPZA menyebabkan pengeluaran dopamin dalam jumlah besar, kurang lebih 5 sampai 10 kali lipat dan lebih cepat dari normal.[52]

Stimulasi dopamin mesolimbik pada tahapan aktivasi tampak kurang berperan dalam menguatkan efek NAPZA fase akut, dan terdapat bukti tentang peningkatan *dopamine-independent* pada NAc.[53] Peningkatan dopamin secara tidak langsung berhubungan dengan proses umpan balik, contohnya perubahan stimulus, lingkungan yang membangkitkan, dan menyebabkan perubahan atensi serta perilaku. Berridge *et al*.,[54] menyatakan bahwa sistem umpan balik menyebabkan adanya rasa kegemaran dan terus ingin mencari NAPZA. Penyalahgunaan NAPZA menyebabkan gangguan neurotransmiter otak, seperti kokain yang merupakan antagonis reseptor dopamin, amphetamin yang merupakan penghambat reseptor dopamin, dan *phencyclidine* (PCP) sebagai non kompetitif antagonis reseptor glutamat, menyebabkan gangguan fungsi kognitif.

Toro *et al*.,[55] mengungkapkan bahwa hal yang mempengaruhi fungsi kognitif remaja jalanan antara lain: pendidikan yang rendah, status gizi, gangguan psikiatri, dan penyalahgunaan NAPZA. Di antara hal tersebut yang paling berpengaruh adalah penyalahgunaan NAPZA. Sedangkan Fritsch *et al*.,[56] menyatakan bahwa tingkat pendidikan, usia, dan jenis kelamin tidak mempengaruhi penurunan fungsi kognitif pada penyalahguna NAPZA.

Grant *et al*.,[57] menyatakan bahwa status gizi tidak berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif pada remaja jalanan, namun anemia berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Penelitian ini memasukkan variabel anemia dalam kategori kriteria tidak terpakai. Pada penelitian ini sebagian besar subjek memiliki IMT dan tekanan darah normal, sehingga sesuai dengan hasil analisis jika keduanya tidak meningkatkan risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan. Telah diketahui bahwa tekanan darah yang abnormal menurunkan aliran darah di otak dan mengganggu metabolisme otak, serta merusak sawar darah otak sehingga menyebabkan gangguan kognitif. Obesitas juga diketahui berhubungan dengan tekanan darah yang tinggi dan penurunan fungsi kognitif pada remaja jalanan.[58]

Tabel 7 menunjukkan lama menyalahgunakan NAPZA (OR =8,25; 95%CI 1,63-41,54; p =0,005) dan jumlah NAPZA (OR =9,33; 95%CI 1,60-54,4; p =0,005) yang disalahgunakan bermakna secara statistik meningkatkan risiko gangguan kognitif pada penyalahgunanya. Hal ini sesuai dengan penelitian Weinrieb & O'Brien[59] yang menyatakan bahwa semakin lama penyalahgunaan NAPZA menyebabkan defisit kognitif yang persisten. Penyalahgunaan NAPZA sejak usia muda dan dalam jangka waktu lama menyebabkan kerusakan konektivitas otak yang berakibat gangguan neurogenesis pada *subgranular zone* (SGZ) hipokampus.[60]

Beberapa penelitian mendukung hasil penelitian saat ini di mana jenis kelamin dan usia bukan merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada penyalahguna NAPZA. Brown *et al*.,[61] mengungkapkan bahwa terjadi pergeseran sudut pandang penyalahgunaan NAPZA pada usia ≤20 tahun dibanding >20 tahun. Sebanyak lebih kurang 30% remaja usia ≤20 tahun menyalahgunakan NAPZA dalam rentang rekreasional, sedangkan pada usia lebih tua sudah menjadi kebutuhan. Penelitian ini menunjukkan remaja jalanan yang menyalahgunakan NAPZA lebih banyak berusia ≥21 tahun. Beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa penyalahgunaan NAPZA paling banyak pada remaja berjenis kelamin laki-laki, namun perbedaan jenis kelamin tidak mempengaruhi fungsi kognitif pada remaja.[17,62]

Penelitian mengenai penyalahgunaan NAPZA di kalangan remaja pinggiran Amerika menyatakan bahwa tingkat pendidikan tidak berpengaruh bermakna terhadap penyalahgunaan NAPZA dan terhadap efek gangguan kognitif akibat penyalahgunaan NAPZA.[63] Hal ini sesuai dengan penelitian Al-Zahrani & Elsayed[64] yang menyatakan bahwa gangguan kognitif akibat penyalahgunaan NAPZA tidak dipengaruhi oleh tingkat pendidikan. Pluck *et al*.,[65] dalam penelitiannya menyatakan bahwa remaja jalanan mengalami penurunan fungsi kognitif selama mereka berada di jalanan. Faktor yang paling berpengaruh adalah penyalahgunaan NAPZA selama di jalanan. Hal ini sesuai dengan Bousman *et al*.,[66] dalam penelitiannya menyatakan bahwa penurunan fungsi kognitif pada remaja jalanan tidak berhubungan dengan berapa lama mereka berada di jalanan (p <0,05). Ini semua mendukung hasil penelitian saat ini (Tabel 7).

Penyalahgunaan lebih dari 1 jenis NAPZA juga akan menyebabkan gangguan yang lebih kompleks pada sistem saraf pusat. *Multi drugs abuse* menyebabkan pemotongan banyak jalur komunikasi antar neuron dengan lebih cepat dan sehingga gangguan plastisitas sinaptik lebih berat. Hal ini akan menyebabkan risiko adiksi lebih tinggi dan penurunan fungsi kognitif yang berat.[1] Seperti halnya penelitian saat ini yang menunjukkan bahwa jumlah NAPZA yang disalahgunakan meningkatkan risiko gangguan kognitif (Tabel 7).

Penyalahgunaan narkotika jenis ganja diketahui meningkatkan risiko gangguan kognitif lebih besar dibanding jenis NAPZA lainnya, namun tidak halnya pada penelitian ini (Tabel 7). Hal ini disebabkan karena jenis narkotika terbanyak yang mereka konsumsi

adalah dekstromethorpan. Efek menyenangkan dari penyalahgunaan dekstromethorpan memerlukan jumlah dekstromethorpan yang cukup banyak. Harga yang murah dan akses yang mudah untuk mendapatkannya menjadi alasan kenapa penyalahguna NAPZA menyukai penyalahgunaan dekstromethorpan.[25] Marijuana atau ganja mengandung THC yang bekerja pada sistem endocannabinoid.[67] Hal ini disebabkan karena penyalahguna ganja pada penelitian ini hanya 4 subjek. Penyalahguna pada penelitian ini mendapatkan kesulitan dalam mendapatkan ganja dikarenakan harganya yang cukup mahal.

Efek menyenangkan dari NAPZA yang diharapkan oleh para penyalahguna lebih cepat tercapai dengan cara injeksi. Namun, risikonya lebih buruk untuk dibanding cara lain, termasuk risiko penurunan fungsi kognitifnya pun lebih cepat. Department of Sosial Protection[68] melaporkan bahwa penyalahgunaan NAPZA dengan cara injeksi menghambat *reuptake* dopamin di NAc lebih cepat daripada cara lain. Hal ini menyebabkan efek ketergantungannya lebih besar, akibatnya penurunan fungsi kognitif lebih cepat. Anker[69] menyatakan bahwa penyalahgunaan NAPZA dengan cara injeksi mempercepat efek yang diharapkan oleh penyalahgunanya, namun hal ini menyebabkan kerusakan konektivitas di otak lebih cepat juga sehingga berakibat lebih buruk terhadap fungsi kognitif. Tabel 7 menunjukkan bahwa penyalahgunaan NAPZA melalui cara injeksi secara statistik tidak meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA (p =0,96). Hal ini disebabkan karena penyalahguna NAPZA yang menggunakan cara injeksi pada penelitian ini hanya 5 subjek, seperti yang tercantum pada Tabel 2.

Hasil analisis multivariat menunjukkan jumlah dan lama penyalahgunaan NAPZA meningkatkan risiko gangguan kognitif (Tabel 8). Mintzer *et al*.[7] dalam penelitian menyatakan bahwa *poly drugs* atau penyalahgunaan lebih dari 1 jenis NAPZA meningkatkan risiko gangguan kognitif. Penelitian Rosselli & Ardila[70] mendapatkan hasil bahwa *poly drugs abuse* memiliki fungsi kognitif yang lebih rendah dibanding kelompok yang konsisten dengan 1 jenis NAPZA, sedangkan Gould[1] menyatakan bahwa *multidrugs abuse* akan menyebabkan pemotongan banyak jalur komunikasi antar neuron dengan lebih cepat dan sehingga gangguan plastisitas sinaptik lebih berat.

Guerri & Pascual[71] menyatakan penyalahgunaan NAPZA jangka panjang meningkatkan risiko toksisitas neuron sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif. Beberapa penelitian menyatakan bahwa penyalahgunaan jangka panjang meningkatkan risiko gangguan kognitif terutama pada fungsi eksekutif dan semakin lama menyalahgunakan NAPZA semakin buruk fungsi kognitifnya.[64,72]

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan penelitian dengan *case control* seperti pada penelitian ini adalah *recall bias* akibat pengambilan informasi mengenai faktor risiko yang diperoleh dari wawancara. Penelitian ini juga tidak mempertimbangkan frekuensi penyalahgunaan masing-masing jenis NAPZA oleh remaja jalanan penyalahguna NAPZA. Hal ini dikarenakan jumlah NAPZA yang disalahgunakan lebih dari 1 jenis. Peneliti sudah melakukan antisipasi mengenai penyalahgunaan NAPZA dalam tiga hari sebelum pemeriksaan fungsi kognitif. Hal ini ditujukan untuk mencegah terjadinya bias berupa penurunan fungsi kognitif akibat *confusional state* pasca penyalahgunaan NAPZA fase akut. Keterbatasan biaya membuat peneliti tidak melakukan pemeriksaan kuantitatif jenis-jenis NAPZA yang mungkin disalahgunakan subjek sebelum dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif.

SIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penyalahgunaan NAPZA terbukti merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan. Lama penyalahgunaan dan jumlah NAPZA yang disalahgunakan merupakan faktor risiko gangguan kognitif pada remaja jalanan penyalahguna NAPZA.

Penelitian ini merekomendasikan beberapa hal, yaitu: membuat suatu program yang bertujuan memberikan keahlian kepada para remaja agar mereka tidak lagi mencari penghidupan di jalanan, skrining fungsi kognitif terhadap remaja jalanan, identifikasi penyalahgunaan NAPZA pada remaja jalanan dengan gangguan fungsi kognitif, pemeriksaan fungsi kognitif lebih lanjut terhadap remaja jalanan yang menyalahgunakan NAPZA dalam waktu lama dan atau menggunakan lebih dari satu jenis NAPZA, program rehabilitasi NAPZA terhadap remaja jalanan penyalahguna NAPZA, stimulasi kognitif terhadap sesuai domain kognitif yang terganggu, dan pemeriksaan deteksi NAPZA secara kuantitatif pada penelitian berikutnya sebelum dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gould TJ. Addiction and Cognition. Pennsylvania: Addiction science & clinical practice; 2010.
2. Soetjiningsih. Tumbuh kembang anak dan remaja. Jakarta: EGC; 2010;17.
3. Badan Narkotika Nasional. Pencegahan dan Pemberantasan Penyalahgunaan dan Peredaran Gelap Narkoba (P4GN) Tahun 2011. Jakarta: 2012.
4. Kalechstein AD, Garza R, Mahoney JJ, Fantegrossi WE, Newton TF. MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. Psychopharmacology. 2007;189:531-537.

5. Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, Wang G, Volkow ND, Goldstein RZ. The Neuropsychology of Cocaine Addiction: Recent Cocaine Use Masks Impairment. Neuropsychopharmacology. 2008;I-II.
6. Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drus misuse. Current Opinion in Neurobiology. 2001;11:250-257.
7. Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. Drug and Alcohol Dependence. 2005;78:225-230.
8. Zakaryee H, Mollazadeh J, Aflakseir A, Khormaei F, Soofi A. Cognitive impairment in methamphetamine, buprenorphin and tramadol users. European Journal of Scientific Research. 2012;68(3):321-327.
9. Latvala A. Cognitive functioning in Alchohol and Other Substance Use Disorders in Young Adulthood. Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2011.
10. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2011;p.70,146-164.
11. Colleti J, Herrera S, Wright A, et al. Homeless Survey 2012. Pasadena City: Housing Department; 2012.
12. Amury Z, Komba A. Coping strategies used by street children in the event of illness. Tanzania: Research on Poverty Alleviation; 2010.
13. Mohamed AAE, Labeeb SA, El Hafnawy TM, Mohamed AG. Health status and risk factors of street children in Beni-Suief City. Ass Univ Bull Environ Res. 2011;Vol.14(2).
14. Patriasih R, Widiaty I, Dewi M, Sukandar D. Nutrients intake and nutritional status of street children in Bandung. Jurnal Gizi dan Pangan. 2010;5(3):177-183.
15. Bovet P, Ross AG, Gervasoni JJP, et al. Distribution of blood pressure, body mass index and smoking habits in the urban population of Dares Salaam, Tanzania, and association with sosioeconomic status. International Journal of Epidemiology. 2002;31:240-247.
16. Metro Dallas Homeless Alliance. Point in time homeless count and cencus. Dallas country: The real estate council foundation; 2012.
17. Rosa FR, Kleindorfer DO, Khoury J, et al. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. Stroke. 2012;43(12):3179-3183.
18. CeASAR. Adolescent screening, brief intervention, and referral to treatment for alcohol and other drug use. Massachusetts: Massachusetts Departement of Public Health Bureau of Substance Abuse Services; 2009.
19. West A. At the margins: street children in Asia and the Pacific. British; Poverty and Social Development Papers; 2003.
20. Barry D, Petry NM. Associations between body mass index and substance use disorders differ by gender: results from the national epidemiology survey on alcohol and related conditions. Addict Behave. 2009;34(1):51-60.
21. Ferdinand KC. Substance Abuse and Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2000;2(1):37-40.
22. Mancuso D, Shah MF, Huber A, Felver B. The health impact of substance abuse: accelerating disease progression and death. Washington: RDA Report; 2011.
23. Kurtz SP, Surrat HL, Levi-Menzi MA, Moss A. Benzodiazepine dependence among multidrug users in the club scene. Drug and Alcohol Dependence. 2011;119:99-105.
24. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Injection drug abuse admissions to substance abuse treatment: 1992 and 2009. Washington: U.S.Department of Health & Human Services; 2011.
25. Emlen O. Dextromethorphan as an Intoxicant: Behavioral and Neuropharmacological Effects. Washington: Western Washington University; 2002.
26. Wedzony K, Golembiowska K. Concomitant administration of MK-801 and desipramine enhance extracellular concentration of dopamine in the rat prefrontal cortex. Neuroreport. 1993;5:5-7.
27. Maxwell JC. Trends in the Abuse of Prescription Drugs. The Addiction Technology Transfer Center Network. Austin: The University of Texas; 2006.
28. Iqbal SP, Ahmer S, Farooq S, et al. Benzodiazepine use among adults residing in the urban settlements of Karachi, Pakistan: A cross sectional study. Substance abuse treatment, prevention, and policy. 2011;6(19).
29. O'neill AK. Norms, attitudes, perceptions, and intentions for benzodiazepine prescription drug abuse among adolescents. Master Theses and Doctoral Dissertations. 2011;422.
30. Cotto JH, Davis E, Dowling GJ, Elcano JC, Staton AB, Weiss SRB. Gender effects on drug use, abuse, and dependence: An analysis of results from the National Survey on Drug Use and Health. Gend Med. 2010;7(5):402–413.
31. Maxwell JC. Substance Abuse Trends in Texas: June 2012. The Addiction Research Institute. Austin: The University of Texas; 2012.
32. Johnston V, Liberato S, Thomas D. Incentives for preventing smoking in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD008645.
33. Mahmud F, Ahsan KZ, Claeson M. Glue sniffing & other risky practices among street children in urban Bangladesh. Washington: The World Bank; 2012.
34. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. Association between Reported Alcohol Intake and Cognition: Results from the Women's Health Initiative Memory Study. American Journal of Epidemiology. 2005;161(3).
35. Smith KL, Horton NJ, Saitz R, Samet JH. The use of the mini-mental state examination in recruitment for substance abuse research studies. Drug and Alcohol Dependence. 2006;86(2006):232-237.
36. Zago-Gomes MP, Nakamura-Palacios EM. Cognitive Components of Frontal Lobe Function in Alcoholics Classified According to Lesch's Typology. Alcohol & Alcoholism. 2009;44(5):449-457.
37. Coullaut-Valera R, Rio IA, Arrue-Riloba R, et al. Cognitive deterioration associated with the use of different psychoactive substances. Actas Esp Psiquiatr. 2011;39(3):168-173.
38. Plas EAA, Crone EA, Wildenberg WPM, Tranel D, Bechara A. Executive control deficits in substance-dependent individuals: A comparison of alchohol, cocaine, and methamphetamine, and of men and women. J Clin Exp Neuropsychol. 2009;31(6):706-719.
39. Amini F, Alizadeh H, Rezaee O. Comparison of executive-neurological functions between addicted adults and normal adults. Annals of Biological Research. 2012;3(1):415-421.
40. Tang WKK, Liang H, Lau CG. Research report on a longitudinal study of treatment outcomes for psychotropic substance abusers. Hongkong: Beat Drug Fund Association; 2011.
41. Thoma RJ, Monnig MA, Lysne PA. Adolescent Substance Abuse: The Effects of Alcohol and Marijuana on Neuropsychological Performance Adolescent Substance Abuse: The Effects of Alcohol and Marijuana on Neuropsychological Performance. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35(1):39–46.
42. Hanson KL, Medina KL, Padula CB. Impact of Adolescent Alcohol and Drug Use on Neuropsychological Functioning in

