

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

- Korelasi kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut**
Fajar Prabowo, Sri Sutarni, Astuti 1-5
- Perbandingan kualitas hidup pasien Parkinson sub tipe *tremor dominant* dan *postural instability gait disorder***
Marissa Ayu Anindyta, Sri Sutarni, Subagya 6-10
- Pengaruh gangguan tidur terhadap prestasi akademik pada murid sekolah dasar di Kabupaten Sleman**
Murtafiqoh Hasanah, Cempaka Thursina, Pernodjo Dahlan 11-17
- Patomekanisme stroke pada infeksi *human immunodeficiency virus***
Nur Cahyani Setiawati, Paryono, Sekar Satiti 18-27
- Peran α -synuclein sebagai target terapi parkinsonisme pasca cedera kepala**
Prasetyo Tri Kuncoro, Indarwati Setyaningsih, Moh. Was'an 28-34
- Patofisiologi *normal pressure hydrocephalus***
Rina Marlina Hakiem, Abdul Gofir, Sekar Satiti 35-41
- Efektivitas *repetitive transcranial magnetic stimulation* terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark**
Rissa Nurlaila, Astuti, Indarwati Setyaningsih 42-49
- Embolisasi partikel pre-operasi carotid body tumour**
Tommy Rachmat Setyawan, Shakir Husain 50-52

Korelasi kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut

Correlation of high-sensitivity C-reactive protein with cognitive impairment in acute ischemic stroke

Fajar Prabowo*, Sri Sutarni**, Astuti**

*KSM Saraf, RSUD Abdul Wahab Sjahranie, Samarinda

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keyword:
hsCRP,
MoCA-Ina,
cognitive impairment,
ischemic stroke

The incidence of acute cognitive impairment in stroke patients occurred in about 80% of patients and 38-73% of them became impaired permanently. Increased of inflammatory markers as a response to stroke inflammation are associated with poor outcomes in stroke patients. HsCRP level is one of the vascular cognitive impairment predictor in ischemic stroke patients.

This study aims to determine the correlation of hsCRP levels in determining the occurrence of cognitive function disorder in patients with acute ischemic stroke at RSUP Sardjito Yogyakarta. The design was prospective cohort observational study with the subject of the first acute ischemic stroke patients. Cognitive impairment was assessed using the Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) score at discharge. The hsCRP level was examined at <72h onset. All data was processed with computerized statistical analysis.

A total of 30 subjects followed the study with mean age 61.93±11.916 years and hsCRP levels of 3.35±2.23 g/dL. The result of bivariate analysis showed that one factor significantly influence cognitive impairment of ischemic stroke patients, that is hsCRP levels ($r = -0.538$, $p = 0.002$). Multivariate analysis showed that hsCRP levels ($\beta = -0.5$, $p = 0.003$) were independent factors affecting cognitive impairment of acute ischemic stroke.

Based on this study, there is a correlation between hsCRP levels with acute ischemic stroke cognitive impairment, that is, the higher hsCRP levels, the lower MoCA-Ina values.

ABSTRAK

Kata kunci:
hsCRP,
MoCA-Ina,
gangguan kognitif,
stroke iskemia

Kejadian gangguan kognitif secara akut pada penderita stroke terjadi pada sekitar 80% pasien dan 38-73% di antaranya menjadi menetap. Peningkatan penanda inflamasi sebagai respons inflamasi stroke berhubungan terhadap luaran yang buruk pada pasien stroke. Kadar hsCRP merupakan salah satu yang dapat dijadikan prediktor gangguan kognitif vaskular pada pasien stroke infark.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar hsCRP dalam menentukan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemia akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Rancangan penelitian ini adalah observasional kohort prospektif dengan subjek pasien serangan stroke iskemia akut pertama. Gangguan kognitif dinilai menggunakan skor Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina). Kadar hsCRP diperiksa pada <72 jam sejak serangan stroke. Seluruh data kemudian diolah untuk analisis statistik secara komputerisasi.

Sebanyak 30 subjek mengikuti penelitian dengan rerata usia 61,93±11,916 tahun dan kadar hsCRP 3,35±2,23 g/dL. Pada hasil analisis bivariat didapatkan 1 faktor bermakna secara signifikan memengaruhi gangguan kognitif pasien stroke iskemia yaitu kadar hsCRP ($r = -0,538$, $p = 0,002$). Setelah dilakukan analisis multivariat didapatkan bahwa kadar hsCRP ($\beta = -0,5$, $p = 0,003$) merupakan faktor independen yang mempengaruhi gangguan kognitif stroke iskemia akut. Berdasarkan penelitian ini, terdapat korelasi kadar hsCRP dengan gangguan kognitif stroke iskemia akut yaitu makin tinggi kadar hsCRP, makin rendah nilai MoCA-Ina

Correspondence:
neuro.prabowo@gmail.com

PENDAHULUAN

Pada tahun 2010 terdapat sekitar 33 juta orang seluruh dunia menderita stroke dan merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung yaitu sebesar 11,3% kematian seluruh dunia.¹ Data lain yang didapatkan dari *Indonesia Basic Health Research* tahun 2007 pada 33 provinsi di Indonesia, didapatkan prevalensi stroke 8,2 per 1000 orang dengan tingkat mortalitas sebesar 20,3% pada pasien stroke dalam 48 jam pertama.² Terdapat peningkatan harapan hidup pada penderita stroke dalam beberapa tahun terakhir, tetapi stroke tetap menjadi penyebab disabilitas terbesar di Amerika dan beberapa negara berkembang lainnya.¹

Definisi stroke yang telah dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 1970 dan masih digunakan sampai saat ini adalah munculnya tanda klinis fokal atau global dari fungsi serebri secara mendadak, lebih dari 24 jam, dan tidak terdapat penyebab lain selain dari vaskular.³ Gejala pada sistem motorik paling banyak ditemukan dan dipelajari dalam literatur, tetapi defisit tingkah laku seperti gangguan kognitif, visual, dan bahasa juga banyak ditemukan setelah gangguan motorik. Gangguan kognitif yang paling umum ditemukan pada stroke adalah afasia (gangguan bahasa) dan *hemispatial neglect* (tidak mampu merespons stimuli sisi kontralateral stroke). Defisit lain yang terjadi langsung akibat stroke atau dari daerah sekitarnya yang mengalami hipoperfusi termasuk gangguan dalam memori kerja, perhatian, belajar, perhitungan, persepsi visual, atau fungsi eksekutif (pengambilan keputusan, organisasi, dan pemecahan masalah).⁴

Perkembangan ilmu kedokteran saat ini menunjukkan bahwa berdasarkan patofisiologi stroke, proses inflamasi memegang peranan yang penting. Salah satu proses inflamasi yang tercatat dalam literatur ilmiah yaitu protein fase akut seperti *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) dan penanda inflamasi lainnya untuk menilai risiko atau prediktor luaran pasien penyakit kardiovaskular.⁵ Pada kasus serebrovaskular perkembangan kadar protein fase akut sebagai prediktor stroke masih belum banyak.⁶ Hasil analisis sistematis yang menyatakan bahwa peningkatan kadar penanda inflamasi sebagai respons inflamasi stroke berhubungan terhadap luaran yang buruk pada pasien stroke.⁷

Kejadian gangguan kognitif secara akut pada penderita stroke terjadi sekitar 80% dan 38-73% di antaranya menjadi menetap.⁸ Oleh karena itu, fungsi kognitif menjadi komponen penting dalam luaran pasien dan proses rehabilitasi. Sebuah penelitian menunjukkan kadar hsCRP dapat menjadi prediktor terhadap gangguan kognitif vaskular pada pasien stroke infark.⁹ Berdasarkan penjelasan yang telah disampaikan maka penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi kadar hsCRP dengan

gangguan kognitif yang dapat terjadi pada pasien stroke iskemia akut.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *cohort-prospective* untuk melihat korelasi kadar hsCRP dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gangguan kognitif, sedangkan variabel bebasnya adalah kadar hsCRP.

Subjek penelitian ini adalah semua pasien stroke pertama kali yang berobat ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan kriteria inklusi: 1) pasien stroke iskemia pertama kali yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan klinis dan CT *scan* kepala, 2) umur >18 tahun, 3) bersedia menjadi responden. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah: 1) menderita gangguan kognitif sebelumnya dengan *short form of Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (*short IQCODE*), 2) riwayat trauma kepala dalam 3 bulan terakhir, 3) menderita kelainan hepar berat (sirosis hepar), 4) menderita gagal ginjal (*chronic kidney disease* (CKD)), 5) riwayat tumor intrakranial, 6) penyakit autoimun.

Variabel dependen pada penelitian ini adalah gangguan kognitif dengan pengukuran *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Indo), sedangkan variabel independen adalah faktor yang diduga terkait dengan derajat keparahan dan luaran stroke iskemia, yaitu umur, jenis, kelamin, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kadar leukosit, kadar HbA1c, kadar profil lipid, serta kadar hsCRP.

Pasien stroke iskemia yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian sebagai subjek penelitian setelah menandatangani lembar persetujuan. Pemeriksaan fisik neurologis, tinggi badan, dan berat badan dilakukan pada saat admisi pasien bersamaan dengan pengambilan data kuesioner mengenai data demografis dan klinis stroke. Sampel darah dikumpulkan melalui vena sebanyak 3 ml dan dikumpulkan dalam tabung yang berisi EDTA dan dilakukan pemeriksaan hsCRP di laboratorium Pramita, Yogyakarta.

Tahap pertama pengolahan data adalah pengumpulan data. Data dicatat pada formulir yang telah disiapkan, kemudian data yang diperoleh disimpan dan dipergunakan untuk perhitungan statistik berikutnya. Tahap kedua dan ketiga pengolahan data adalah analisis data dan perhitungan statistik. Data dianalisis berdasarkan jenis skala pengukuran masing-masing variabel. Skala pengukuran secara garis besar dibagi menjadi dua yaitu skala pengukuran kategorikal seperti tingkat pendidikan

dan skala numerik berupa umur, angka leukosit, kadar HbA1c, profil lipid, nilai MoCA-Ina dan kadar hsCRP. Analisis hipotesis korelasi dengan menggunakan Pearson untuk sebaran data yang normal.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani lembar persetujuan.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai bulan Agustus 2017 di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 30 orang.

Hasil analisis deskriptif dari karakteristik dasar subjek penelitian ini, rerata usianya adalah 61,93±11,916 tahun dan rerata kadar hsCRP adalah 3,35±2,23 g/dL. Faktor risiko hipertensi 23 (76,7%) subjek, diabetes 12 (40%) subjek, dan dislipidemia 8 (26,7%) subjek. Pada penelitian ini didapatkan 21 (70%) subjek penelitian memiliki tingkat pendidikan di bawah 12 tahun, sedangkan hanya 9 (30%) orang yang menempuh pendidikan lebih dari 12 tahun. Subjek penelitian ini memiliki rerata kadar leukosit sebesar 8,56±1,81 /mm³. Median kadar kolesterol total pada penelitian ini sebesar 195,5 (92-375) mg/dl, *low density lipoprotein* (LDL) 125 (50-349) mg/dl, *high density lipoprotein* (HDL) 90,5 (59-327), dan trigliserida 41 (27-98) (tabel 1).

Setelah dilakukan analisis korelasi bivariat antara masing-masing variabel dan nilai MoCA-Ina, kadar hsCRP menunjukkan hasil yang bermakna dengan koefisien (r) sebesar -0,538 ($p = 0,002$). Pada hasil variabel lainnya tidak ada yang menunjukkan hasil bermakna. Secara statistik kekuatan korelasi antara hsCRP dan nilai MoCA-Ina sebesar -0,538 yang diinterpretasikan memiliki korelasi sedang. Sedangkan pada arah korelasi bersifat negatif, artinya semakin tinggi kadar hsCRP maka nilai MoCA-Ina akan semakin rendah.