Young Adulthood: 10-Year Outcomes. J Child Adolesc Subst Abuse. 2011;20(2):135–154.
43. Mahmood OM, Jacobus J, Bava S. Learning and Memory Performances in Adolescent Users of Alcohol and Marijuana: Interactive Effects. Journal of Studies on Alcohol and Drugs. 2010;71(6).
44. Solliday-McRoy CL, Campbell T, Melchert T. Neuropsychological Functioning of Homeless Men. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2004;192(7).
45. Hegerty SM. The Neuropsychological Functioning of Men Residing in a Homeless Shelter. Wisconsin: Marquette University; 2009.
46. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, et al. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. Psychopharmacology. 2004;176:239-247.
47. Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: A review. The journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience. 2006;18:318-332.
48. Mitrovic SM, Dickov A, Vuckovic W, et al. The Effect of Heroin on Verbal Memory. Psychiatria Danubina. 2011;23(1):53-59.
49. Park B, Park J, Jun JK, et al. Gender Differences in the Association of Smoking and Drinking with the Development of Cognitive Impairment. Plos One. 2013;8(10).
50. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012;345.
51. Goodman A. The neurobiology development of addiction-an overview. Psychiatric Times. 2009;26.
52. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry. Nature Reviews Neuroscience. 2004;5:963-970.
53. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology. 2010;35:217-238.
54. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. Curr Opin Pharmacology. 2009;9:65-73.
55. Toro P.A, Dworsky A, Fowler PJ. Homeless Youth in the United States: Recent Research Findings and Intervention Approaches. Washington: National Symposium on Homelessness Research; 2007.
56. Fritsch T, Smyth KA, McClendon MJ, et al. Associations between dementia/mild cognitive impairment and cognitive performance and activity levels in youth. J Am Geriatr Soc. 2005;3(7):1191-1196.
57. Grant R, Shapiro A, Joseph S, et al. The Health of Homeless Children Revisited. Advances in Pediatrics. 2007;54:173-187.
58. Martin S, Melendez AV. Characteristic of Homeless Youth Served by Covenant House Alaska. Alaska: Institute of Social and Economic Research; 2010.
59. Weinrieb RM, O'Brien CP. Persistent cognitive deficits attributed to substance abuse. Neurol Clin. 1993;11(3):663-691.
60. Nyberg F. Cognitive Impairments in Drug Addicts. Sweden: Department of Pharmaceutical Bioscience; 2012.
61. Brown SA, McGue M, Maggs J, et al. A developmental Perspective on Alcohol and Youths 16 to 20 Years of Age. Pediatrics. 2008;121(4):S290-S310.
62. Weiman H. Gender Differences in Cognitive Functioning. Psyc Central Psychoeducational Resource Center. 2004.
63. Gundy KV. Substance Abuse in Rural and Small Town America. Report on Rural America. Durham: University of New Hampshire; 2006:1(2).
64. Al-Zahrani MA, Elsayed YA. The impacts of substance abuse and dependence on neuropsychological functions in a sample of patients from Saudi Arabia. Behavioral and Brain Functions. 2009;6(48).
65. Pluck G, Lee KH, David R, et al. Neuropsychological and Cognitive Performance of Homeless Adults. Canadian Journal of Behavioural Science. 2012;8(400):11.
66. Bousman CA, Twamley EW, Vella L, et al. Homelessness and neuropsychological impairment: preliminary analysis of adults entering outpatient psychiatric treatment. J Nerv Ment Dis. 2010;198(11):790-794.
67. Gottlieb E. Cannabis: a denger to the adolescent brain-How pediatricians can address marijuana use. Massachusetts: Public Health & Community Medicine; Tufts University School of Medicine; 2012.
68. Department of Social Protection. Substance and Drug Dependency. Ireland: BearingPoint, Atos Healthcare & DSP; 2010.
69. Anker JJ. Drug Abuse, Dopamine, and the Brain's Reward System. Hazelden: Butler Center for Research; 2012.
70. Rosselli M, Ardila A. Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. J Clin Exp Neuropsychol. 1996;18(1):122-135.
71. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioural effects of alcohol consumption during adolescence. Alcohol. 2010;44:15-26.
72. Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almelda PP, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. The British Journal of Psychiatry. 2011;198:442-447.

Peranan EEG *biofeedback* sebagai terapi anak dengan *attention deficit/hyperactivity disorder*

Role of electroencephalography biofeedback as treatment in children with attention deficit/ hyperactivity disorder

Ahmad Asmedi*, Sri Sutarni*, Milasari Dwi Sutadi**
*Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM
**RSUD dr. Tjitrowardojo, Purworejo

Keywords:
attention deficit/ hyperactivity disorder, electroencephalography biofeedback, treatment

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobehavioral disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity. Methylphenidate for reducing ADHD symptoms, remain have side effects that may preclude the use of this drug clinically. Methylphenidate work with a short duration and the plasma levels fluctuate throughout the day. Increasing the non compliance event. EEG biofeedback as an alternative therapy for ADHD is based on the finding that 80-90% of individuals with ADHD showed hypoarousal state in the frontal region, signed by excess of theta waves, beta waves deficiency in EEG examination. The concept of EEG biofeedback is normalize brain waves by train the patients to reduce the symptoms of ADHD by increasing beta waves and decreasing theta waves. This review found that EEG biofeedback has the same effect as a stimulant drug and can be used in combination with pharmacologic therapy and proven to have long-term effects to 6 months.

Kata kunci:
attention deficit/ hyperactivity disorder, electroencephalography biofeedback, terapi

ABSTRAK

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan neurobehavioral yang ditandai adanya inatensi, hiperaktivitas dan impulsivitas. Penggunaan obat-obat seperti methylphenidate untuk mengurangi gejala ADHD, memiliki efek samping yang dapat menghalangi penggunaan dosis klinis yang efektif. Methylphenidate bekerja dengan durasi singkat, kadar dalam plasma berfluktuasi sepanjang hari, sehingga berpengaruh pada kepatuhan minum obat dan sekitar 25-35% dari pasien ADHD tidak merespons obat stimulan. EEG biofeedback sebagai terapi alternatif untuk ADHD berdasarkan temuan bahwa 80-90% individu dengan ADHD menunjukkan keadaan hypoarousal di daerah frontal, ditandai dengan kelebihan gelombang theta, kekurangan gelombang beta. Konsep EEG biofeedback adalah bahwa otak dapat dilatih untuk menormalkan gelombang otak dengan meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dan tujuannya adalah mengurangi gejala ADHD. Review ini mendapatkan bahwa EEG biofeedback mempunyai efek yang sama dengan obat stimulan, dapat dimanfaatkan sebagai kombinasi dengan terapi farmakologis dan terbukti mempunyai efek jangka panjang sampai 6 bulan.

Correspondence:
Ahmad Asmedi,email: ahmad.asmedi@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan neurobehavior yang sering terjadi pada anak yang dapat mempengaruhi prestasi akademik, kesejahteraan dan interaksi sosial anak.[1,2] ADHD merupakan gangguan kesehatan yang bersifat kronis yang sering mengenai anak usia sekolah yang ditandai adanya inatensi, hiperaktif dan impulsif.[3] Berdasarkan gejala yang mendominasi, ADHD dibagi menjadi 3, yaitu subtipe impulsif-hiperaktif, subtipe gangguan pemusatan perhatian, dan subtipe kombinasi.[2]

Dampak ADHD bagi masyarakat dan individu sangat besar meliputi biaya kesehatan, stres dalam keluarga, akademik dan terhadap harga diri individu.[4] Dampak tersebut dapat terjadi karena anak dengan ADHD sering dihadapkan pada masalah gangguan belajar, masalah emosional, masalah fungsional, kronisitas gejala yang dapat sampai usia dewasa serta perkembangan gejala ADHD menjadi gangguan psikiatrik lain saat dewasa.[5]

Sejauh ini obat-obat seperti methylphenidate adalah pengobatan farmakologis yang paling efektif meskipun memiliki kelemahan dan keterbatasan,

seperti efek samping dan ketersediaan obat.[6,7] Penelitian mengindikasikan bahwa anak pra sekolah tampaknya memiliki risiko lebih tinggi untuk efek samping jangka pendek, walau masih kurang bukti tentang efek jangka panjang pengobatan farmakologis pada perkembangan fisik dan neurologis anak pra-sekolah.[8]

Efek samping paling sering dari psikostimulan adalah termasuk supresi nafsu makan dan gangguan tidur. Pada saat tertentu tercatat peningkatan ringan tekanan darah dan nadi.[9] Terdapat beberapa laporan tentang anak yang mendapat terapi methyilphenidate menjadi terlalu fokus, menurunkan fungsi kognitif, *introvert* dan berperilaku mirip *zombie* pada dosis tinggi dan pemakaian jangka panjang.[10] Methylphenidate dan amphetamine mempunyai efek pada kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung.[11]

Efek samping methylphenidate yang jarang terjadi tetapi mungkin memerlukan pengurangan dosis atau penarikan obat dan penggantian terapi alternatif adalah peningkatan hiperaktif, penyakit obsesif kompulsif, *trichotillomania*, halusinasi, kemerahan kulit di seluruh tubuh, efek kardiovaskular (berdebar-debar, nadi cepat, nyeri dada, peningkatan tekanan darah), dan kelainan sistem imun.[12]

Methylphenidate bekerja dengan durasi singkat sehingga harus diberikan 2-3 kali sehari. Kadar dalam plasma berfluktuasi sepanjang hari, sehingga berpengaruh pada masalah kepatuhan minum obat.[3] Obat stimulan mempunyai efek klinis terhadap gejala ADHD, namun banyak bukti ilmiah bahwa sebagian pasien tidak merespons obat stimulan dan efek samping obat dapat menghalangi penggunaan dosis klinis yang efektif.[13] Sebuah penelitian melaporkan bahwa 25% sampai 35% dari pasien dengan ADHD tidak menunjukkan penurunan yang signifikan dalam gejala hiperaktif dan impulsif setelah terapi stimulan.[14]

Kekhawatiran tentang efek samping obat, tidak adanya efek jangka panjang dan sebagian anak tidak berespons dengan obat tersebut maka terapi alternatif seperti modifikasi diet, suplemen, mineral, fitonutrien, asam amino, asam lemak esensial, fosfolipid dan probiotik mulai dipertimbangkan.[15] Alternatif lain untuk terapi ADHD adalah *Electroencephalogram* (EEG) *biofeedback* dikenal juga sebagai *neurofeedback* yang dilaporkan telah digunakan oleh beberapa klinisi.[13,16,17,18]

Konsep EEG *biofeedback* adalah bahwa otak dapat dilatih untuk meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dan tujuannya adalah mengurangi gejala ADHD, meningkatkan fungsi kognitif dan fungsi kehidupan sehari-hari.[13,18] Beberapa klinisi telah menggunakan EEG *biofeedback* sebagai terapi alternatif untuk anak ADHD tetapi penggunaan dan efektivitas EEG *biofeedback* untuk terapi anak ADHD masih dipertanyakan.[19]

Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas EEG *biofeedback* sebagai terapi pada anak ADHD.

ATTENTION DEFICIT/HIPERACTIVITY DISORDER (ADHD)

American Psychiatric Association dalam Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder edisi ke-4 Text Revision (DSM-IV TR) mendefinisikan ADHD sebagai gangguan neurobehavior dengan gangguan pemusatan perhatian, hiperaktif dan impulsif yang tidak sesuai dengan usia perkembangan serta ditunjukkan setidaknya pada dua lingkungan, misalnya lingkungan rumah dan sekolah, serta mengganggu fungsi akademik dan sosial penderita. ADHD dibagi menjadi tipe hiperaktif-impulsif, tipe gangguan pemusatan perhatian, dan tipe kombinasi.[2]

Diagnosis ADHD harus didukung dengan data yang digali dari tanya jawab (anamnesis), observasi, pemeriksaan fisik, pemeriksaan tumbuh kembang, laporan prestasi akademik, dan juga beberapa alat ukur penilaian yang diperoleh dari beberapa sumber, yaitu guru dan orang tua.[3] Kriteria yang dibuat oleh American Psychiatric Association banyak dipakai klinisi untuk menegakkan diagnosis ADHD. American Psychiatric Association (2000) menyusun suatu kriteria untuk menegakkan diagnosis ADHD yang dipaparkan dalam Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder edisi ke-4 *Text Revision* (DSM-IV-TR).[2]

Mekanisme terjadinya ADHD belum diketahui secara pasti. Beberapa teori ADHD saat ini meliputi faktor genetik, struktural fungsional otak, dan disregulasi neurotransmiter serta aspek interaksi lintasan atau tahapan perkembangan otak dengan pajanan lingkungan. Secara umum terdapat bukti fungsional dan struktural ADHD menunjukkan suatu disfungsi otak yaitu pada korteks prefrontal, nukleus kaudatus dan globus palidus.[20]

Penatalaksanaan ADHD memfokuskan pada pengendalian gejala, proses pendidikan, hubungan interpersonal, dan transisi ke kehidupan dewasa. Terapi dipandu oleh luaran yang dapat diukur, seperti laporan dari guru dan orang tua, lama waktu yang dihabiskan untuk mengerjakan pekerjaan rumah (PR) atau partisipasi dalam aktivitas lainnya tanpa gangguan.[21]

Penatalaksanaan ADHD merupakan penatalaksanaan multidisiplin jangka panjang, yang memerlukan evaluasi berulang-ulang untuk menilai efektivitas dan ada komorbiditas. Rencana pengobatan harus dibuat secara individual, tergantung gejala dan efeknya terhadap kehidupan sehari-hari.[22]

Kepatuhan yang baik terhadap terapi merupakan faktor yang penting untuk mendapatkan manfaat maksimal dari terapi tersebut. Ketidak patuhan merupakan masalah yang umum dialami dalam terapi farmakologis pada anak dengan ADHD. Faktor keengganan terhadap obat dipengaruhi oleh ketidaknyamanan terhadap dosis terbagi, pertimbangan terhadap keberhasilan obat, kekuatiran terhadap efek yang tidak menyenangkan, stigma sosial, serta faktor demografi dan sosioekonomik.[23]

Gambaran *Electroencephalography* (EEG) pada anak ADHD berbeda dengan anak normal. Ditemukan pola gambaran yang hampir konsisten yang dapat membedakan anak penderita ADHD dan anak normal.[24] Penelitian awal tentang gambaran EEG menemukan bahwa anak dengan ADHD menunjukkan EEG yang abnormal berupa aktivitas gelombang lambat berlebihan serta aktivitas *epileptiform spike* dan *wave*.[25] Konsep disfungsi otak yang disebabkan karena adanya disfungsi minimal otak yang dapat dikonfirmasi dengan temuan kelainan gambaran EEG yang abnormal atau hampir abnormal.[26] Individu tanpa ADHD mempunyai lebih banyak gelombang beta (yang berhubungan dengan perhatian dan proses memori). Sementara individu dengan ADHD terdapat peningkatan gelombang theta, penurunan gelombang beta dan SMR.[16,27]