Pada hasil bivariat usia terhadap nilai MoCA-Ina didapatkan nilai korelasi -0,348 ($p = 0,06$) menunjukkan hasil yang tidak bermakna, korelasi antara angka leukosit dan MoCA-Ina -0,002 ($p = 0,991$) menunjukkan tidak terdapat korelasi di antara keduanya, kadar HbA1c memiliki korelasi -0,032 ($p = 0,868$) terhadap nilai MoCA-Ina. Hasil korelasi variabel lainnya seperti masing-masing profil lipid seperti kolesterol total 0,175 ($p = 0,355$), HDL 0,114 ($p = 0,549$), LDL 0,186

Tabel 1. Karakteristik dasar penelitian

Variabel	Rerata±s.d.	n (%)	Median (minimal-maksimal)
Usia (tahun)	61,93±11,196		
Jenis kelamin			
Laki-laki		15 (50)	
Perempuan		15 (50)	
Tingkat pendidikan			
≤12 tahun		21 (70)	
>12 tahun		9 (30)	
Faktor risiko			
Hipertensi		23 (76,7)	
Diabetes		12 (40)	
Dislipidemia		8 (26,7)	
AL (x 10 ³ sel/μL)			8,09 (6,06-13,58)
HbA1c (%)			6,1 (3-11,5)
Profil lipid			
Kolesterol total			195,5 (92-375)
LDL			125 (50-349)
Trigliserida			90,5 (59-327)
HDL			41 (27-98)
Kadar hsCRP (mg/l)	3,35±2,23		
Nilai MoCA-Ina	22,07±4,076		

Keterangan: AL: angka leukosit, HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: *high density lipoprotein*, hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, LDL: *low density lipoprotein*, MoCA-Ina: *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia

($p = 0,324$), dan trigliserida 0,191 ($p = 0,312$) tidak menunjukkan korelasi secara bermakna terhadap nilai MoCA-Ina (tabel 2).

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat berdasarkan hasil analisis bivariat pada variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Hasil analisis multivariat menggunakan regresi linear terhadap variabel numerik.

Tabel 2. Analisis bivariat terhadap nilai MoCA-Ina

Variabel bebas	Nilai MoCA-Ina	
	r	p
Umur	-0,348	0,06
Angka leukosit	-0,002	0,991
HbA1c	-0,032	0,868
Kolesterol total	0,175	0,355
HDL	0,114	0,549
LDL	0,186	0,324
Trigliserida	0,191	0,312
hsCRP*	-0,538	0,002

Keterangan: HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: *high density lipoprotein*, hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, LDL: *low density lipoprotein*, *bermakna $p < 0,05$

Pada analisis multivariat, korelasi umur dan kadar hsCRP terhadap nilai MoCA-Ina yang didapatkan hasil bermakna hanya pada kadar hsCRP ($\beta = -0,5$, p

=0,003) Hal ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP secara independen berkorelasi dengan nilai MoCA-Ina yang menggambarkan gangguan kognitif pasien stroke iskemia akut.

Tabel 3. Analisis multivariat terhadap nilai MoCA-Ina

Variabel	B	p
Umur	-0,281	0,08
Kadar hsCRP	-0,5	0,003*

Keterangan: hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, *bermakna $p < 0,05$

DISKUSI

Analisis korelasi bivariat antara masing-masing variabel dan nilai MoCA-Ina, kadar hsCRP menunjukkan hasil yang bermakna dengan koefisien (r) sebesar -0,538 ($p = 0,002$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Noble *et al.*¹⁰ yang melaporkan kadar hsCRP selain digunakan sebagai penanda penyakit kardiovaskular juga dapat digunakan sebagai penanda gangguan kognitif yang menjadi dasar untuk dilakukan penanganan. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar hsCRP terutama berhubungan dengan gangguan fungsi memori dan visuospasial pada usia lanjut.

Berbeda pada hasil yang didapatkan pada studi Framingham oleh Tan *et al.*¹¹ bahwa dari penanda inflamasi yang berhubungan terhadap risiko gangguan kognitif terutama pasien Alzheimer hanya interleukin 1, sedangkan kadar CRP menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Pada penelitian lainnya Yaffe *et al.*¹² dilaporkan penanda inflamasi interleukin 6 dan CRP memiliki korelasi terhadap gangguan kognitif terutama pada usia lanjut. Penelitian ini juga mendukung Engelhart *et al.*¹³ bahwa terjadi peningkatan protein inflamasi sebelum awitan demensia Alzheimer dan demensia vaskular.

Kemungkinan penyebab peningkatan kadar hsCRP terhadap gangguan kognitif dapat dijelaskan melalui penelitian Wersching *et al.*¹⁴ yang telah memeriksa 447 individu yang tinggal di masyarakat dan tidak menderita stroke melalui *systematic evaluation and alteration of risk factors for cognitive health* (SEARCH) menemukan bahwa serum CRP terkait dengan integritas mikrostruktur serebral dan fungsi kognitif. Pada penelitian Komulainen *et al.*¹⁵ dilakukan observasi pasien selama 12 tahun secara prospektif dan didapatkan bahwa kadar hsCRP yang tinggi sebagai prediktor terhadap penurunan fungsi memori pada wanita usia lanjut. Hasil lain dari penelitian Alexandranova dan Danovska¹⁶ melaporkan bahwa kadar hsCRP saat masuk berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif 1 tahun pasca stroke.

Penelitian lain Schmidt *et al.*¹⁷ yang mengukur kadar hsCRP kemudian diikuti selama 25 tahun

terhadap kejadian demensia, ditemukan bahwa peningkatan kadar hsCRP $> 0,34$ mg/L meningkatkan risiko baik demensia Alzheimer ataupun demensia vaskular. Penjelasan yang dikemukakan tentang hubungan antara hsCRP dan *Alzheimer's disease* (AD) atau *vascular dementia* (VaD) adalah melalui aktivasi proses inflamasi kronis yang diketahui berkontribusi pada penyakit degeneratif dan vaskular. *C-reactive protein* adalah reaktan fase akut, bertindak sebagai opsonin dan mengaktifkan sistem komplemen yang menyebabkan lisis, fagositosis patogen dan debris sel. Proses ini yang melindungi selama fase akut, tetapi dapat menjadi pro-inflamasi jika peradangan terus berlanjut. Aktivasi kronis dari sistem komplemen telah ditunjukkan dalam penelitian eksperimental tidak hanya untuk menghancurkan neuron yang rusak, namun juga menyebabkan lisis sel normal yang ada di dekatnya.