Terdapat heterogenitas gambaran EEG pada penderita ADHD. Hal ini menunjukkan adanya profil yang berbeda dari anomali kortikal yang menunjukkan adanya disfungsi otak pada ADHD. Abnormalitas gambaran EEG pada ADHD dapat berupa peningkatan gelombang lambat yang menunjukkan adanya keterlambatan maturasi sistem saraf pusat pada ADHD yang ditandai dengan kurangnya kewaspadaan atau adanya aktivitas epileptiform.[25,28]

Dengan sistem komputerisasi modern, para ahli dapat memetakan EEG secara kuantitatif, dengan menggunakan analisis spektral sistem analisis ini dikenal sebagai *Quantititative* EEG (QEEG). *Quantitative* EEG mengklasifikasikan gambaran EEG ke dalam empat kategori, yaitu *absolute power, relative power, power ratio,* simetri, dan koherensi.[29,30] Analisis QEEG dari EEG pada anak-anak dengan ADHD menunjukkan peningkatan gelombang lambat (terutama theta) dan penurunan relatif power beta bila dibandingkan dengan EEG anak normal. Secara umum, kelainan tampaknya lebih menonjol pada anak-anak ADHD dengan tipe kombinasi daripada ADHD tipe *inattentive*.[28]

Terdapat dua kelompok besar pola abnormalitas elektrofisiologik berdasarkan pemeriksaan QEEG pada anak penderita ADHD. Kelompok pertama menunjukkan suatu gambaran *cortically hypoaroused*, dan kelompok kedua menunjukkan suatu gambaran *maturational lag*.[24] Gambaran *cortically hypoaroused* ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang theta dan penurunan aktivitas gelombang beta sehingga terlihat peningkatan rasio theta/beta tanpa disertai penurunan aktivitas gelombang alfa, pada anak ADHD dibanding anak normal dengan usia setara. Hal ini menunjukkan kegagalan pencapaian tingkat normal *arousal* pada penderita tersebut, sebab seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang theta dan peningkatan aktivitas gelombang beta. Adanya peningkatan rasio theta/beta tanpa disertai peningkatan rasio theta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda adanya *cortically hypoaroused*.[31]

Gambaran *maturational lag* ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang theta, disertai penurunan aktivitas gelombang alfa dan beta, sehingga terlihat peningkatan rasio theta/alfa dan rasio theta/beta, pada anak dengan ADHD dibandingkan anak normal usia setara. Gambaran tersebut sesuai dengan gambaran EEG pada anak normal dengan usia lebih muda. Hal ini menunjukkan adanya keterlambatan maturitas pada penderita ADHD dibandingkan anak seusianya, di mana dalam perkembangan maturitas seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang delta dan peningkatan aktivitas gelombang alfa. Adanya peningkatan rasio theta/beta dengan disertai peningkatan rasio theta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda adanya *maturational lag*.[24]

Pasien dengan ADHD menunjukkan karakteristik EEG yang abnormal. Sebagian besar, 85-90% pasien ADHD menunjukkan tanda kortikal *hypoarousal*, yang secara kuantitatif ditunjukkan dengan peningkatan *relative power* theta, penurunan *relative power* beta serta peningkatan *power ratio* theta/beta. Pola ini biasanya diamati di daerah frontal dan bagian tengah otak. Sebagian kecil pasien dengan ADHD menunjukkan pola EEG *hyperarousal*, dengan aktivitas *relative power* beta yang lebih besar dan penurunan rasio power theta/beta. Kelompok *hyperarousal* cenderung merespons buruk obat stimulan.[32]

Beberapa studi juga telah meneliti perbedaan gambaran aktivitas otak antara yang berespons dengan obat stimulan dan yang tidak berespons terhadap obat stimulan. Respons terapi methylphenidate lebih baik pada penderita yang memiliki gambaran QEEG *hypoarousal*.[30] Kebanyakan penelitian telah menunjukkan peningkatan theta dan atau rasio theta/beta yang terkait dengan keberhasilan pengobatan, dan tidak berhubungan dengan sub diagnosis DSM.[17,31]

EEG *BIOFEEDBACK*

EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* adalah pelatihan gelombang otak. Dasar EEG *biofeedback*

adalah normalisasi gelombang otak akan menghasilkan manfaat terapetik.[24,33] Menurut International Society for Neurofeedback and Research (ISNR), EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* adalah proses di mana sensor yang ditempatkan pada kulit kepala yang terhubung ke perangkat lunak komputer untuk deteksi, memperkuat dan merekam aktivitas otak. Informasi yang dihasilkan diumpankan kembali ke peserta dengan pemahaman bahwa aktivitas otak peserta pelatihan berada dalam kisaran yang diharapkan atau tidak. Berdasarkan umpan balik tersebut, dengan berbagai prinsip pembelajaran, dan bimbingan dari praktisi, akan terjadi perubahan pola otak dan berhubungan dengan perubahan positif secara fisik, emosi, dan kognitif.[33]

EEG *biofeedback* mengajarkan individu untuk mempelajari bagaimana menormalkan frekuensi EEG yang abnormal dengan menampilkan secara visual di layar komputer. Dengan menunjukkan pada anak bagaimana saat konsentrasi dibandingkan dengan tidak konsentrasi, EEG *biofeedback* akan meningkatkan kesadaran mereka tentang bagaimana pola EEG yang normal.[16]

EEG *biofeedback* sebagai intervensi untuk ADHD, berdasarkan temuan banyak individu dengan ADHD menunjukkan rendahnya tingkat *arousal* di daerah frontal otak, dengan kelebihan gelombang theta dan defisit gelombang beta. Pendukung pengobatan ini menunjukkan bahwa otak dapat dilatih untuk meningkatkan tingkat *arousal* yang meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dengan demikian mengurangi gejala ADHD.[13,18]

Disebut juga *neurofeedback* karena aplikasi ini memiliki setidaknya tiga elektrode melekat pada kepala, yang merekam, menganalisis, dan memberikan umpan balik berdasarkan aktivitas listrik otak. Elektrode yang terpasang akan mengukur aktivitas gelombang otak di titik-titik tertentu dengan menggunakan EEG yang didesain khusus untuk keperluan ini. Sinyal yang ditangkap oleh elektrode selanjutnya diproses dengan komputer yang terhubung dengan *software* khusus yang memainkan musik, video, atau *game*.[19] Umpan balik yang diberikan kepada pasien dapat berupa isyarat yang sederhana seperti *bip* audio.[13,34]

Klien duduk mendengar musik atau menonton video atau memainkan *game*. Saat aktivitas otak tidak stabil atau tidak menghasilkan pola atau frekuensi seperti yang kita inginkan maka musik, video, atau *game* akan mengalami interupsi sehingga tidak bisa dinikmati. Melalui interupsi yang terjadi pada musik, video atau *game*, otak klien belajar untuk menghasilkan frekuensi atau pola stabil seperti yang diinginkan sehingga interupsi berkurang dan berhenti total. Melalui pelatihan ini, akhirnya, aktivitas gelombang otak terbentuk menjadi seperti yang diinginkan, menjadi lebih teratur. Frekuensi yang menjadi target kita, dan lokasi spesifik, di mana kita mengukur gelombang otak, ditentukan oleh masalah yang ingin kita atasi dan bergantung pada kondisi masing-masing klien.[19] Ketika pasien telah belajar bagaimana meningkatkan tingkat *arousal*, akan menghasilkan perbaikan dalam perhatian dan terjadi pengurangan dalam perilaku hiperaktif/impulsif.[13,34]

Lubar dan Shouse adalah yang pertama untuk mempublikasikan penggunaan EEG *biofeedback* pada ADHD di tahun 1976. Dalam penelitian awal, mereka menguji gagasan bahwa pelatihan EEG *biofeedback* (pelatihan *Sensori-Motor Rhythm* [SMR] frekuensi 12-14 Hz), pada bagian sensorimotor dari otak, dapat digunakan untuk membantu anak-anak dengan hiperkinesis. Dalam studi kasus ini, anak diberi penghargaan untuk menghasilkan aktivitas SMR dan pada saat yang sama menghambat aktivitas theta (4-7 Hz). Selama pelatihan EEG *biofeedback*, anak meningkatkan SMR tiga kali jumlah rekaman awal, bersamaan dengan penurunan gangguan perilaku dan peningkatan perhatian. Setelah 35 sesi, anak telah berubah sepenuhnya pada ukuran normal EEG dan perbaikan prestasi di sekolah. Untuk memvalidasi prosedur awal, anak dilatih lagi dalam desain protokol asli dengan penguatan untuk SMR dan penurunan produksi theta. Setelah 28 sesi dari protokol ini, keberhasilan anak itu sebelumnya didapatkan kembali. Terakhir, obat dihentikan untuk melihat perhatian dan perbaikan yang dipertahankan. Tindak lanjut setelah beberapa tahun menunjukkan bahwa anak terus melakukannya dengan baik tanpa pemakaian obat.[19]

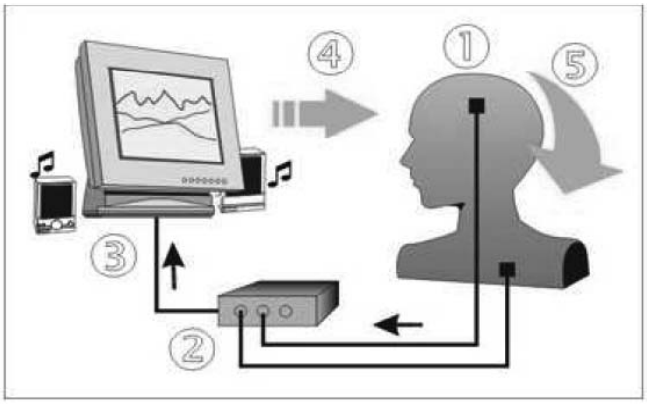
Penelitian yang sama dengan penelitian sebelumnya tahun 1976 dengan kelompok anak-anak hiperkinetik. Sama dengan penelitian sebelumnya dilakukan penarikan bertahap terapi Ritalin. Hasilnya anak-anak mampu mengatur EEG mereka dengan mengubah tingkat SMR mereka bersama dengan perbaikan perilaku. Dua studi awal ini mengilhami banyak penelitian selanjutnya, yang meneliti EEG *biofeedback* sebagai pengobatan ADHD.[19]

Protokol EEG *biofeedback*

Sebelum pelatihan EEG *biofeedback* mulai, dilakukan pengkajian dengan wawancara untuk mengetahui problem pasien, riwayat penyakit pasien, faktor yang mempengaruhi, obat yang digunakan, dan informasi lain yang relevan, gejala yang ada, tes berbasis komputer, dan dokumentasi data yang relevan dipakai sebagai komponen penilaian. Penilaian objektif QEEG pasien harus dilakukan sebelum dan sesudah pelatihan. QEEG secara objektif menilai fungsi otak dibandingkan dengan *database* normatif. Database QEEG dan peta

topografi otak digunakan untuk mengevaluasi lokasi dan jenis fitur EEG untuk target pelatihan dan protokol EEG *biofeedback.*[33]

Pelaksanaan pelatihan EEG *biofeedback* dimulai dengan mendeteksi aktivitas neuroeletrikal melalui elektrode permukaan (langkah 1). Aktivitas ini kemudian diperkuat (langkah 2) dan diproses oleh program perangkat lunak (langkah 3) yang memberikan umpan balik pendengaran atau umpan balik visual untuk pasien pada monitor komputer (langkah 4), aktivitas otak dimonitor dan perubahan yang diinginkan diumpankan dalam bentuk video *game*. Pasien menyaksikan tampilan dinamis amplitudo dari gelombang otak di daerah di mana elektrode dipasang. Program komputer memberikan penghargaan setiap kali tingkat tujuan kekuatan gelombang otak tercapai. Pengolahan ini berlanjut selama sesi EEG *biofeedback* untuk jangka waktu 15 sampai 40 menit (langkah 5).[35]



Gambar 1. Langkah-langkah EEG *Biofeedback.*[12]

Sistem EEG *biofeedback* terdiri dari satu set sensor EEG dan *tranduser* sinyal/ *amplifier,* terhubung ke komputer dengan perangkat lunak yang mampu menganalisis sinyal EEG, melakukan beberapa transformasi, menampilkan sinyal yang sesuai dengan pasien dan memberikan penghargaan atau hambatan dalam bentuk umpan balik visual dan/atau audio. Pasien belajar untuk meningkatkan frekuensi yang diinginkan dan menekan frekuensi EEG yang tidak diinginkan pada lokasi yang dipilih dengan penghargaan (misalnya dengan kemajuan dalam video *game*).[32]

Atas dasar temuan QEEG pada ADHD, seseorang dengan ADHD akan menunjukkan kelebihan aktivitas theta, tetapi aktivitas beta berkurang. Selama pelatihan EEG *biofeedback*, sebuah kemajuan *puzzle* dan nada suara setiap kali seorang anak dengan ADHD mempertahankan gelombang di kisaran 15-18 Hz (peningkatan beta) sekaligus menghambat gelombang kisaran 4-8 Hz (penurunan theta). Pasien membutuhkan 20–60 sesi latihan untuk mencapai tujuan mereka. Pelatihan membutuhkan 1-3 kali masing-masing 1 jam latihan tiap minggu. Setelah tujuan awal dari terapi telah terpenuhi, pasien melanjutkan latihan 5–10 sesi tambahan untuk mencegah kekambuhan.[35]

Protokol pelatihan ditentukan dengan melihat data yang dikumpulkan selama pengkajian. Hal-hal yang diperhatikan dalam penentuan protokol EEG *biofeedback* adalah sebagai berikut: 1) kekuatan dari frekuensi yang ditargetkan harus diubah, 2) area otak yang akan dilatih, untuk menentukan lokasi electrode, 3) montase yang akan digunakan referensial atau bipolar, 4) tingkat ambang yang ditetapkan untuk masing-masing pasien.[13]

Terdapat tiga protokol EEG *biofeedback* yang diteliti Monastra[13] dalam studi kelompok kontrol. Protokol pertama adalah peningkatan SMR/peningkatan theta, di mana pasien ADHD dengan gejala utama hiperaktif dan impulsif diinstruksikan untuk meningkatkan SMR mereka (12-15 Hz) salah satu dari dua situs (C3 atau C4) sekaligus menekan produksi aktivitas theta (4-7 Hz atau 4-8). Rekaman EEG diperoleh dari satu sisi aktif dengan *reference* telinga terkait. Umpan balik auditori dan visual yang ditetapkan berdasarkan atas keberhasilan pasien dalam pengendalian kekuatan dari theta di bawah dan SMR di atas ambang batas sebelum terapi. Protokol kedua adalah peningkatan SMR/penekanan theta di mana anak-anak dengan ADHD, jenis hiperaktif/ impulsif, dilatih untuk meningkatkan SMR (12-15 Hz), sementara aktivitas beta2 ditekan (22-30 Hz). Rekaman yang diperoleh pada C4 dengan *reference* telinga. Dalam ADHD tipe kombinasi, protokol ini digunakan selama setengah dari masing-masing sesi. Setiap sesi pelatihan, peningkatan SMR/penekanan theta pada C3 digunakan. Protokol ketiga adalah penekanan theta/peningkatan beta1 di mana anak dengan ADHD diperkuat untuk meningkatkan produksi aktivitas beta1 (16-20 Hz), sementara menekan aktivitas theta (4-8 Hz). Rekaman yang diperoleh pada Cz dengan *reference* telinga terkait, di FCZ-PCz dengan *reference* telinga tunggal, atau di Cz-Pz dengan *reference* telinga.[13]

Friel[32] dalam artikelnya memaparkan beberapa pilihan protokol EEG *biofeedback* di antaranya *quantitative electroencephalography analysis.* Protokol ini masih diperdebatkan apakah QEEG sebelum perlakuan diperlukan dan bermanfaat dalam memandu terapi EEG *biofeedback*. Dari 5 penelitian dengan kelompok kontrol, hanya satu yang menggunakan perbaikan QEEG sebagai tujuan akhir terapi. Satu penelitian lain mendapatkan tidak ada perubahan yang konsisten setelah terapi EEG *biofeedback* dan tiga penelitian lainnya tidak melaporkan data QEEG. Dari beberapa penelitian menemukan perbaikan yang signifikan pada ADHD dengan terapi EEG *biofeedback*, tidak tergantung

dari penggunaan QEEG dan QEEG relatif mahal, maka beberapa klinisi menghindari pemakain QEEG dalam terapi EEG *biofeedback*. Di sisi lain beberapa ahli EEG *biofeedback* rutin menyajikan laporan QEEG sebagai hasil terapi yang memuaskan.[32]

Protokol lainnya adalah *Interhemispheric EEG biofeedback,* yang menggunakan *single channel*. Pada penggunaan EEG *biofeedback single channel*, sebagian besar gangguan EEG ditemukan pada pasien adalah *hypoarousal* hemisfer kiri dan *hyperarousal* hemisfer kanan. Pada metode baru ini dikembangkan sebuah pemikiran baru di mana kondisi tidak stabil seperti *hypo* atau *hyperarousal* adalah sasarannya. *Interhemispheric* EEG *biofeedback* dapat digunakan secara bersamaan untuk mendorong peningkatan frekuensi hemisfer kiri dan penurunan frekuensi hemisfer kanan, sementara itu juga mendukung integrasi hemisfer kiri-kanan.[32]

Low energy neurofeedback adalah protokol yang merupakan variasi dari EEG *biofeedback* yang menggunakan stimulasi elektromagnetik lemah di lokasi sensor dan umpan balik visual dan *auditory* umumnya yang digunakan pada model EEG *biofeedback* lainnya. Perkembangan baru dari protokol EEG *biofeedback* adalah *hemoencephalography* menggunakan sensor infra merah untuk memonitor aliran darah otak dan memandu umpan balik untuk pasien. Penempatan sensor pada bagian prefrontal telah digunakan dalam penelitian yang terbatas yang menggunakan *hemoencephalography* pada terapi ADHD. *Hemoencephalography* mempunyai dampak langsung pada aliran darah otak, yang merupakan kontra indikasi pada pasien dengan gangguan serebrovaskular.[27]

Studi yang berhubungan dengan penggunaan EEG *biofeedback* pada ADHD

Terapi ADHD dengan EEG *biofeedback* telah memperoleh dukungan penelitian empiris dalam beberapa tahun terakhir. Studi dengan kelompok kontrol yang dipublikasikan pertama kali dilakukan oleh Linden *et al*.[36] menggunakan desain acak, membandingkan efek EEG *biofeedback* dengan kelompok kontrol . Dalam studi ini, subjek diminta untuk meningkatkan beta dan mengurangi theta. Hasil mencerminkan terjadi perbaikan pada gejala ADHD dan IQ.

Beberapa penelitian membandingkan terapi EEG *biofeedback* dengan obat stimulan di antaranya adalah Rositer.[37] Studi ini menggunakan variasi protokol rasio theta/beta di lokasi *fronto-central* dan menemukan bahwa teknik ini menunjukkan perubahan signifikan. Yang menarik, efek dari penelitian ini menunjukkan respons pengobatan yang sama antara obat stimulan dan EEG *biofeedback*.

Penelitian Monastra *et al.*[35] semua pasien memakai obat, namun, ketika obat itu dihentikan pada akhir terapi, hanya peserta yang telah menyelesaikan pelatihan EEG *biofeedback* yang mampu mempertahankan perbaikan mereka. Pada akhir terapi pengukuran QEEG juga menunjukkan penurunan signifikan dalam perlambatan kortikal dari individu yang telah menyelesaikan EEG *biofeedback*. Subjek dipilih berdasarkan penyimpangan rasio theta/beta. Ini kemungkinan besar mengakibatkan terpilih anak-anak ADHD yang respons terhadap EEG *biofeedback* protokol theta/beta. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* memiliki potensi yang sebanding dengan obat-obatan.[34]

Dalam sebuah studi klinis, EEG *biofeedback* dibanding methylphenidate mencapai hasil yang sama-sama efektif. Peserta adalah 39 anak, 13 anak-anak dengan ADHD dilatih untuk meningkatkan amplitudo aktivitas beta1 dan mengurangi aktivitas theta, tiga belas di antaranya diobati dengan methylphenidate saja, dan 13 anak yang sehat tidak menerima intervensi. Penilaian perilaku, neuropsikologis dan pengujian eksperimental diberikan sebelum dan sesudah intervensi. Penilaian perilaku meningkat pada kedua jenis metode, methylphenidate secara signifikan lebih efektif daripada EEG *biofeedback*. Respons inhibisi (dinilai oleh Stroop) ditingkatkan hanya pada EEG *biofeedback*. Keduanya, EEG *biofeedback* dan methylphenidate dikaitkan dengan perbaikan tes perhatian dengan komputer. Kemampuan intelektual (diukur dengan versi lengkap dari WISC-III) meningkat juga pada kedua metode. Rata-rata ukuran efek methylphenidate tampaknya lebih besar daripada untuk EEG *biofeedback*, perbedaannya tidak signifikan. Dalam hubungannya dengan penelitian lain mereka menyimpulkan EEG *biofeedback* yang dapat secara signifikan meningkatkan fungsi kognitif dan perilaku beberapa anak-anak dengan ADHD dan mungkin menjadi alternatif pengobatan ADHD, terutama bagi mereka yang orang tuanya mendukung pengobatan non-farmakologi.[38]

Gevensleben *et al*.[18] melakukan *randomized control trial* meliputi 102 anak dengan ADHD. Dalam percobaan ini kelompok EEG *biofeedback* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menggunakan *attention skills training* dengan komputer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEG *biofeedback* lebih unggul dibandingkan kelompok kontrol. *Follow-up* penilaian perilaku 6 bulan setelah selesai pelatihan EEG *biofeedback* atau *attention skills training* dan perbaikan pada kelompok EEG *biofeedback* lebih unggul daripada kelompok kontrol dan sebanding dengan efek pada akhir pelatihan. Mereka menyimpulkan bahwa meskipun efek pengobatan tampaknya terbatas, hasil penelitian mendukung bahwa

EEG *biofeedback* mempunyai efektivitas klinis dalam pengobatan anak-anak dengan ADHD.[18]

Penelitian pada 91 anak dengan ADHD usia 8-18 tahun, 30 anak dengan EEG *biofeedback*, 31 anak dengan methylphenidate dan 30 anak mendapat methylphenidate dan EEG *biofeedback*. EEG *biofeedback* menggunakan elektrode unipolar yang diletakkan pada daerah Cz dan dilatih untuk meningkatkan beta (16-20 Hz) dan menurunkan theta (4-7 Hz). Dilakukan evaluasi terhadap atensi dan hiperaktivitas berdasarkan laporan orang tua menggunakan Clinician's Manual for Assesment of Disruptive Behavior Disorder- Rating Scale for Parents, dari Russell A Barkley. Dari hasil laporan oramg tua terdapat perubahan yang bermakna pada ketiga kelompok terapi, tetapi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada ketiga kelompok terapi. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* menghasilkan perbaikan yang signifikan pada gejala ADHD, yang setara dengan efek yang dihasilkan oleh methylphenidate, berdasarkan laporan orangtua. Hal ini mendukung penggunaan EEG *biofeedback* sebagai terapi alternatif bagi anak dan remaja dengan ADHD.[39]

Pada tahun 2002, Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback dan International Society for Neurofeedback and Research menetapkan, berdasarkan kepustakaan dan pedoman APA untuk level efektivitas klinis, aplikasi EEG *biofeedback* mencapai level 3: *probably efficacious.*[40] Monastra *et al*.[13] berdasarkan kepustakaan dan pedoman APA untuk level efektivitas klinis, menyimpulkan bahwa terapi EEG *biofeedback* untuk ADHD dapat dianggap sebagai level 3: *probably efficacious*.

Sejak tahun 2005, penelitian-penelitian baru telah mempublikasikan penelitian tentang efektivitas klinis EEG *biofeedback* untuk pengobatan ADHD. Sebuah meta-analisis EEG *biofeedback* pada ADHD oleh Arns *et al*.[17] menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* untuk ADHD berada pada level 5: *efficacious and specific*. Meta-analisis memasukkan 15 penelitian dan 1.194 subjek dengan ADHD, dan dari enam penelitian dilakukan secara acak. Dua *randomized controled trial* (RCT) dipublikasikan pada tahun 2009 oleh Gevensleben *et al*. dan Holtmann *et al*. adalah kunci penelitian dasar tentang level efektivitas EEG *biofeedback* bisa diangkat ke level 5.[18]

Beberapa studi menunjukkan bahwa perbaikan dalam perilaku dan perhatian ternyata stabil. Hasil pengujian atas perhatian dan beberapa peringkat orang tua dapat ditingkatkan secara signifikan. Berdasarkan penelitian, dapat disimpulkan bahwa efek klinis EEG *biofeedback* stabil dan bahkan mungkin dapat meningkatkan lagi dengan berjalannya waktu.[34,41] Hal ini, berbeda dengan stimulan obat di mana diketahui bahwa ketika obat dihentikan sering keluhan awal akan kembali lagi dan bukti terbaru menunjukkan bahwa sementara pengobatan dengan obat stimulan tidak mungkin meningkatkan hasil jangka panjang.[42]

Secara umum, telah dilakukan penelitian untuk mengevaluasi efek dari EEG *biofeedback* dan dilaporkan terdapat peningkatan yang signifikan dalam perbaikan gejala ADHD. Beberapa kasus dilaporkan juga terdapat perbaikan kemampuan untuk menyelesaikan pekerjaan sekolah, hubungan dengan keluarga dan hubungan sosial terjadi pada pasien yang diterapi dengan EEG *biofeedback*.[13] EEG *biofeedback* sebagai terapi untuk ADHD juga menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam fungsi kognitif untuk 75-85% pasien. Ada kemungkinan bahwa hasil yang lebih cepat dan lebih baik dapat dicapai dengan menggabungkan terapi alternatif lain dengan EEG *biofeedback.*[32] Beberapa penelitian melaporkan perbedaan QEEG pra- dan pasca terapi EEG *biofeedback,* karena EEG adalah dasar dari pengobatan EEG *biofeedback.*[25] Beberapa penelitian menemukan normalisasi neurofisiologis yang ditunjukkan dengan perubahan pola QEEG setelah terapi EEG *biofeedback.*[18]

Sebuah meta analisis yang membandingkan efektivitas EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* (NF) dengan obat-obatan dan *effect size* (ES) sebagai ukuran standar yang diperoleh dari beberapa studi, didapatkan bahwa NF dan methylphenidate (MPH) memiliki kesamaan efek pada inatensi (ES NF =0,81; ES MPH =0,84) dan untuk impulsif/hiperaktif, obat memiliki ES lebih tinggi (ES NF =0,4/0,69; ES MPH =1,01). Dari meta analisis ini juga didapatkan bahwa EEG *biofeedback* mempunyai ES yang besar untuk inatensi dan impulsif dan ES yang sedang untuk hiperaktif. Maka dapat disimpulkan bahwa EEG *biofeedback* mempunyai hasil yang lebih baik jika gejala klinis yang utama adalah inatensi dan impulsif. Jika gejala klinis yang utama adalah hiperaktif, terapi pilihan yang lebih baik adalah obat stimulan.[17]

Efek jangka panjang EEG *biofeedback* pada ADHD

Beberapa studi telah meneliti efek jangka panjang dari EEG *biofeedback*. Lubar[43] pada penelitian dengan 52 kasus, yang diikuti selama 10 tahun setelah pelatihan EEG *biofeedback*. Data menggunakan wawancara telepon yang dilakukan oleh pewawancara, yang tidak mengetahui pengobatan, menggunakan skala *rating* Conner dari 16 kategori perilaku. Sebagian besar peserta dinilai sebagai "sangat jauh lebih baik atau banyak perubahan" Karena wawancara itu *blind*, dan dilakukan secara objektif serta memiliki keuntungan bahwa peserta dipilih secara acak dari lebih 1.000 kasus. Penelitian lain melakukan penilaian untuk gejala impulsif,

inatensi, hiperaktif dan *follow-up* dalam 6 bulan yang menunjukkan perbaikan bahkan lebih baik dibandingkan saat akhir pengobatan.[43] Setelah dilakukan *follow-up* sebuah penelitian selama 2 tahun menunjukkan bahwa semua perbaikan perilaku dan perhatian ternyata stabil. Hasil pengujian perhatian dan beberapa dari *rating parents* menunjukkan hasil yang signifikan.[44]

Gevensleben *et al.*[18] mengungkapkan bahwa kemampuan mengatur sendiri EEG ternyata masih dipertahankan, dan menunjukkan bahwa anak-anak masih mampu mengatur aktivitas otak mereka, dalam *follow-up* selama 6-bulan. Perbaikan perilaku oleh pelatihan EEG *biofeedback* pada anak-anak dengan ADHD dapat dipertahankan selama 6 bulan.

Dari data yang tersedia, dapat disimpulkan bahwa efek klinis EEG *biofeedback* tetap stabil dan mungkin membaik dari waktu ke waktu. Hal ini berbeda untuk pengobatan saat ini seperti terapi dengan obat dan terapi perilaku seperti yang dijelaskan dalam penelitian MTA. Namun perlu penelitian kontrol dengan skala yang lebih besar, dan studi terkontrol dengan tindak lanjut jangka panjang untuk meneliti pernyataan ini lebih lanjut.[41] Tujuan dari EEG *biofeedback* adalah mengurangi gejala utama ADHD. Termasuk meningkatkan perhatian, mengurangi impulsif, dan mengendalikan perilaku hiperaktif, selain itu EEG *biofeedback* juga menghasilkan efek jangka panjang.[27]

Efek samping EEG *biofeedback*

Efek samping kadang-kadang dapat terjadi selama terapi EEG *biofeedback* dan praktisi harus menyadari bahwa kadang-kadang efek negatif dapat terjadi, jika pelatihan tidak diawasi oleh tenaga terlatih dan bersertifikat profesional.[31,45] Efek samping yang telah dilaporkan oleh beberapa dokter termasuk peningkatan kecemasan dan agitasi, sakit kepala, kelelahan, gangguan tidur, marah dan mudah tersinggung, menangis dan emosional labil, *enuresis*, peningkatan depresi, peningkatan gejala somatik (termasuk *tics* dan berkedut), kejang, dan disorientasi sementara.[33]

Namun, penyedia layanan EEG *biofeedback*, sebagai profesi yang berhubungan dengan kesehatan harus memantau mengenai efek samping atau reaksi merugikan yang mungkin muncul. Ketika efek samping atau efek negatif terjadi, penyedia harus mendokumentasikan, mendiskusikannya dengan klien, dan mengambil tindakan yang tepat untuk memulihkan efek negatif secepat mungkin. Tindakan tersebut dapat termasuk memodifikasi protokol EEG *biofeedback*, memverifikasi jumlah atau frekuensi perawatan, memanfaatkan terapi adjunctif.[33]

Ada potensi untuk menjadi mudah marah, murung, dan hiperaktivitas pada saat obat stimulan dan EEG *biofeedback* digabungkan. Hal ini dapat terjadi bersamaan dengan peningkatan aktivasi kortikal, menunjukkan dosis stimulan mungkin perlu dikurangi atau dihilangkan. Kadang-kadang, pasien melaporkan sakit kepala, kelelahan, dan/atau *dizziness* setelah terapi.[32]

Perlu diperhatikan bahwa pasien dengan riwayat epilepsi harus hanya menerima EEG *biofeedback* dari praktisi yang berpengalaman dalam EEG *biofeedback* untuk gangguan kejang.[32,35] EEG *biofeedback* memiliki potensi untuk mengurangi atau meningkatkan ambang kejang, tergantung pada frekuensi dan lokasi sensor yang digunakan.[46]

SIMPULAN

EEG *biofeedback* adalah terapi yang bermanfaat untuk anak dengan ADHD, ditunjukkan dengan pencapaian level 5: *efficacious dan specific*. EEG *biofeedback* terbukti memperbaiki perilaku, perhatian, fungsi kognitif anak ADHD. Terjadi perbaikan pola QEEG pada anak ADHD setelah pelatihan EEG *biofeedback.*

EEG *biofeedback* mempunyai efek yang sama dengan obat stimulan untuk ADHD. Tidak ada perbedaan dalam keberhasilan terapi EEG *biofeedback* yang didapatkan antara anak dengan pengobatan dan anak yang tanpa pengobatan, maka EEG *biofeedback* dapat dimanfaatkan sebagai kombinasi dengan terapi farmakologis. EEG *biofeedback* juga terbukti mempunyai efek jangka panjang sampai 6 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommite on Attention Deficit/Hiperactivity Disorder. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation and Treatment of Attention Deficit/Hiperaktivity Disorder in Children and Adolescent. Pediatrics. 2011;128:1-16.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition TR. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommite on Attention Deficit/Hiperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hiperactivity Disorder, Pediatrics. 2000;105(5):1158-1170.
4. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Adult with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. J Clin Psychiatry. 1998;59:59-68.
5. Brown TR, Wendy SF, James MP, et al. Prevalence and assessment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary care setting. Pediatrics. 2000;107(3):44-49.
6. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Child & Adolescent Psychiatry. 2004;13:7-30.
7. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders, A systematic review and European treatment guideline. European Child & Adolescent Psychiatry. 2006;XX no.X.