Pada hasil bivariat usia terhadap nilai MoCA-Ina didapatkan nilai korelasi $r = -0,348$ ($p = 0,06$) menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Penelitian Gorelick *et al.*¹⁸ menunjukkan bahwa prevalensi penurunan fungsi kognitif pasca stroke akan meningkat seiring bertambahnya usia setelah berusia 65 tahun, sedangkan pada penelitian ini rerata usia 61 tahun sehingga belum menunjukkan hasil yang bermakna. Pada proses penuaan terdapat interaksi yang dinamis antara faktor-faktor yang menyebabkan neurodegenerasi dan gangguan kognitif serta faktor-faktor yang menyebabkan neuroplastisitas dan fungsi kognitif yang lebih baik. Sebuah telaah artikel karya Murman¹⁹ tentang *the impact of age on cognition*, menyatakan terdapat perubahan struktural dan fungsi di otak yang berkorelasi dengan perubahan kognitif terkait usia, termasuk perubahan struktur neuronal tanpa kematian neuronal, hilangnya sinaps, dan disfungsi jaringan neuron. Penyakit yang diderita seperti hipertensi, diabetes, dan stroke terkait usia juga mempercepat laju disfungsi neuron, kehilangan neuron, dan penurunan kognitif. Terdapat bukti lain bahwa gaya hidup sehat dapat mencegah tingkat penurunan kognitif yang terlihat dengan penuaan dan membantu menunda timbulnya gejala kognitif akibat penyakit terkait usia. Faktor gaya hidup sehat ini meliputi aktivitas fisik, stimulasi mental, menghindari paparan neurotoksin yang berlebihan (misalnya alkohol), mengobati depresi dan mengelola stres, serta mengendalikan kondisi medis umum seperti hipertensi dan diabetes.

SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah terdapat korelasi antara kadar hsCRP dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut. Makin tinggi kadar hsCRP, makin rendah nilai MoCA-

Ina pasien stroke iskemia akut. Pada pasien stroke iskemia akut, pengecekan kadar hsCRP dapat digunakan sebagai pemeriksaan laboratorium rutin yang dapat menilai kemungkinan terjadinya gangguan kognitif di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454.
2. Yudianto F, Machfoed M, Darwin A, Ong A, Karyana M, Siswanto. Indonesia Stroke Registry. *Neurology*. 2014;82(10 Supplement):S12.003.
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980;58(1):113-130.
4. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002;33(11):2718-2721.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
6. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Journal of Cerebral Circulation*. 2000;31(10):2325-2329.
7. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, *et al*. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS medicine*. 2009;6(9):e1000145.
8. Lesniak M, Bak T, Czepiel W, Seniow J, Członkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;26(4):356-363.
9. An XL, Li CL. Analysis of risk factors for vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2015;71(2):673-677.
10. Noble JM, Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 2010;67(1):87-92.
11. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, *et al*. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-1908.
12. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, *et al*. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-2242.
13. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, *et al*. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Archives of Neurology*. 2004;61(5):668-672.
14. Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M, *et al*. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010;74(13):1022-1029.
15. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, *et al*. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age and Ageing*. 2007;36(4):443-448.
16. Alexandrova ML, Danovska MP. Cognitive impairment one year after ischemic stroke: predictors and dynamics of significant determinants. *Turkish journal of Medical Sciences*. 2016;46(5):1366-1373.
17. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu Asia Aging Study. *Annals of Neurology*. 2002;52(2):168-174.
18. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, *et al*. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713.
19. Murman DL. The impact of age on cognition. In: *Seminars in hearing*. Thieme Medical Publishers; 2015.

Perbandingan kualitas hidup pasien Parkinson subtype *tremor dominant* dan *postural instability gait disorder*

Comparison of quality of life in Parkinson's disease patient with subtypes of tremor dominant and postural instability gait disorder

Marissa Ayu Anindyta*, Sri Sutarni**, Subagya**

*KSM Saraf, RSUD Kota Banjar, Jawa Barat

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
parkinson,
tremor dominant,
postural instability gait
disorder,
quality of life.

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease with varied motoric and non-motoric symptoms. The prevalence and incidence of Parkinson's disease increase with age. Common subtypes of Parkinson's disease (PD) are tremor dominant subtypes and postural instability gait disorders subtypes. Both of these subtypes differ in clinical, imaging, genetic, and pathological features. This study aims to determine the quality of life (QoL) of PD patients with subtypes of tremor dominant (TD) and postural instability gait disorder (PIGD).

This was a cross-sectional study. We compared the QoL of 22 patients with tremor dominant and 22 with postural instability gait disorder in Dr. Sardjito hospital Yogyakarta, Dr. Soeradji Tirtonegoro hospital Klaten, and Tjitrowardojo hospital Purworejo. The QoL was assessed with the PDQ-39 questionnaire.

The results showed mean difference in PDQ-39 score in both subtypes of PD in which the QoL in TD was better than in PIGD ($p < 0.05$). The significant differences were mainly in the mobility aspect ($p < 0.01$) and the activities of daily living ($p < 0.01$) in which the mean of PDQ-39 score was higher in the PIGD subtype compared with the TD subtype. Based on the results of multivariate analysis, only Parkinson's subtypes ($p < 0.05$) that significantly influence the QoL.

The QoL in TD subtype was significantly better than PIGD subtype. This has implications for the Parkinson's subtype management strategy. PIGD subtype Parkinson's disease which associated with lower QoL and faster disease progression needed comprehensive education about the prognosis and evaluation of motor and nonmotor symptoms.

ABSTRAK

Kata Kunci:
parkinson,
tremor dominant,
postural instability gait
disorder,
kualitas hidup.

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif progresif dengan gejala motorik dan nonmotorik yang bervariasi. Prevalensi dan insidensi penyakit Parkinson semakin meningkat seiring bertambahnya umur. Subtipe penyakit Parkinson yakni subtipe yang memiliki klinis tremor lebih dominan (tremor dominant) dan klinis instabilitas postural atau gait yang dominan (postural instability gait disorder). Kedua subtipe Parkinson tersebut memiliki perbedaan dalam hal klinis, imaging, genetik, dan tanda patologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kualitas hidup pasien Parkinson subtype tremor dominant (TD) dan postural instability gait disorder (PIGD).

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Pada penelitian ini, dilakukan perbandingan kualitas hidup antara 22 pasien Parkinson subtype TD dan 22 subtype PIGD di poliklinik saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, dan RSUD Tjitrowardojo Purworejo. Pemeriksaan kualitas hidup dinilai dengan kuesioner PDQ-39.

Hasil menunjukkan terdapatnya perbedaan rerata skor PDQ-39 pada kedua subtipe parkinson. Kualitas hidup subtipe TD lebih baik dibandingkan PIGD ($p < 0,05$). Perbedaan bermakna terutama pada aspek mobilitas ($p < 0,01$) dan activity daily living ($p < 0,01$) dengan rerata skor PDQ-39 aspek tersebut lebih tinggi pada subtipe PIGD dibandingkan TD. Berdasarkan hasil analisis multivariat hanya faktor subtipe Parkinson ($p < 0,05$) yang berpengaruh signifikan terhadap kualitas hidup.

Kualitas hidup subtipe TD lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan subtipe PIGD. Hal ini berimplikasi pada strategi manajemen subtipe Parkinson. Penyakit Parkinson subtype PIGD berhubungan dengan kualitas hidup yang lebih rendah dan progresivitas penyakit yang lebih cepat sehingga diperlukan edukasi mengenai prognosis serta evaluasi gejala motorik dan nonmotorik yang komprehensif.

Correspondence:
marissa.anindyta@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang progresif dengan gejala motorik dan nonmotorik yang bervariasi.¹ Prevalensi dan insidensi penyakit Parkinson semakin meningkat seiring bertambahnya umur. Pada kelompok umur 70 tahun prevalensinya meningkat dengan angka kejadian 55 kasus per 100.000 populasi per tahun. Prevalensi ini dapat meningkat hingga mencapai 4-5% pada umur 85 tahun atau lebih. Penyakit Parkinson lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 3:2. Di Indonesia, prevalensi penyakit Parkinson diperkirakan sekitar 876.665 orang dari total jumlah penduduk saat itu sebesar 238.452.952.²

Patofisiologi terjadinya penyakit Parkinson yang sudah diketahui antara lain adalah adanya stres oksidatif, disfungsi mitokondria, eksitotoksitas, inflamasi dan kelemahan pada sistem *ubiquitin proteasome*.³ Stres oksidatif yang terjadi di otak memiliki peranan penting terutama pada awal awitan penyakit Parkinson dan dapat menyebabkan peningkatan kerusakan oksidatif di substansi *nigra*.⁴

Pada penelitian kohort ditemukan terdapat dua subtype penyakit Parkinson yakni subtype yang memiliki klinis tremor lebih dominan (*tremor dominant*) dan klinis instabilitas postural atau *gait* yang dominan (*postural instability gait disorder*).⁵ Kedua subtype Parkinson tersebut memiliki perbedaan dalam hal klinis, pencitraan, genetik, dan tanda patologis.⁶ Parkinson dengan subtype *tremor dominant* (TD) menunjukkan progresivitas yang lebih lambat dan memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtype *postural instability gait disorder* (PIGD).¹ Kualitas hidup pada subtype PIGD dilaporkan lebih rendah dibandingkan dengan subtype TD.⁷

Berbagai penelitian tentang kualitas hidup pasien Parkinson terutama pada subtype Parkinson belum banyak dilakukan, sedangkan di Indonesia belum pernah dilakukan penelitian mengenai kualitas hidup pada subtype Parkinson yang berbeda. Perbedaan tempat dan populasi dapat menimbulkan perbedaan hasil karena faktor ras dan lingkungan terbukti merupakan variabel perancu yang dapat sangat berpengaruh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kualitas hidup pasien Parkinson subtype TD dan PIGD.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan rancangan penelitian *cross-sectional*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2017 sampai dengan Agustus 2017. Pada penelitian ini, dilakukan perbandingan antara variabel bebas yaitu Parkinson subtype TD dan PIGD dengan variabel

tergantung yaitu kualitas hidup pasien Parkinson yang dinilai dengan kuesioner *Parkinson's Disease Questionnaire -39* (PDQ-39). Kuesioner PDQ-39 meliputi 8 dimensi, yaitu mobilitas, aktivitas hidup sehari-hari, kesehatan emosional, stigma, dukungan sosial, kognisi, komunikasi, dan ketidaknyamanan tubuh. Penentuan subtype Parkinson menggunakan rerata dari skor *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) untuk tremor (8 variabel) dan *postural instability gait* (5 variabel). Pemeriksaan, gangguan kognitif, gejala non motorik, dan kualitas hidup dilakukan oleh residen neurologi FK-KMK UGM. Pasien termasuk subtype TD jika rasio rerata skor UPDRS tremor terhadap rerata skor UPDRS PIGD $\geq 1,50$, dan subtype PIGD jika rasio $\leq 1,00$.⁸

Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh pasien penyakit Parkinson yang berobat di Instalasi Rawat Jalan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, dan RSUD Tjitrowardojo Purworejo. Sampel dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah: 1) pasien penyakit Parkinson laki-laki dan perempuan yang memenuhi kriteria diagnosis berdasarkan UK *Parkinson's Disease Society Brain Bank* yang termasuk subtype TD atau PIGD, 2) umur lebih dari 40 tahun, dan 3) bersedia ikut dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tidak komunikatif dalam pemeriksaan (didapatkan adanya afasia, tuna rungu, tuna wicara, demensia, retardasi mental yang ditentukan oleh pemeriksa), dan pasien Parkinson stadium lanjut (stadium V) berdasarkan derajat keparahan *Hoehn & Yahr*.⁹ Besar sampel masing-masing kelompok adalah 22 subjek TD dan 22 subjek PIGD.

Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara terkomputerisasi. Uji hipotesis untuk analisis dengan variabel bebas dan variabel tergantung yang berskala nominal dan numerik menggunakan metode uji t-independen dan *one-way ANOVA*. Analisis multivariat dengan regresi linier dilakukan terhadap variabel tergantung yang berskala numerik untuk melihat adanya pengaruh secara simultan dari variabel bebas.

HASIL

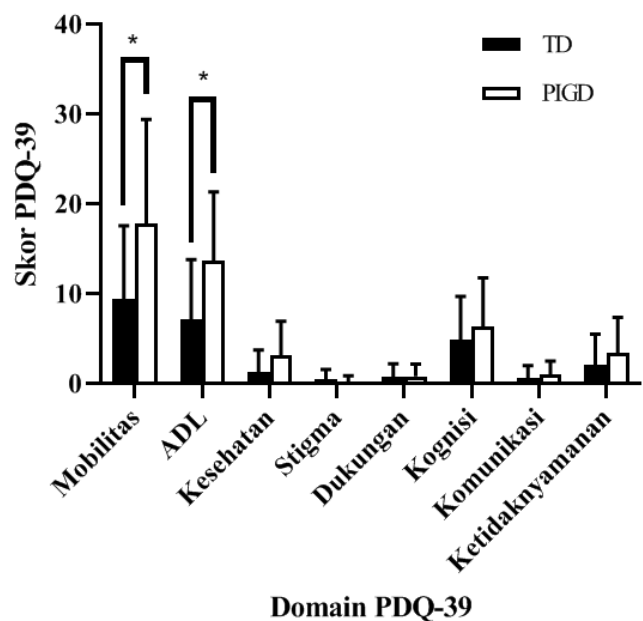
Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 44 orang sebagai sampel penelitian yang terbagi menjadi 22 subtype TD dan 22 subtype PIGD berdasarkan perhitungan, yang terdiri dari 26 (59,1%) subjek laki-laki dan 18 (40,9%) perempuan. Karakteristik dasar dari hasil penelitian tampak bahwa subjek penelitian lebih banyak berumur di atas 60 tahun pada kedua subtype dengan perbandingan status jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan berkisar 3:2. Distribusi pendidikan penderita menunjukkan bahwa sebagian besar adalah lulusan SMA (31,8%) pada PIGD dan perguruan tinggi

(31,8%) pada TD. Pada penelitian ini sebagian besar penderita menggunakan 2 jenis kombinasi obat yakni sebesar 50% pada kedua subtipe. Derajat keparahan penderita paling banyak pada penelitian ini berada pada stadium *Hoehn & Yahr* 2. Sebagian besar penderita Parkinson mengalami gangguan kognitif yang dilihat dari pemeriksaan *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA-Ina), pada TD sebesar 77,3% dan PIGD sebesar 81,8% (tabel 1).

Hasil analisis bivariat variabel umur terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata skor PDQ-39 yang bermakna pada kedua subtipe Parkinson dengan nilai $p = 0,073$. Hasil analisis bivariat variabel jenis kelamin terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak adanya perbedaan kualitas hidup antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kedua subtipe ($p = 0,109$). Hasil analisis bivariat variabel pendidikan terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pendidikan dengan skor PDQ-39 pada kedua subtipe ($p = 0,058$) (tabel 2).

Hasil analisis komparatif menunjukkan adanya perbedaan kualitas hidup pada kedua subtipe Parkinson di mana kualitas hidup subtipe TD lebih baik dibandingkan PIGD. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Skor PDQ-39 dikelompokkan ke dalam aspek fungsi masing-masing, yaitu aspek mobilitas, emosional, dukungan sosial, kognitif, komunikasi, dan ketidaknyamanan tubuh. Dari penelitian didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada aspek mobilitas ($p < 0,01$) dan *activities of daily living* ($p < 0,01$) di mana rerata skor PDQ-39 aspek tersebut lebih tinggi pada subtipe PIGD dibandingkan TD (tabel 2).

Gambar 1. Grafik Perbandingan Skor Domain PDQ-39 Pada Kelompok TD dan PIGD



Keterangan: ADL: *activities of daily living*, PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire-39*, PIGD: *postural instability gait disorder*, TD: *tremor dominant*

Hasil analisis bivariat variabel lama menderita penyakit Parkinson terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson tidak menunjukkan korelasi yang bermakna antara lama menderita penyakit Parkinson dengan skor PDQ-39 ($p = 0,414$). Hasil analisis bivariat variabel jumlah obat terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang diminum dengan skor PDQ-39 ($p = 0,085$). Hasil analisis bivariat variabel menunjukkan

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Subtipe TD (%)	Subtipe PIGD (%)	p-value
Umur	<60 tahun	9 (40,9%)	0,761
	≥60 tahun	13 (59,1%)	
Jenis kelamin	Laki-Laki	13 (59,1%)	0,1
	Perempuan	9 (40,9%)	
Pendidikan	SD	6 (27,3%)	0,414
	SMP	2 (9,1%)	
	SMA	6 (27,3%)	
	Perguruan tinggi	8 (36,4%)	
Derajat keparahan (<i>Hoehn & Yahr</i>)	1	6 (27,3%)	0,693
	2	11 (50,0%)	
	3	5 (22,7%)	
Jumlah obat yang diminum	1	4 (18,2%)	0,753
	2	13 (59,1%)	
	3	5 (22,7%)	
Gangguan kognitif	Ya	17 (77,3%)	0,709
	Tidak	5 (22,7%)	

Keterangan: TD: *tremor dominant*, PIGD: *postural instability gait disorder*, PD: *Parkinson's disease*, SD: sekolah dasar, SMP: sekolah menengah pertama, SMA: sekolah menengah atas