8. Daley D. Attention deficit hyperactivity disorder: a review of the essential facts. Child: Care, Health & Development. 2005;32(2):193-204.
9. Rains A, Scahill L. Psychopharmacology notes. New long acting Stimulant in children with ADHD. JCAPN. 2004;17(4).
10. Sunohara GA, Malone MA, Rovet J, et al. Effect of Methylphenidate on Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): ERP Evidence. Neuropsychopharmacology. 1999;21(2):218-227.
11. Nissen SE. 2006. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2006; 354:1445-1448.
12. Gordon MJ. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Handbook. Physician's guide to ADHD 2nd ed. Illionis, USA: Springer; 2010.
13. Monastra VJ. 2005. Electroencephalographic biofeedback (neurotherapy) as a treatment for attention deficit hyperactivity disorder: rationale and empirical foundation. Child Adolescen Psychiatric Clinics of North America. 2005;14:55-82.
14. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. Journal Am Academi Child Adolescen Psychiatry. 1999;38(5):503-512.
15. Harding KL, Judah RD, Gant C. Out-come-based comparison of Ritalin versus food suplemen treated children with ADHD. Altern Med Re. 2003;l(8):319-330.
16. Butnik SM. Neurofeedback in adolescent and adult with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Journal of Clincal Psychology. 2005;61(5):621-625.
17. Arns M, Ridder S, Strehl U, et al. Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention, impulsivity and hyperactivity: A meta-analysis. Clinical EEG and Neuroscience. 2009;40(3):180-189.
18. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. J Child Psychol Psychiatry. 2009; 50(7):780-789.
19. Sherlin L, Arns M, Lubar J, et al. A Position Paper on Neurofeedback for the Treatment of ADHD. Journal of Neurotherapy. 2010;14:66-78.
20. Barkley RA. The Executive function and selfregulation: An envoluntary Neuropsychological perspective. Europsychologi review. 2001;11:1-29.
21. Rappley MD. Attention Deficit-hyperactivity disorder. N Eng J Med. 2005;352:165-173.
22. American Academy of pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-aged Child with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. Pediatrics. 2001; 108:1033-1044.
23. Swanson J. Complience with stimulants for attention-Deficit/ Hiperactivity Disorder Issues and Approach for Improvement. CNS Drugs. 2003;17(2):117-131.
24. Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2002;27: 231-249.
25. Clarke RA, Robert JB, Rory MC, Mark S. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Clinical Neurophysiology. 2001;112:2098-2105.
26. Fox DJ, Tharp DF, Fox LC. Neurofeedback: An Alternative and Efficacious Treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Applied Psychophysiology and biofeedback. 2005;30:365-373.
27. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A Review of Electrophysiology in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Qualitative and quantitative Electroencephalography. Clinical Neurophysiology. 2003;114:171-183.
28. El-Sayed EM. Brain Maturation Cognitive Tasks, and Qantitative Electroencephalography: A Study in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Stockholm: Karolinska Institutet. Department of Woman and Child Health. Child and Adolescent Psychiatric Unit; 2002.
29. Loo SK, Barkley RA. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. Applied Neuropsychology. 2005;1:64-76.
30. Hughes JR, John ER. Conventional and Quantitative electroencephalography in Psychiatri. Jurnal Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999;11(2):190-208
31. Nazari MA. EEG Findings in ADHD and the Application of EEG Biofeedback in Treatment of ADHD. Current Direction in ADHD and Its Treatment. In Tech. 2012; p. 269-286.
32. Pandhita G, Sutarni S, Nuradyo D. Gambaran EEG Quantitative Electroencephalography (QEEG) sebagai prediktor respon terapi Methylphenidate dalam penatalaksanaan Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) pada anak (Tesis). Yogyakarta: Bagian Ilmu Saraf FK UGM; 2005.
33. Clarke RA, Robert JB, Rory MC, et al. EEG difference between good and poor responden to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactive disorder. Clincal Neurophysiology. 2002;113:194-205.
34. Hammond DC, Davis GB, Gluck, G, et al. Standarty of Practice for Neurofeedback and neurotheraphy: a Position Paper of the International Society for Neurofeedback & research. Journal of Neurotheraphy. 2011;15:54-65.
35. Linden M, Habib T, Radojevic V. A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. Biofeedback and Self Regulation. 1996;21:35-49.
36. Rossiter T. The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating ADHD: Part I. Review of methodological issues. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2004;29,95-112.
37. Nazari MA, Wallois F, Aarabi A, Berquin P. Dynamic Changes in Quantitative Electroencephalogram during Continuous performance test in Children with Attention-deficit/hyperactivity Disorder. Int. J. Psychophysiol. 2011;81(3):230-236.
38. Duric NS, Assmus J, Gundersen, D, et al. Neurofeedback for the treatment of chilgren and adolescent with ADHD ; Randomized and controlled clinical trial using parentral report. BMC Psychiatry. 2012;12:107.
39. La vaque TJ, Hammond DC,Trudeau D, et al. Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological intervention. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2002;27:273-281.
40. Gevensleben H, Holl B, Albrecht, B, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month followup of a randomized controlled trial. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010;19(9):715-724.
41. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. J Am Child Adolesc Psych. 2009;48(5):461-462.
42. Leins U, Goth G, Hinterberger T, et al. Neurofeedback for children with ADHD: A comparison of SCP and theta/beta protocols. Applied Psychophysiology and Biofeedback. 2007;32:73-88.
43. Gani C, Birbaumer N, Strehl U. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD). International Journal of Bioelectromagnetics. 2009;10:209–232.

44. Hammond DC, Davis GB, Gluck G, et al. Standarty of Practice for Neurofeedback and neurotheraphy: a Position Paper of the International Society for Neurofeedback & research. Journal of neurotheraphy. 2011;15:54-65.

45. Sterman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. Clin Electroencephalogr. 2000;31:45-55.

Peranan *stem cells* sebagai terapi glioma studi *invivo* dan *invitro*

The role of stem cells in gliomas treatment study in vivo and in vitro

Ika Marlia*, Ahmad Asmedi**, Indarwati Setyaningsih**
*RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh
** Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keywords:
stem cells,
brain tumor,
glioma,
tropism,
apoptosis

ABSTRACT

Gliomas are primary brain tumors that originate from glia cells. Central Brain Tumor Registry of United States data showed that glioma accounts for 77% of primary brain tumors, and patients with glioma have very poor survival. These gliomas have aggressive biological features, such as extensively infiltrative growth and resistance to therapy. In order to increase efficacy, novel glioma therapies must be specific and selective in targeting invasive tumor micro-foci. Stem cells hold great promise as an emerging alternative or adjunct glioma therapy because of their inherent tumor-tropic and migratory properties. Stem cells may target brain tumors by blocking DNA replication, by boosting an immune response or by inducing apoptosis of tumor cells.

Kata kunci:
stem cells,
tumor otak,
glioma,
tropisme,
apoptosis.

ABSTRAK

Glioma merupakan tumor otak primer yang berasal dari sel glia. Data Central Brain Tumor Registry of United States menunjukkan bahwa 77% tumor otak primer adalah glioma, dan berkaitan dengan prognosis yang buruk. Glioma memiliki gambaran biologis yang agresif, seperti pertumbuhan yang ekstensif, infiltratif dan resisten terhadap terapi. Dalam rangka meningkatkan efektivitas pengobatan, maka terapi glioma harus spesifik dan selektif terhadap target invasif fokus tumor mikro. Rekayasa genetik stem cells potensial sebagai terapi adjuvan pada tumor otak glioma karena sifat tumor-tropisme dan kapasitas migrasi dengan memblokir replikasi DNA, meningkatkan respons imun dan menginduksi apoptosis sel tumor.

Correspondence:
Ika Marlia: ika_marlia@yahoo.com

PENDAHULUAN

Glioma merupakan tumor otak primer yang paling sering ditemukan pada anak maupun dewasa, berkaitan dengan prognosis buruk dan tingginya angka mortalitas serta morbiditas. Data *Central Brain Tumor Registry of the United State* (CBTRUS) menunjukkan 77% tumor otak primer adalah glioma.[1] Data CBTRUS tahun 2007-2008 melaporkan insiden glioma sekitar 16,5 kasus per 100.000 orang per tahun dan 51.410 penduduk per tahun di Amerika, 14.000 di antaranya glioma derajat tinggi.[2] Data CBTRUS tahun 2009 melaporkan 13.000 kematian akibat tumor otak primer, adanya peningkatan kejadian tumor otak primer selama 30 tahun terakhir, terutama pada usia lanjut.[1,3]

Berbagai kemajuan dalam bidang terapi seperti kemajuan teknik bedah, radiasi, regimen kemoterapi maupun terapi gen telah dilakukan, namun belum dapat menurunkan angka kematian terkait tumor otak. Rekurensi dan tumor-genesis menunjukkan kegagalan terapi dan resistensi sel tumor terhadap terapi.[4]

Operasi bedah hampir selalu diikuti dengan pertumbuhan kembali sel tumor yang berada di daerah yang berdekatan dengan jaringan otak normal. Rekurensi terjadi dalam waktu enam bulan setelah operasi bedah, radiasi maupun kemoterapi, serta dalam waktu satu tahun ditemukan 80% penderita meninggal.[5] Terapi operasi bedah bertujuan menghancurkan jaringan tumor, namun dapat mengakibatkan cedera otak yang menyebabkan kondisi pasien semakin lemah.[6] Efek toksik terapi adjuvan dapat menyebabkan penyakit sistemik dan gangguan kognitif.[7] Untuk meningkatkan efektivitas terapi, maka terapi glioma harus spesifik dan selektif dalam menentukan target invasif fokus tumor mikro.[4]

Penggunaan *stem* cells dapat menjadi target ideal dalam pengobatan tumor otak dan SSP, karena kemampuannya melewati *blood brain barrier* (BBB), *homing* pada sel tumor, mampu mensekresi molekul terapi dan memiliki kemampuan transkripsi, translasi serta mengekspresikan informasi genetik.[8]

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui peranan *stem cells* sebagai terapi glioma.

DISKUSI

Glioma merupakan tumor otak primer yang berasal dari sel glia, yang merupakan sel pendukung neuron.[9] Penyebab glioma belum diketahui dengan pasti. Akumulasi *deoxyribonucleic acid* (DNA) bertanggung jawab terhadap terjadinya transformasi sel tumor yang merupakan hasil interaksi antara paparan lingkungan dan kerentanan genetik. Polimorfisme DNA, perubahan siklus sel, metabolisme sel, dan jalur inflamasi diduga berperan penting dalam proses terbentuknya glioma.[1]

Adanya mediator sinyal mempengaruhi jalur ekstrinsik pada proliferasi, migrasi dan interaksi sel glioma dengan sel endotel dan mikroglia. *Apoptosis* merupakan kaskade reaksi biokimia dalam fragmentasi seluler. Proses ini dipicu melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik. Jalur *apoptosis* ekstrinsik diaktifkan oleh sistem imun setelah deteksi permukaan abnormal oleh sel. Hal ini menyebabkan transduksi sinyal intraseluler melalui *death-inducing signalling complex* mengaktifkan caspase 8 dan 10, kemudian caspase 3 dan 7 serta memulai kaskade *apoptosis irreversible*.[10]

Penekanan jalur *apoptosis* ekstrinsik terjadi pada glioma, kemungkinan oleh karena resistensi yang disebabkan oleh aktivasi berlebihan jalur proliferasi *the akt and mammalian target of rapamycin* (mTOR). Sinyal ekstrinsik kematian sel dan sinyal sphingolipid telah diidentifikasi pada glioma, meliputi *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) yang menstimulasi pelepasan sphingolipid dan *apoptosis* serta TNF-terkait *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) yang berperan dalam *apoptosis* sel glioma invasif.[10]

Jalur *apoptosis* intrinsik dipicu langsung oleh kerusakan sel meliputi hipoksia yang berkaitan dengan agresivitas tumor, stres oksidatif, radioterapi dan kemoterapi, menyebabkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel, generasi *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan langsung DNA. Hal ini mengakibatkan aktivasi p53 dan meningkatkan perubahan transkripsi DNA. Kelainan jalur ini ditemukan pada 30-50% penderita glioma.[10]

Penggunaan *stem cells* pada terapi glioma sebagai terapi alternatif atau adjuvan diduga berdasar tumor-tropisme dan kapasitas migrasi yang tinggi.[4] Migrasi sel merupakan proses perkembangan dan perbaikan jaringan serta regenerasi. Migrasi sel ini berkaitan dengan faktor ekstraseluler melalui kaskade jalur molekuler dan sinyal intraseluler.[11]

Mekanisme tropisme ini belum diketahui secara pasti, diduga dipengaruhi oleh *chemokine* dan *pro-angiogenic growth factor*.[12] Penelitian eksperimental secara *invivo* menunjukkan bahwa *human mesenchymal stem cells* (hMSCs) memiliki selektivitas terhadap faktor tertentu, misalnya *platelet-derived growth factor* (PDGF), *epidermal growth factors* (EGF), dan *stromal cell-derived factor-1*(SDF-1α) meningkatkan tropisme hMSCs, sedangkan *fibroblast growth factor* (FGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) tak banyak berpengaruh pada migrasi hMSCs. Sitokin yang dilepaskan oleh jaringan neoplasma atau inflamasi, seperti VEGFs, *tumor growth factors* (TGFs), EGFs, PDGF, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *interleukin-8* (IL-8) merupakan tempat tropisme *stem cells*. *Neural stem cells* (NSCs) menunjukkan tropisme luas terhadap tumor, dan belum banyak diketahui mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi tropisme NSCs pada tumor maupun interaksinya di jaringan sekitar tumor.[11]

Penelitian eksperimental NSCs pada tumor otak secara *invitro* menunjukkan bahwa tropisme NSCs melibatkan SDF-1, *stem cell factor* (SCF)/c-Kit, *hepatocyte growth factor* (HGF)/c-Met, VEGF/VEGFR, *macrophage chemotactic protein-1* (MCP-1)/CCR2 *ligand* dan *urokinase plasminogen activator* (uPA). VEGF berperan dalam migrasi NSCs, melokalisir batas tepi tumor dan sebagai sinyal terhadap tropisme NSCs pada lokasi patologi tumor otak. Penelitian *invitro* menunjukkan SDF-1, rekombinan VEGF dan SF/HGF mempengaruhi kemampuan migrasi NSCs.[13]

Mekanisme *stem cells* sebagai terapi glioma meliputi: 1) meningkatkan *apoptosis* sel glioma, 2) efek sitotoksisitas sel glioma, 3) menghambat pertumbuhan sel glioma, 4) menghambat kebocoran vaskular, dan 5) efek *barrier*.[11] *Stem cells* juga memiliki kapasitas sebagai sarana pengiriman terapi seluler pada glioma. Agen antineoplastik dibagi menjadi tiga kategori, yaitu 1) *suicide gene* melalui *prodrug-converting* enzim, 2) vektor virus, dan 3) respons imunomodulator. NSCs potensial untuk pengiriman obat tertentu melalui enzim yang mengkonversi *prodrug*, seperti *cytokine deaminase*, yaitu enzim yang mengubah 3,5-fluorocytosine (5-FC) menjadi 5-fluorouracil suatu obat onkolitik yang mudah berdifusi ke dalam sel tumor, diberikan secara sistemik menjadi metabolit toksin. Metabolit toksin secara selektif menargetkan sel glioma aktif untuk meninggalkan neuron secara utuh. Penelitian melaporkan bahwa *cytokine deaminase* yang ditransplantasikan bersama NSCs pada glioma menunjukkan pengurangan massa tumor sekitar 80% dalam waktu dua minggu setelah injeksi 5-FC secara sistemik.[7,14] Penggunaan HSV-timidin kinase (HSV-tk) disertai gansiklovir sistemik pada glioma derajat tinggi secara signifikan memperpanjang *survival* dan menghambat pertumbuhan tumor.[7]