Tabel 2. Analisis uji t independen antara umur dan skor PDQ-39

	TD	PIGD	<i>p-value</i>
	Rerata (s. b.)	Rerata (s. b.)	
Umur [¶]			
<60 tahun	34,89 (±26,90)	54,10 (±19,43)	0,073
≥60 tahun	20,54 (±23,31)	39,75 (±32,32)	
Jenis Kelamin [¶]			
Laki-laki	19,54 (±19,33)	41,85 (±30,13)	0,109
Perempuan	36,3 (±30,46)	52,67 (±23,7)	
Pendidikan [§]			
SD	39,50 (±29,60)	62,00 (±40,78)	0,058
SMP	48,50 (±65,76)	64,80 (±31,43)	
SMA	26,93 (±19,91)	34,75 (±22,56)	
Perguruan tinggi	18,50 (±12,86)	38,33 (±15,96)	
Subtipe [¶]	26,41 (25,267)	46,27 (27,613)	<0,05*
Domain PDQ-39 [¶]			
Mobilitas	9,36 (±8,19)	17,82 (±11,55)	<0,01**
ADL	7,14 (±6,65)	13,64 (±7,69)	<0,01**
Kesehatan emosional	1,23 (±2,487)	3,09 (±3,82)	0,062
Stigma	0,45 (±1,10)	0,23 (±0,62)	0,404
Dukungan sosial	0,68 (±1,49)	0,77 (±1,38)	0,835
Kognisi	4,86 (±4,81)	6,32 (±5,43)	0,352
Komunikasi	0,59 (±1,40)	0,95 (±1,53)	0,415
Ketidaknyamanan tubuh	2,09 (±3,407)	3,41 (±3,94)	0,226
Lama Menderita [¶]			
<5 tahun	24,08 (±20,17)	41,75 (±22,35)	0,414
≥5 tahun	29,78 (±32,31)	58,33 (±38,27)	
Jumlah Obat [§]			
1	14,25 (±12,08)	53,00 (±29,46)	0,085
2	34,62 (±29,73)	52,55 (±26,09)	
3	26,41 (±7,33)	24,40 (±27,61)	
Derajat keparahan [§]			
Hoehn & Yahr 1	13,67 (±10,99)	67,25 (±21,56)	0,622
Hoehn & Yahr 2	32,91 (±28,79)	47,45 (±30,33)	
Hoehn & Yahr 3	27,40 (±27,72)	32,43 (±19,59)	
Gejala nonmotorik [¶]			
Gangguan tidur	25,70 (±25,52)	47,81 (±27,31)	0,556
Neuropsikiatrik	25,05 (±25,05)	44,33 (±26,22)	0,115
Gastrointestinal	26,41 (±25,27)	42,35 (±25,77)	0,059
Otonom	27,95 (±25,97)	49,89 (±27,33)	0,238
Sensorik	24,35 (±22,25)	44,65 (±25,86)	0,428
Gejala lain	25,70 (±25,52)	43,55 (±27,11)	0,203
Gangguan Kognitif [¶]			
Ya	26,65 (±25,6)	54,75 (±28,82)	0,794
Tidak	25,6 (±26,88)	44,39 (±22,8)	

Keterangan: TD: Tremor Dominant, PIGD: Postural Instability Gait Disorder, s.b.: simpangan baku, SD: sekolah dasar, SMP: sekolah menengah pertama, SMA: sekolah menengah atas, PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39, ADL: activities of daily living, [¶]uji t-independen, [§]uji one-way ANOVA, *bermakna pada $p < 0,05$, **bermakna pada $p < 0,01$.

tidak terdapat hubungan antara *severity* penyakit menurut stadium *Hoehn & Yahr* dengan skor PDQ-39 ($p = 0,622$). Hasil analisis bivariat variabel gejala nonmotorik terhadap

kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak terdapat hubungan antara gejala nonmotorik dan kualitas hidup. Hasil analisis bivariat variabel fungsi kognitif terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata skor PDQ-39 antara subjek yang mengalami gangguan kognitif maupun tidak ($p = 0,794$) (tabel 2).

Analisis multivariat dilakukan pada variabel-variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$, yaitu subtype, umur, pendidikan, jumlah obat yang diminum, dan gejala motorik lain. Berdasarkan hasil analisis multivariat, faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas hidup adalah subtype Parkinson ($p < 0,05$) (tabel 3).

Tabel 3. Analisis regresi linear

	Koefisien regresi	<i>p-value</i>	95% Confidence Interval	
			Batas bawah	Batas atas
Subtipe parkinson	19,036	<0,05*	3,214	34,859
Umur	-11,696	0,153	-27,938	4,547
Pendidikan	-6,315	0,132	-14,617	1,988
Jumlah obat	-5,816	0,356	-18,436	6,804
Gejala neuropsikiatrik	-6,402	0,697	-39,512	26,709
Gejala gastrointestinal	20,450	0,406	-28,920	69,819
Gejala otonom	-10,252	0,393	-34,340	13,836
Gejala lain-lain	2,164	0,893	-30,110	34,438

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

DISKUSI

Hasil analisis bivariat variabel subtype Parkinson terhadap kualitas hidup menunjukkan terdapatnya perbedaan yang bermakna. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa subtype TD memiliki kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan dengan subtype PIGD.¹⁰ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa subtype TD memiliki progresivitas yang lebih lambat dan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtype PIGD.¹¹ Bradikinesia, *postural instability*, dan gangguan *gait* lebih sering ditemukan pada pasien Parkinson dengan progresivitas penyakit yang lebih cepat.⁸

Berdasarkan hasil analisis multivariat, faktor yang berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas hidup adalah subtype Parkinson. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di mana salah satu prediktor kualitas hidup yang signifikan setelah dilakukan analisis multivariat salah satunya adalah *motor phenotype* atau subtype Parkinson.¹²

Progresivitas penyakit yang lebih cepat pada subtype PIGD dapat disebabkan adanya kerusakan neural yang lebih berat.¹³ Subtipe PIGD mengalami kehilangan

dopamin yang lebih luas pada striatum dibandingkan pada sub tipe TD.¹⁴ Penelitian lain menyebutkan sub tipe TD memiliki gambaran klinis yang lebih ringan dengan progresivitas gejala motorik dan gangguan kognitif lebih lambat, risiko terjadinya demensia dan psikopatologi yang lebih rendah. Manifestasi klinis yang lebih berat pada sub tipe PIGD berhubungan dengan penumpukan neuropatologi *Lewy body* yang lebih banyak pada pemeriksaan *post mortem*¹⁵ dan adanya gambaran atrofi *grey matter* daerah kortikal dan struktur limbik yang lebih berat pada pemeriksaan *neuroimaging*.¹⁶