Terapi gen NSCs manusia memiliki manfaat terapi yang signifikan dalam penelitian eksperimental glioma. Rekayasa NSCs dengan *cytokine deaminase* dan *prodrug* sistemik *5-fluorocytosine* menunjukkan pengurangan

80% massa tumor. Selain *cytokine deaminase*, NSCs juga mengekspresikan interleukin-12 (IL-12), interleukin-4 (IL-4), *platelet factor* 4 (PF-4), *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL), PEX dan *herpes simplex virus tipe 1-thymidine kinase* (HSV-TK).[4]

Penelitian eksperimental *invivo* pada glioma intrakranial menunjukkan NSCs berdistribusi dengan cepat dan bermigrasi secara luas di seluruh lokasi sel tumor, serta mengelilingi tepi batas tumor. Ketika implantasi intrakranial pada lokasi yang jauh dari lokasi tumor pada (jaringan otak normal, hemisfer kontralateral atau ventrikel otak), sel donor akan bermigrasi melalui jaringan normal dengan target sel tumor dan berkumpul terutama di tepi batas tumor dengan jaringan otak normal. Ketika implantasi di luar sistem saraf pusat (SSP) misalnya intravaskular, NSCs akan menargetkan tumor intrakranial. Penemuan dan pengetahuan mengenai NSCs ini menyebabkan terapi rekayasa genetika NSCs menjadi pilihan terapi yang sangat menarik dan ideal, oleh karena NSCs secara efektif dapat menargetkan massa tumor primer, penyebaran tumor (metastasis) maupun lokasi tumor yang jauh.[7,13]

Cara pemberian lain melalui suntikan pada arteri karotis interna dengan mengirim interferon beta (IFN-β) yang mengekspresikan MSCs manusia secara signifikan memperpanjang *survival rate* hewan coba yang mengalami glioma intrakranial, sedangkan pemberian intravena tidak memperpanjang *survival rate*.[12]

Dosis *stem cells* untuk efek antitumor masih belum diketahui dengan pasti dan masih perlu dipelajari. Penelitian memperkirakan minimal 25% dari 10^6 sel ($2{,}5x10^5$ sel) harus terintegrasi ke dalam tumor untuk menimbulkan efek yang signifikan melalui penekanan pertumbuhan tumor.[15]

RINGKASAN

Stem cells merupakan rekayasa genetik yang dapat menjadi harapan pengobatan berbagai penyakit neurologi seperti amyotropic lateral sclerosis, parkinson, huntington, multiple sclerosis, stroke, maupun glioma.

Terapi *stem cells* dapat menjadi target ideal dalam pengobatan tumor otak dan sistem saraf pusat, karena kemampuannya melewati *blood brain barrier*, *homing* pada sel tumor, mampu mensekresi molekul terapi dan memiliki kemampuan transkripsi, translasi serta mengekspresikan informasi genetik.

Aplikasi *stem cells* melalui penelitian *invivo* dan *invitro* menunjukkan efektivitas *stem cells* terhadap pengobatan glioma derajat tinggi dengan mengurangi progresivitas tumor, ukuran massa tumor, volume tumor dan meningkatkan *survival rate*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gu J, Liu Y, Kyritsis A, Bondy M. Molecular epidemiology of primary brain tumors. Neurotheurapeutics: the journal of the American society for experimental NeuroTheurapeutics. 2009;6:427-435.
2. Germano I, Swiss V, Casaccia P. Primary brain tumor, neural stem cell and brain tumor cancer cells: Where is the link?. Neuropharmacology. 2010;58:903-910.
3. Brem S, Bierman P, Brem H, Butowsky N, Chamberlain M, Chiocca E, et al. Central nervous system cancers: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2011;3:644-690.
4. Lin D, Najbauer J, Salvaterra P, Mamelak A, Barish M, Garcia E, et al. Novel method for visualizing and modeling the spatial distribution of neural stem cells within intracranial glioma. NeuroImage. 2007;37:18-26.
5. Burns M, Weiss W. Targeted therapy of the brain tumors utilizing neural stem and progenitor cells. Frontiers in Bioscience. 2003;8:228-234.
6. Sandu N, Schaller B. Stem cell transplantation in brain tumors: a new field of molecular imaging? Molecular medicine (Cambridge, Mass.). 2010;16:433-437.
7. Oh M, Lim D. Novel treatment strategies for malignant gliomas using neural stem cells. Neurotheurapeutic: the Journal of American society for experimental neurotheurapeutics. 2009;6:458-464.
8. KosztowskiT, Zaldi H, Hinojosa A. Applications of neural and mesenchymal stem cells in the treatments of gliomas. Expert rev anticancer therapy. 2009;9:597-612.
9. Schwartzbaum J, Fischer J, Aldape K, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. Nature clinical practice. Neurology. 2006;2:494-503.
10. Ordys B, Launay S, Deighton R, McCulloch J, Whittle I. The role of mitochondria in glioma pathophysiology. Molecular Neurobiology. 2010;42:64-75.
11. Eskandary H, Basiri M, Noureddin S, Mahani N, Mehravaran S. The role of stem cells in tumor targeting and growth suppression of gliomas. Biologics: Targets and therapy. 2011;5:61-70.
12. Ahmed A, Alexiades N, Lesniak M. The use of neural stem cells in cancer gene therapy: predicting the path to the clinic. Curr Opin Mol Ther. 2010;12:546-552.
13. Colleoni F, Torrente Y. The new challenge of stem cell: Brain tumour therapy. Cancer letters. 2008;272:1-11.
14. Dwain I, Xiangpeng Y, Zeng Z, Patricia T, John Y. Neural stem cells-a *therapy.* 2006;1:79-84.
15. Nakamizo A, Marini F, Amano T. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. Cancer Research. 2005;65:3307-3318.

Phenylpropanolamine sebagai faktor risiko stroke perdarahan

Phenylpropanolamine as a hemorrhagic stroke risk factor

Paryono*; Rusdi Lamsudin**; Pernodjo Dahlan***
*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta
**Fakultas Kedokteran UII, Yogyakarta
***Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

Keywords:
phenylpropanolamine, stroke hemorrhagic, risk factor

ABSTRACT

Phenylpropanolamine (PPA) is widely used in common cold and appetite suppressant drugs. In a year, millions of phenylpropanolamine are consumed in United State and it is also the most commonly-used free drug. Since 1979, more than 30 cases of hemorrhagic stroke after the consumption of phenylpropanolamine had been reported. Walter et al. found that there is association between hemorrhagic stroke and the consumption of phenylpropanolamine as appetite suppressant drugs in women. However, so far there is no report in Indonesia yet. Objective this study was to understand if the using of phenylpropanolamine will increase the risk of hemorrhagic stroke. This is Case control study, All hemorrhagic stroke in men and women which were completed by Head CT Scan dan anamnesis data at neurological ward of Dr. Sardjito Hospital, Bethesda Hospital and PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta. Each case and control group was 70 subjects. The history of PPA was taken by interview. The univariate analysis of hemorrhagic stroke risk factors had been measured by using Mantel-Haenszsel in order to get OR with CI 95% and the significant level. The multivariate analysis had been measured by using Logistik Regression in order to confirm the bias factor. All analysis had been done by using Software SPSS versi 7.5. The univariate analysis showed that the significant risk factors of hemorrhagic stroke are : age group of 65-7 years OR 2.89 (95%CI 1.5-4.62) p =0.017; three months of hypertension OR 2.159(95% CI 1.80-2.583) p =0.005; six months OR 4.098 (95%CI 1,27-13.15) p =0.006; 12 months OR 4.80 (95%CI 1.82-12.82) p =0.000; >24 months OR 25.64 (1.65-200) p =0.000; the increase of blood pressure during admission: moderate diastolic OR 3.37 (95%CI 1.03 - .12.04) p =0.001; severe diastolic OR 45.45 (95%CI 14.7-1428.5) p =0.000; moderate systolic OR 4.80 (95%CI 1.03-12.04) p =0.000; severe systolic OR 100 (95%CI 12.82-1000) p =0.000; the history of previous stroke OR 2.09 (95%CI 1.75-2.48) p =0.006. The multivariate analysis of 24 months hypertension showed significance, p =0.002, meanwhile the other risk factors showed no significant result, p >0.05. The conclusion of the study is that PPA is not significant as a hemorrhagic stroke risk factor. Other risk factors such as history of hypertension >24 months and moderate to severe diastolic have strong association as the hemorrhagic stroke risk factors.

Kata kunci:
stem cells, tumor otak, glioma, tropisme, apoptosis.

ABSTRAK

Phenylpropanolamine (PPA) umumnya terdapat dalam obat batuk pilek dan penghilang nafsu makan. Setiap tahun berjuta-juta dosis phenylpropanolamine dikonsumsi di Amerika Serikat dan merupakan salah satu obat bebas yang paling sering digunakan. Sejak tahun 1979 lebih dari 30 kasus telah dilaporkan terjadinya perdarahan intrakranial setelah mengkonsumsi phenylpropanolamine. Walter et al., telah melaporkan hubungan stroke perdarahan pada wanita dengan penggunaan phenylpropanolamine dalam obat penekan nafsu makan. Namun belum ada penelitian tersebut terhadap PPA yang beredar di Indonesia. Penelitian ini untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine meningkatkan risiko terjadinya stroke perdarahan. Rancangan penelitian ini menggunakan study kasus kontrol. Semua penderita stroke perdarahan baik laki-laki dan perempuan yang disertai hasil head-CT scan dan dilakukan anamnesis di Bangsal Saraf RSUP Dr. Sardjito, RS Bethesda, dan RS PKU Muhammadyah Jogyakarta. Dengan jumlah kasus dan kontrol masing-masing 73 orang. Riwayat penggunaan PPA dilakukan wawancara tentang penggunaan obat-obat yang mengandung PPA. Dilakukan analisis univariat masing-masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan test Mantel-Haenszsel. Untuk menghitung faktor

pengganggu digunakan analisis multivariat stepwise logistik regression dengan menggunakan Software SPSS versi 7.5. Dari hasil analisis univariat didapatkan faktor risiko stroke perdarahan yang signifikan adalah kelompok umur 65-74 tahun OR 2,89 (95%CI 1,05-4,62) p =0,017; riwayat hipertensi 3 bulan OR 2,159 (95%CI 1,80-2,583) p =0,005; 6 bulan OR 4,098 (95%CI 1,27-13,15) p =0,006; 12 bulan OR 4,80 (95%CI 1,82-12,82) p =0,000; >24 bulan OR 25,64 (1,65-200) p =0,000; peningkatan tekanan darah saat masuk RS diastolik sedang OR 3,37 (95%CI 1,03-12,04) p =0,001; diastolik berat OR 45,45 (95%CI 14,7-1428.5) p =0,000; tekanan sistolik sedang OR 4,80 (95%CI 1,03-12,04) p =0,000; tekanan sistolik berat OR 100 (95%CI 12,82-1000) p =0,000; riwayat stroke sebelumnya OR 2,09 (95%CI 1,75-2,48) p =0,006. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa riwayat hipertensi 24 bulan OR 166,6, p =0,002. Faktor risiko yang lain menunjukkan p >0,05. Simpulan penelitian ini adalah faktor risiko PPA tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan, riwayat hipertensi >24 bulan, tekanan darah diastolik sedang berat mempunyai hubungan yang kuat sebagai faktor risiko perdarahan.

Corespondence:
Paryono, email: paryono63@yahoo.co.id

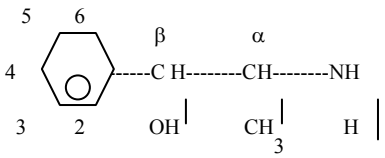
PENDAHULUAN

Menurut WHO MONICA *Project* (1995), stroke didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis fokal atau global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali akibat dari pembedahan atau kematian), tanpa tanda-tanda penyebab non vaskular, termasuk di dalamnya tanda-tanda perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral, iskemia atau infark serebri.[1]

Gejala perdarahan intraserebral ditandai dengan adanya perdarahan spontan ke dalam jaringan otak.[2] Perdarahan intraserebral adalah perdarahan primer yang berasal dari pembuluh darah dalam parenkim otak dan bukan disebabkan oleh trauma.[3]

Faktor risiko yang paling banyak sebagai penyebab stroke perdarahan adalah hipertensi yaitu antara 24,6-68,5 persen.[4] Faktor risiko lain adalah aneurisma, malformasi arteriovenosa, diskrasia darah, terapi antikuagulan, tumor otak yang tumbuh cepat, amiloidosis serebrovaskular, angitis granulomatosa dan vaskulitis lainnya, infark hemoragik, merokok, alkoholisme, obat-obat simpatomimetik (kokain, efedrin, pseudoefedrin dan phenylpropanolamin), ataupun idiopatik.[5,67]

Phenylpropanolamine (PPA) dapat diklasifikasikan dalam agen sistem saraf otonom, simpatomimetik, dekongestan hidung, agen sistem saraf pusat dan anoreksia. Zat tersebut merupakan bahan yang digunakan dalam obat batuk pilek sebagai dekongestan hidung, penghilang nafsu makan dan membantu diet. Produk ini paling banyak dijual bebas. Struktur dasarnya adalah epinefrin.[8]



Farmakodinamik phenylpropanolamine secara tidak langsung sebagai simpatomimetik dengan lebih dominan efek adrenergik perifer seperti pada epinefrin, tetapi aksinya lebih lama dan lebih sedikit stimulasi sistem saraf pusat. Aksi phenylpropanolamine adalah menstimuli reseptor alfa adrenergik (eksitatori) dari otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokontriksi dan memucatnya mukosa hidung serta menekan pusat nafsu makan di sistem saraf pusat.

Phenypropanolamine adalah suatu vasokonstriktor sehingga dapat menyebabkan pembuluh darah kontriksi atau mengecil, akibatnya aliran darah dalam tubuh sedikit dan tekanan pembuluh darah lebih tinggi. Hal ini dapat mengakibatkan ruptur pembuluh darah dan perdarahan tidak terkontrol. Jika hal ini terjadi di otak akan mengakibatkan stroke perdarahan, yaitu perdarahan di dalam otak. Perdarahan intraserebral terjadi dalam beberapa menit sampai bebarapa jam setelah penggunaan obat-obat simpatomimetik, sebagian besar lokasinya terdapat di subkortikal.[9]

Lima puluh persen dari kasus yang dilaporkan mengalami *transient hypertension*, spasme dan dilatasi arteri intrakranial yang multifocal pada pemeriksaan angiografi. Meskipun akhir-akhir ini sering didapatkan adanya vaskulitis atau arteritis, tetapi tidak ada bukti histologis dan gambaran angiografi yang menunjukkan pengaruh dari phenylpropanolamine tetapi mungkin karena spasme multifokal akibat sekunder dari phenylpropanolamine. Pendapat ini didukung oleh penemuan yang sama yaitu adanya gambaran abnormal pada angiografi pada penggunaan obat-obat simpatomimetik, seperti efedrin, pseudoefedrin dan dan phenylpropanolamine. [9,10,11,12,13,14,15]

Penggunaan dosis phenylpropanolamine 75 mg akan meningkatkan tekanan darah sistolik 31,14 mmHg dan diastolik 20,5 mmHg dengan melalui peningkatan tahanan pembuluh darah dan volume curah jantung[16].

Berdasarkan hasil penelitian secara *randomized controlled trial* (RCT) disimpulkan bahwa penggunaan dosis phenylpropanolamine 150 mg (jumlah dari 2 kali makan) meningkatkan secara bermakna tekanan darah. [17]

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine pada obat-obat flu di Indonesia dapat menyebabkan srtoke perdarahan.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol (*case control study*), yaitu dengan membandingkan penderita stroke perdarahan dengan penderita bukan stroke. Pemilihan rancangan ini untuk membuktikan relevansi terjadinya suatu penyakit tertentu yang disebabkan karena adanya faktor tertentu dari individu tersebut.[18] Pemilihan penelitian kontrol kasus mempunyai alasan yaitu peneliti memilih sampelnya dari kasus dan kontrolnya yang pontensial, di mana hipotesisnya mengarah etiologi pada kedua kelompok, sedapat mungkin kasus dan kontrol mendekati sama, kecuali faktor risiko yang diteliti.[19]

Kasus diambil dari empat rumah sakit di Yogyakarta, yaitu RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda. Kasus diambil dari semua penderita yang didiagnosis sebagai stroke perdarahan intraserebral atau perdarahan subaraknoid dengan menggunakan CT *scan* kepala.

Kriteria terpakai adalah semua stroke perdarahan baik laki-laki maupun perempuan yang berumur lebih dari 34 tahun yang diagnosisnya ditegakkan dengan menggunakan CT *scan* kepala dan dirawat di tiga rumah sakit di Yogyakarta.

Kriteria tidak terpakai dalam penelitian ini adalah penderita stroke perdarahan yang tidak dapat dilakukan wawancara dalam 30 hari, trauma kepala, hematom epidural dan subdural, tumor intrakranial, kelainan darah, peminum alkohol, terapi trombolitik, munculnya gejala stroke pertama setelah dirawat selama 30 hari dan penderita yang menolak.

Ijin penelitian untuk setiap kasus diminta dari dokter yang merawat dan jika diijinkan maka peneliti melakukan wawancara tentang data yang diperlukan.

Kelompok kontrol diambil dari penderita bukan stroke yang dirawat di Bangsal Saraf di tiga RS di Yogyakarta tersebut di atas, baik yang masuk melalui UGD maupun Poliklinik Penyakit Saraf pada periode yang sama, baik laki-laki maupun perempuan yang selesai wawancara dalam waktu 30 hari dari kasus stroke untuk memperkecil perbedaan waktu kemungkinanan terpapar phenypropanolamine, kecuali penderita menolak dan mengalami gangguan kesadaran. Kriteria tak terpakai kelompok kontrol sama dengan kelompok kasus.

Penderita yang masuk kriteria mengisi formulir persetujuan. Selama mengisi semua subjek (kasus dan kontrol) diberi tahu bahwa penelitian dilakukan untuk mencari sebab dari stroke pada pasien tanpa secara khusus menyebut phenylpropanolamine atau faktor risiko lain. Kemudian dilakukan wawancara dengan kuesioner. Subjek yang tidak bisa berbahasa Indonesia harus menggunakan penerjemah. Wawancara dilakukan di rumah sakit tetapi bisa juga dilakukan di rumah.

Tahap pertama wawancara adalah menetapkan *focal time* untuk setiap kasus. Satuan waktunya dengan hari kalender dan ditandai dari *onset* gejala yang mendukung diagnosis stroke perdarahan dan menyebabkan penderita mencari pengobatan. Penentuan *focal time* ini sangat penting, sebab paparan phenylpropanolamine dibatasi oleh hubungan waktu (hanya paparan yang terjadi sebelum *focal time* yang relevan dianalisis). Beberapa pasien dengan perdarahan subaraknoid dan intraserebral mengalami nyeri kepala saat beberapa jam atau hari sebelum *onset* gejala yang mendorong mencari pengobatan.[20,21]

Sebab dari nyeri kepala yang tidak diketahui mungkin disebabkan perdarahan kecil.[21] Sehubungan dengan hal tersebut, untuk pasien dengan nyeri kepala seperti itu dimodifikasi *focal time* sebagai waktu *onset* dari nyeri kepala hebat. *Focal time* untuk setiap kontrol di *match* dalam hari dalam minggu dan waku dari hari yang berhubungan *focal time* kasus. Dilakukan wawancara kontrol subjek dalam tujuh hari setelah tanggal ini.

Penelitian ini menggunakan kuesioner yang berisi data klinis, dan informasi obat dari semua subjek. Subjek ditanyakan untuk mengingat, informasi obat yang digunakan selama dua minggu sebelum *focal time*, subjek ditanyakan juga apakah mereka menggunakan obat-obat khusus aspirin, antikuogulan dan pil diet. Juga ditanyakan tentang obat, nama dagang dan mencatat kandungan phenylpropanolamine yang terdapat dalam bungkus.

Pada penelitian ini digunakan formulasi *unmatch case control study* dengan rumus sebagai berikut: diasumsikan bahwa proporsi penggunaan phenylpropanolamine pada kelompok kontrol adalah 30 persen, jadi $p0 = 0{,}30$, $\alpha = 0{,}05$; $\beta = 0{,}10$ dan $OR = 3$ maka $n = 73$. Sehingga jumlah sampel kasus 73 orang dan jumlah kontrol 73 orang.

Variabel tergantung adalah stroke perdarahan, variabel bebas meliputi: riwayat stroke sebelumnya, hipertensi, usia, jenis kelamin, hipokolesterolemia, merokok, peminum alkohol, phenylpropanolamine. Batasan variabel meliputi stroke perdarahan didefinisikan menurut WHO (1995) dengan pemeriksaan *head*-CT *scan*, riwayat stroke sebelumnya berdasarkan anamnesis dan gejala sisa, hipertensi didefinisikan bila tekanan

darah sistolik ≥140 mmHg, diastolik ≥90 mmHg. Hipokolesterolemia: <140 mg/dl, merokok didefinisikan sebagai aktivitas menghisap rokok minimal 1 batang perhari, berhenti merokok apabila pada masa lampau pernah merokok dan sejak 1 bulan terakhir tidak merorok, dan termasuk tidak merokok apabila sebelum dan hingga saat ini tidak pernah merokok, riwayat minum alkohol: ringan bila <1 kali/hr, sedang 1-2 kali/hr, berat >2 kali/hr, sangat berat >5 kali/hr, [22,23] definisi paparan PPA adalah penggunaan phenylpropanolamine sebelum *focal time*. Semua dilakukan analisis kecuali pertama kali. Penggunaan PPA yang pertamakali dianalisis jika penggunaannya dalam 24 jam sebelum *focal time* dan tidak menggunakan produk lain serupa selama 2 minggu sebelumnya. Untuk menjaga konsistensi group yang tidak terpapar ditetapkan bahwa subjek tersebut tidak menggunakan produk yang berisi PPA dalam waktu 1 bulan sebelum *focal time*.

Penderita yang masuk penelitian diperiksa oleh peneliti kemudian diagnosis ditegakkan setelah ada hasil konfirmasi dari dokter ahli yang didukung hasil pemeriksaan CT *scanning* kepala. Kelompok kontrol diambil dari penderita baru yang didiagnosis bukan stroke yang dirawat di bangsal yang sama dengan kelompok kasus, usia lebih dari 30 tahun serta memenuhi kelompok kontrol. Pada kelompok kasus dan kontrol dilakukan wawancara untuk mencari adanya faktor risiko stroke perdarahan dan riwayat penggunaan phenypropanolamine pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan fisik dan neurologis serta laboratorium. Wawancara dan pemeriksaan tekanan darah dilakukan oleh residen Ilmu Penyakit Saraf.

Dilakukan analisis statistik univariat masing masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan cara λ^2 *(chi squares*). Sedangkan untuk menghitung faktor pengganggu, secara simultan dan menyeluruh digunakan analisis *multivariate stepwise logistik regression.*[18]

HASIL

Kelompok kasus penderita stroke perdarahan yang masuk dalam penelitian ini sebanyak 73 orang, dan kelompok kontrol sebanyak 73 orang. Kedua kelompok dirawat di bangsal RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda Yogyakarta. Waktu penelitian dimulai dari bulan September 2001 hingga bulan Juni 2002 (10 bulan). Diagnosis stroke ditegakkan berdasarkan *head*-CT *scan*. Kelompok kontrol terdiri atas *low back pain* (LBP), tetraparesis, paraparesis, iskialgia, vertigo, epilepsi .

Anamnesis diperoleh dari pasien. Karakteristik kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 1.

Pada kelompok kasus terbanyak pada kelompok umur 55–64 th (41,1%) dan paling sedikit pada kelompok umur 35–44 th (12,3%). Sedangkan pada kelompok kontrol terbanyak pada kelompok umur 45–55 th dan terkecil pada kelompok umur 65–74 th. Frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih besar (69,9%), baik pada kelompok kasus (67,1%) dan kelompok kontrol (72,6%) (Tabel 1).

Untuk status perkawinan yang paling banyak adalah status menikah (92,5%). Janda (2,1%), duda (3,4%) dan tidak kawin (2,1%). Distribusi tempat pengambilan kasus dan kontrol paling banyak berasal dari RSUP Dr. Sardjito (67,1%), RS Bethesda (20,5%) dan RS PKU Muhammadiyah (12,3%).

Diagnosis untuk kelompok kontrol dari yang terbanyak adalah LBP (84,9%), *space occupying process*

Tabel 1. Karakteristik data kelompok kasus dan kontrol

Variabel	Kasus N=73	%	Kontrol N=73	%	Jumlah Total	%
Jenis kelamin						
1. laki	49	67,1	53	72,6	102	69,9
2. perempuan	24	32,9	20	27,4	44	30,1
Umur (th)						
1. 35 – 44	9	12,3	27	37	36	24,7
2. 45 – 54	19	26	16	21,9	35	24
3. 55 – 64	30	41,1	24	32,9	54	37
4. 65 - 74	15	20,5	6	8,2	21	14.4
Status perkawinan						
1. kawin	68	93,2	67	91,8	135	92,5
2. janda	2	2,7	1	1,4	3	2,1
3. duda	2	2,7	3	4,1	5	3,4
4. tidak kawin	1	1,4	2	2,7	3	2,1
Tempat sampe1						
1. RSS	49	67,1	49	67.1	98	67,1
2. PKU	9	12,3	9	12.3	18	12,3
3. Bethesda	15	20,5	15	20,5	30	20,5
Diagnosis						
1. ICH	73	100			73	50
2. LBP			62	84,9	62	42,5
3. Iskialgia			2	2,7	2	1,4
4. Para paresis			1	1,4	1	0,7
5. Tetra paresis			3	4,1	3	2,1
6. SOP			3	4,1	3	2,1
7. Vertigo			1	1,4	1	0,7
8. Epilepsi			1	1,4	1	0,7
Kesadaran						
1. Sadar	73	100	73	100	146	100
2. tidak sadar						
Tekanan sistolik						
1. < 139	5	6,8	61	83,6	66	45,2
2. 140 – 159	5	6,8	3	4,1	8	5,5
3. 160 – 179	23	31,5	5	6,8	28	19,2
4. > 180	40	54,8	4	5,5	44	30.1
Tekanan diastolik						
1. < 89	1	1,4	58	79,5	58	40,4
2. 90 – 99	6	8,2	7	9,6	13	8,9
3. 100 – 109	13	17,8	4	5,5	17	11,6
4. >110	53	72,6	4	5,5	57	39

(SOP) (4,1%), tetraparesis (4,1%), iskialgia (2,7%), paraparesis, epilepsi dan vertigo masing masing (1,4%). Distribusi untuk tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit kelompok kasus dari yang paling banyak adalah hipertensi berat (56,2%), sedang (30,1%), ringan (8,2%), normal (5,5%) dan untuk tekanan darah diastolik adalah hipertensi berat (72,6%), sedang (17,8%), ringan (8,2%), normal (1,4%). Sedangkan untuk kelompok kontrol tekanan darah sistolik dari yang paling banyak adalah normal (89%), hipertensi sedang (8,2%), berat (1,4%), ringan (1,4%).

Riwayat mulai hipertensi kelompok kasus dari yang paling banyak adalah sejak 12 bulan (30,1%), 24 bulan ataau lebih (26,9%), 6 bulan (19,2%), 3 bulan (12,9%) dan yang tidak ada riwayat hypertensi (12,3%). Sedang kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat hypertensi (84,9%), 12 bulan (8,2%), 6 bulan (5,5%), 24 bulan atau lebih (1,4%). Riwayat minum alkohol pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat minum alkohol (94,5%), sebanyak 1-2 btl/hr (2,7%), 1btl/hr (1,4%), lebih dari 2 btl/hr (1,4%). Sedangkan pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat minum alkohol >2 btl (97,3%), 1 – 2 btl/hr (1,4%), < 1btl/hr (1,4 %)

Kadar kolesterol saat di rumah sakit untuk kelompok kasus dari yang terbanyak adalah normal (67,1%), hiperkolesterolemia (26%), hipokolesterolemia (6,8%). Pada kelompok kontrol adalah normal (73,3%), hiperkolesterolemia (23,3%), hipokolesterolemia (3,4%).

Riwayat merokok pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat merokok (87,7%), >20 btg/hr (6,8%), 11–20 btg/hr (4,1%), 1–10 btg/hr (1,4%). Pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat merokok (53,4%), >20 btg/hr (8,2%). Untuk riwayat minum obat yang mengandung PPA dalam 1 minggu sebelum sakit pada kelompok kasus adalah 15,1% dan kelompok kontrol adalah 11%.

Dosis yang dipakai pada kelompok kasus rata–rata 65,00 mg dan kelompok kontrol 46,42 mg (Tabel 2).

Dalam tabel 3 dapat dilihat analisis univariat untuk tiap–tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel) dan analisis multivariat antara faktor risiko yang signifikan dilakukan dengan *stepwise logistic regression* (Tabel 3).

Tabel 2. Hasil analisis *independent sample T test* jumlah dosis PPA & jendela waktu

Status	N	Rerata dosis/wkt	St Deviasi	St Error mean	*p*
PPA (+)					
1. Kasus	11	65,00	15,000	4,522	0,05
2. Kontrol	7	46,42	30,744	11,622	
Jendela waktu (jam)					
1. Kasus	11	11,636	17,608	5,309	0,41
2. Kontrol	7	16,428	16,551	6,255	

Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut:

Faktor risiko lamanya riwayat hipertensi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan dengan estimasi untuk lamanya 3 bulan OR 2,02 (95%CI 1,80–2,58), 6 bulan OR 4,09 (95%CI 1,27-13,15), 12 bulan OR 4,807 (95%CI 1,82–12,82), >24 bulan OR 25,64 (95%CI 3,28–200) p <0,05, dan setelah dilakukan analisis multivariat hanya yang mempunyai riwayat hipertensi lebih dari atau sama dengan 24 bulan dengan estimasi OR 17,331, p =0,03.

Faktor risiko tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit derajat sedang dan derajat berat signifikan untuk analisis univariat dengan estimasi dan tidak signifikan setelah dilakukan analisis multivariat. Faktor risiko tekanan darah diastolik saat masuk rumah sakit signifikan untuk derajat sedang dan berat pada analisis univariat dan tetap signifikan setelah dilakukan analisis multivariat untuk estimasi tekanan diastolik derajat OR 24,93, p =0,013 dan tekanan diastolik >110 OR 166,66, p =0,002.

Faktor risiko riwayat stroke signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,09 (95%CI 1,758-2,489; p =0,006) dan tidak bermakna pada analisis multivariat.

Faktor risiko kelompok umur 65-74 tahun signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,89 (95%CI 0,05–7,93, p <0,05). Tetapi pada analisis multivariat tidak lagi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan.

DISKUSI

Metode yang penulis gunakan dalam penelitian ini adalah studi kontrol kasus untuk mengetahui peranan PPA dalam obat batuk pilek sebagai risiko stroke perdarahan. Dipilihnya metode ini karena tidak memerlukan waktu yang lama, biaya yang lebih murah dan lebih kecil terjadi *drop out* tetapi diperlukan persyaratan yang cukup ketat dalam pemilihan kontrol, kasus dan pengambilan data.[24] Untuk mendekati persamaan antara kasus dan kontrol dilakukan dengan cara: 1) dilakukan *matching* pada variabel, 2) diambil subjek kontrol dari bangsal yang sama, 3) dipilih subjek yang tidak mempunyai probabilitas terkena stroke, 4) dianalisis faktor risiko lain secara statistik, 5) pengambilan subjek diambil secara berurutan, dan 6) pada periode waktu yang sama.[24,25] Pada penelitian ini tidak dilakukan randomisasi dan pada analisis univariat terdapat perbedaan pada 2 kelompok yang bermakna pada variabel kelompok umur 65-74 tahun, riwayat hipertensi, tekanan darah diastolik derajat

Tabel 3. Hasil analisis univariat untuk tiap–tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel)

Faktor risiko	Kasus n=73	Kontrol n=73	OR	95 %CI	X2	*p*
Jenis kelamin						
1.laki-laki	49	53	1,29	0,66–2,67	0,520	0,285
2.perem[uan	24	20				
Umur						
1.35 – 44	9	27	1,57	0,774–3,19	1,574	0,105
2.45 – 54	19	16	1.42	0,72 – 2,80	1,058	0,147
3.55 – 64	30	24	2.89	1,05 – 7,93	4,505	0,017
4.65 - 74	15	6				
Rw hipertensi						
1.Tidak ada	9	62	2,15	1,80 – 2,58	10,735	0,005
33 bln	9	-	4,09	1,27 – 12,15	6,337	0,006
4.6 bln	14	4	4,80	1,82 – 12,82	11,312	0,000
5.12 bln	22	6	25,64	3,28 – 200	18,771	0,000
6.> 24 bln	19	1				
Kadar kolesterol						
1.Normal	50	57	4,16	0,45 – 38,46	1,864	0,086
2.Hipokolester	4	1	1,36	0,62 – 2,94	0,610	0,216
3.Hiperkoleste	19	15				
Rw. Stroke						
1.Ya	6	-	2,09	1,75– 2,48	6,257	0,006
2.Tidak	67	73				
Riwayat mekok						
1.ya	44	34	1,74	0,90 – 3,33	2,753	0,048
3.tidak	29	39				
Jenis rokok						
1.Sigaret	41	32	1,28	0,21 – 6,77	0,669	0,385
2.Tingwe	3	2				
Lama merokok (tahun)						
1.< 10	6					
2.10 – 19	10	7	1,176	0,39 – 3,49	0,860	0,385
3.20 – 29	22	21	1,113	0,64 – 3,83	0,978	0,166
4.>30	6	6	1	0,38 – 4,48	1,344	0,225
Jumlah rokok (batang)						
1.tidak	29	39				
2.1 – 10	18	16	1,145	0,40 – 1,88	0,120	0,368
3.10 –20	19	12	1,760	0,25 – 1,27	1,890	0,089
4. . 20	7	6	1,166	0,27 – 2,68	0,070	0,390
Tekanan sistolik						
1.< 139	5	60	1,726	0,13 – 2,53	q,529	0,238
2.140 – 159	5	3	6,250	0,61 - 16,32	14,317	0,000
3.160 – 179	23	6	20,833	6,89 - 62,50	42,160	0,000
4.> 180	40	4				
Tekanan diastolik						
1.< 89	1	63	3,174	0,61 – 16,39	2,116	0,078
2.90 – 99	6	2	3,731	1,03 – 12,04	5,393	0,001
3.100 – 109	13	4	45,454	14,70– 142,82	69,100	0,000
4.> 110	53	4				
Rw. Alkohol						
1.Tidak	69	71	1	0,06 – 16,29	0	0,05
2.< 1 btl/hr	1	1	2,028	0,84 – 5,56	0,340	0,280
3.1 – 2 btl/hr	2	1	2,012	1,70 – 2,37	1,007	0,158
4.> 2 btl/hr	1	-				
Riwayat obat Flu						
1.ya	38	32	1,391	0,72 – 2,66	0,988	0,160
2.tidak	35	41				
Lama PPA						
1.1 bulan	3	5	1,135	0,41 – 3,08	0,620	0,402
3 bulan	12	11	1,194	0,25 – 2,73	0,870	0,385
4.6 bulan	8	6	1,926	0,58 – 6,66	1,079	0,188
5.12 bulan	10	7	1,464	0,15 – 3,10	0,246	0,310
6.>24 bulan	5	3				
Riawayat PPA1minggu						
1.ya	11	7	1,673	0,61 – 4,58	1,014	0,157
2.tidak	62	66				

Tabel 4. Hasil analisis multivariat (*stepwis logistic regression*)

Faktor Risiko	β	SE	Exp(β)	df	*p*
Umur 65 – 74 th	1,288	0,881	3,636	1	0,143
Hipertensi sejak 3 bln	8,755	27,928	500	1	0,753
Hipertensi sejak 6 bln	1,342	0,978	3,831	1	0,170
Hipertensi sejak 12 bln	1,512	0,978	3,831	1	0,138
Hipertensi ≥ 24 bulan	2,852	1,320	17,543	1	0,030
Riwayat Stroke	5,917	34,983	371,58	1	0,865
Tek sistolik 160 – 179	1,082	1,580	2,951	1	0,468
Tek. sistolik ≥ 180	1,455	1,756	4,286	1	0,407
Tek diastolik 100 – 109	3,216	1,303	24,997	1	0,013
Tek. diastolik ≥ 110.	5,016	1,626	166,666	1	0,002

sedang dan berat, tekanan darah sistolik derajat sedang dan berat pada pemeriksaan saat masuk RS, dan riwayat stroke sebelumnya (p <0,05). Hal tersebut dapat sebagai faktor pengganggu sehingga harus dilakukan analisis multivariat.

Karena pada penelitian menggunakan daftar pertanyaan yang memerlukan kualitas daya ingat dan pemahaman setiap kata yang ada dalam daftar pertanyaan, maka daftar pertanyaan yang dipergunakan dilakukan *realibility test* pada *strength of agreement*-nya (Kappa: 1) dan telah digunakan dalam penelitian sebelumnya.[19,26]

Pada penelitian ini dalam memperoleh informasi penggunaan obat yang mengandung PPA penulis membatasi waktu dalam 2 minggu sebelum terjadi serangan stroke untuk kelompok kasus dan saat masuk rumah sakit untuk kelompok kontrol, hal tersebut dilakukan untuk menghindari *bias* informasi dan telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya.[26] Namun demikian penulis tetap menganalisis informasi penggunaan obat batuk pilek dan lamanya mengkonsumsi obat tersebut untuk meminimalkan faktor perancu dalam penelitian ini. Dari hasil analisis statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua kelompok sampel (p >0,05). Pada penelitian ini dari hasil analisis univariat penggunaan PPA tidak berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, begitu juga tentang jumlah dosis PPA yang digunakan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan kasus. Namun demikian mempunyai kecenderungan bahwa didapatkan jumlah dosis yang lebih besar pada kelompok kasus (p =0,056).

Pada penelitian sebelumnya tentang penggunaan PPA sebagai faktor risiko stroke dengan studi kontrol kasus, dinyatakan bahwa pada penggunaan PPA sebagai penekan nafsu makan berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan tetapi tidak berbeda bermakna pada penggunaan PPA sebagai obat batuk pilek.[26] Berbeda dengan beberapa laporan kasus sebelumnya yang mendapatkan kasus terjadinya stroke perdarahan setelah mengkonsumsi obat yang mengandung PPA,[17,27] dan PPA dengan cafein.[28,29,30,31,32]

Dari beberapa laporan kasus stroke perdarahan intraserebral terjadi setelah minum obat simpatomimetik,[33] PPA dengan efedrin.[34] Sampai saat ini belum ada penelitian tentang besarnya dosis yang didapat sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Hal ini terjadi karena jumlah dosis yang dikonsumsi di bawah dosis yang dapat meningkatkan tekanan darah secara bermakna (rerata dosis yang dikonsumsi 65 mg pada kasus dan 46,42 mg pada kontrol dengan p >0,05). Ada satu penelitian secara *randomized controlled trial* didapatkan hasil bahwa penggunaan dosis PPA 150 mg dalam 2 kali minum meningkatkan tekanan darah secara bermakna.[17]

Kelompok umur 65-74 tahun pada penelitian ini merupakan faktor risiko stroke pada analisis univariat, tetapi tidak bermakna pada analisis multivariat. Dilaporkan kasus stroke kelompok umur 65-74 tahun jumlah kasusnya terbanyak.[35] Analisis hubungan antara kejadian stroke dengan kelompok umur tertentu, hasilnya hanya kelompok 65–74 tahun saja yang bermakna dengan kejadian stroke.[36]

Peningkatan tekanan darah saat masuk rumah sakit dan riwayat hipertensi pada analisis univariat bermakna sebagai faktor risiko stroke, sedangkan pada analisis multivariat hanya peningkatan tekanan darah diastolik berat dan riwayat hipertensi lebih dari 24 bulan yang bermakna sebagai faktor risiko stroke. Pada penelitian Lamsudin dijumpai riwayat hipertensi tetap bermakna pada analisis multivariat.[19] Hasil yang sama dilakukan oleh Iribarren *et al*.[37] dan berbeda dengan yang dilakukan oleh Leppala *et al*.[31]

Riwayat merokok pada penelitian ini tidak bermakna pada analisis multivariat sebagai faktor risiko perdarahan intraserebral. Hasilnya sama yang dilakukan oleh Juvella *et al*.[42] dan Thrift,[38] dengan p >0,05. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Juvella *et a*.[42] dan Longstreth *et al*.[23] riwayat merokok bermakna sebagai faktor risiko perdarahan subaraknoid.

Riwayat stroke sebelumnya bermakna sebagai faktor risiko stroke pada analisis univariat dan tidak bermakna pada analisis multivariat. Berbeda dengan hasil studi kontrol kasus sebelumnya menunjukkan bahwa stroke

sebelumnya secara bermakna sebagai faktor risiko stroke ulang.[39] menurut WHO (1989) kejadian stroke sebelumnya merupakan faktor risiko yang tinggi untuk terjadinya stroke ulang.

Kadar kolesterol baik yang hipokolesterolemia maupun yang hiperkolesterolemia tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Pada penelitian sebelumnya tentang hipokolesterolemia sebagai faktor risiko stroke perdarahan intra serebral dengan studi kontrol kasus tidak signifikan.[40,41] Penelitian lain oleh Iribaren, dengan studi kohort hipokolesterolemia merupakan faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur 65 tahun atau usia tua.[42] Juvela *et al*. dengan studi retrospektif menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur <40 tahun.[43] Jick *et al*. menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan berpengaruh pada terjadinya stroke perdarahan intraserebral di samping faktor usia, tekanan darah, asam urat, rokok dan alkohol.[43]

SIMPULAN

Dari penelitian studi kontrol–kasus yang telah dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah dan RS Bethesda Yogyakarta dapat disimpulkan bahwa konsumsi PPA yang ada dalam obat batuk pilek tidak bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, sedangkan beberapa faktor risiko lainnya terbukti berpengaruh kuat kejadian stroke perdarahan, yaitu riwayat hipertensi sebelumnya ≥24 bulan dan peningkatan tekanan darah diastolik sedang dan berat.

Untuk mengetahui secara lebih mendekati kebenaran faktor risiko PPA pada stroke perdarahan sekaligus mengetahui besarnya dosis PPA, maka langkah yang paling baik adalah menggunakan metode studi *cohort* dan melakukan penyetaraan secara ketat, sehingga bias yang mungkin timbul bisa dihindari.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Recommendations on stroke Prevention, Diagnosis, and Therapy. Stroke. 1989;20:1407-1431.
2. Gilroy J & Hollyday P L. Basic Neurology. New York: Mac Millan Publishing Co. Inc; 1982.
3. Aliyah A, Kuswara E F, Limoa R A & Wuysang G. Gangguan peredaran darah otak (Stroke). Harsono (ed): *Kapita Selekta Neurology*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1993.
4. Widjaya D. *Perdarahan intraserebral primer (non traumatic), patofisiologi, diagnosis dan penatalaksanaan*. Surabaya: Lab/ UPF Ilmu Penyakit Saraf FK Unair RSUD Dr. Soetomo; 1988.
5. Lindsay K W, Bone I, Callender R. Cerebrovascular disease. In: Lindsay: *Neurology and neurosurgery illustrated*. London: Churchill Livingstone; 1986.
6. Adams R D & Victor M.. Cerebrovascular Diseases. In: RD. Adams & M.Victor (es): *Principle of Neurology*. 5th edition. Singapore: Mc. Graw Hill Book Co; 1995.
7. Laurien, Taunisen, Gabriel JE, Rinkel, Ale Algra, van Gijn. Risk factor for subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 1996;27:544-549.
8. Brian B, Hoffman RJ, Letkowits. Catecholamines sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists in *The pharmacological Basis of Therapeutics* Edition IX Vol 1 . Joel G.Hardman, Lee E.Limbird., 1996
9. Kase CS, Foster T, Reed JE, Spatz EL, Girgism GN. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanilamine use. *Neurology*. 1987;37:399-404.
10. Ryu SJ, Lin SK. Cerebral arteritis associated with oral use of phenylpropanolamine: report of a case*. J-Formos-Med-Assoc.* 1995;94(1-2):53-55.
11. Glick R, Hoying J, Cerullo L, Perlman S. Phenylpropanolamine an over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Case report and review. *Neurosurgery.* 1987; 20:969-974.
12. Stoessl AJ, Young GB, Feasby TE. Intracerebral hemorrhage and angio-graphic beading following ingestion of catecholaminergics. *Stroke* 1985;16:734-736.
13. Fallis RJ & Fisher M. Cerebral vasculitis and hemorrhage associated with phenylpropanilamine. *Neurology.* 1985;35:405-407.
14. Forman HP, Levin S, Steward B, Patel M, Feinstein S. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenyl-propanilamine: case report and review of literature. *Pediatrics.* 1998;83:737-741.
15. Brust JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke.* 1993;24:1129-1135.
16. Pentel PR, Asinger RW, Benowitz NL. Propanolol antagonism of phenylpropanolamine-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(5):488-494.
17. Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chertnow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aiids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. *Am J Med*. 1989;86(4):427-432.
18. Scleseman JJ. *Case Control Studies. Design*. Coduct, Analysis. New York: Oxford University Press; 1982.
19. Lamsudin R. *Algoritma Stroke Gadjah Mada*. (Disertation) Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 1997.
20. Mayer Pl, Awad IA, Todor R. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysme: prevalence and correlation without come at four institutions. *Stroke.* 1996;27:1558-1563.
21. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
22. Juvela S, Hilbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alkohol consumption as risk Faktors for aneurismal subarachnoid Haemorrhage. *Strok*e. 1993; 24;639–646.
23. Longstreth JR, Nelson LM, Koepsell TD, Belle GV. Cigarette Smoking Alcohol Use, and Subarachnoid Haemorrhage. *Stroke.* 1992;23:1242–1249.
24. Lamsudin R. *Well controlled and less well controlled hypertension in stroke patients in Yogyakarta Indonesia*. A thesis Submitted for Master of Medical Scine degree in clinical Epidemiology. New Castle: University of New Castle; 1990.
25. Walter NK, Catherine MV, Lawrence MB, Joseph PB, Thomas B, Edward F. Phenylpropanolamin and the risk of hemorrhagic stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1826-1832.

26. Morgan JP. 1986. Phenylpropanolamine in A critical analysis of reported adverse reaction, McDowell JR., Leblanc HJ. *The western Journal of Medicine* 1985;142:688-691
27. Kikta DG, Deveraux MW, Chandar K. Intracranial hemorrhages due to phenylpropanilamine. *Stroke*. 1985;16;510-512.
28. Kokkinos J, Levin SR. Stroke. *Neurol Cloin*. 1993;11:577-590.
29. Johnson DA, Etter HS, Reeves DM. Stroke and phenylpropanolamine use. *Lancet*. 1983;970.
30. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
31. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
32. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: WG Bradley & Caplan L (eds), *Neurology in clinical practice*. The neurological disorders. Philadhelpia; Butterwort- Heinemman; 1991.
33. Gelma CR, Rumack BH, Hutchinson TA. DRUGDEX System. Englewood: MICROMEDEX, Inc.; 2000.
34. Bernstein E & Diskant BM. Phenylpropanolamine: apotentially hazardous drug. *Annals of Emergency Medicine.* 1982;11:311-315.
35. Chung YT, Hung DZ, Hsu CP, Yang DY, Wu TC. Intracerebral hemorrhage in a young woman with arteriovenous malformation after taking diet control pills containing phenylpropanilamine: a case report. *Chinese Medical Journal*. 1998;61: 432-435.
36. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
37. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxto AJ, Sidney S. Low tottal serum cholesterol and intracerebral Haemorrhage Stroke. Is The Association to elderly Men. *Stroke*. 1996;27:1993–1998.
38. Thrift AG, Mcneil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk Faktors for cerebral Haemorrhage in The era of Well controlled hypertension. *Stroke*. 1996;27:2020–2025.
39. Linn FHH, Wijdick EFM, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FAC, Bartelds AIM, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 1994;344:590-593.
40. Toole JF. Intracerebral hemorrhage. In: JF Toole: *Cerebrovascular disorders*, 4th ed. St Louis: Raven Press, 1990
41. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxto AJ, Sidney S. Low tottal serum cholesterol and intracerebral Haemorrhage Stroke. Is The Association to elderly Men. *Stroke*. 1996;27:1993–1998.
42. Juvela S, Hilbom M, Palomaki H. Risk faktor For spontaneus Intracerebral Haemorrhage. *Stroke.* 1995; 26:1558–1564
43. Jick H, Aselton P, Hunter JR. Phenylpropanolamine and cerebral haemorrhage. *Lancet*. 1995;101.