Kualitas hidup yang lebih buruk pada sub tipe PIGD juga berhubungan dengan tingkat keparahan disabilitas yang lebih berat. Sub tipe PIGD menjadi prediktor mayor terhadap progresivitas disabilitas yang lebih cepat pada penyakit Parkinson.¹¹

Pada pengukuran kualitas hidup pasien Parkinson dengan menggunakan skala SF36, grup PIGD memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan sub tipe yang lain. Perbedaan kualitas hidup pada sub tipe PIGD dan TD terutama pada domain peranan fisik di mana pada PIGD terdapat keterbatasan fungsional akibat gangguan aksial. Hasil tersebut menggambarkan adanya gangguan aktivitas sehari-hari dan mobilitas akibat disabilitas yang lebih berat pada sub tipe PIGD. Disabilitas yang lebih berat pada sub tipe PIGD dihubungkan dengan adanya gangguan aksial.¹⁷

Hasil penelitian ini berimplikasi pada strategi manajemen yang berbeda pada setiap sub tipe Parkinson. Penyakit Parkinson secara perlahan mempengaruhi aktivitas hidup sehari-hari dan berakibat penurunan kualitas hidup. Edukasi mengenai prognosis penyakit Parkinson pada sub tipe yang berbeda penting untuk dilakukan di mana sub tipe PIGD berhubungan dengan kualitas hidup yang lebih rendah dan progresivitas penyakit yang lebih cepat sehingga diperlukan evaluasi gejala motorik dan nonmotorik yang komprehensif.

Keterbatasan penelitian ini adalah desain studi yang menggunakan potong lintang. Data-data prediktor diambil bersamaan dengan variabel dependen (QoL) sehingga hubungan kausalitas sulit ditentukan.

SIMPULAN

Kualitas hidup sub tipe *tremor dominant* (TD) secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan sub tipe *postural instability gait disorder* (PIGD). Perbedaan kualitas hidup pada kedua sub tipe ini terutama pada domain peranan fisik di mana pada PIGD terdapat keterbatasan fungsional akibat gangguan aksial. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang mencakup tidak hanya dimensi fisik, tetapi juga dimensi sosial, psikologis, dan lingkungan pada kualitas hidup.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology*. 2014;71(4):499–504.
2. Noviani E, Gunarto U, Setyono J. Hubungan antara merokok dan PP di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Mandala of Health*. 2010;4(2):81-86.
3. Seidl SE, Potashkin JA. The promise of neuroprotective agents in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*. 2011;68(2):1-19.
4. Prasad NK, Cole WC, Kumar B. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease: review. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(5):413–423.
5. McDermott M, Jankovic MD, Carter RN, Fahn S, Gauthier S, Goetz CG, *et al*. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early untreated Parkinson's disease. *Jama Neurology*. 1995;52(6):565-570.
6. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(4):409-415.
7. Hariz GM, Forsgren L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease and in comparison to healthy controls. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;123(1):20–27.
8. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, *et al*. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group *Neurology*. 1990;40(10):1529–1534.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–442.
10. Carod-Artal JF, Ziolkowski S, Mesquita HM, Martinez-Martin P. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2008;14(2):102–108.
11. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(23):2241-2247.
12. Wu Y, Guo XY, Wei QQ, Ou RW, Song W, Cao B. Non-motor symptoms and quality of life in tremor dominant vs postural instability gait disorder Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015;133(5):330-337.
13. Paulus W, Jellinger KA. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1991;50(6):743-755.
14. Schillaci O, Chiaravalloti A, Pierantozzi M, Di Pietro B, Koch G, Bruni C, *et al*. Different patterns of nigrostriatal degeneration in tremor type versus the akinetic-rigid and mixed types of Parkinson' disease at the early stages: molecular imaging with 1231-FP-CIT SPECT. *International Journal of Molecular Medicine*. 2011;28(5):881-886.
15. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(11):2947-2957.
16. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*. 2013;80(16):1476-1484.
17. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patient with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;69(3):308-312.

Pengaruh gangguan tidur terhadap prestasi akademik pada murid sekolah dasar di Kabupaten Sleman

Effect of sleep disorders on student achievement in elementary schools in Sleman Regency

Murtafiqoh Hasanah*, Cempaka Thursina**, Pernodjo Dahlan**

*Klinik Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
sleep disturbances,
SDSC,
academic performance

Sleep disturbances prevalence on elementary school aged children has increased affecting academic achievement. Research on this topic are still rare in Indonesia. This study aims to know the effect of sleep disorders on mean tes kendali mutu (TKM) category in elementary school students in Sleman.

This study design was cross-sectional. Subject of this study was elementary school student in Sleman that was randomly selected and met the criteria for inclusion or exclusion. Sleep disorder was determined by the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) that had been validated in bahasa Indonesia. The dependent variable was the category of TKM mean value based on class level of research subjects. Bivariate statistical analysis was performed using chi-square test.

The number of research subjects were 105 people aged 7-11 years with 52 (49.5%) had a low mean value of TKM and 53 (50.5%) had a high mean value of TKM. Statistical analysis found no significant difference in the proportion of the average number of sleep disorders in mean value of TKM ($p=0.604$, $RP=1.273$). While a significant difference was found between the proportion of variable levels of intelligence, gender, learning motivation, extracurricular participation, and history of behavioral symptoms with the category of TKM mean value.

Elementary school students in Sleman who had sleep disturbances was found to have lower mean value of the TKM though not statistically significant. Factors which may modify the mean value of TKM was the level of intelligence, learning motivation, and history of behavior problems.

ABSTRAK

Kata kunci:
gangguan tidur,
SDSC,
performa akademik

Prevalensi gangguan kuantitas dan kualitas tidur anak usia sekolah dasar semakin meningkat sehingga mempengaruhi prestasi akademik. Penelitian mengenai hal tersebut masih jarang dilakukan di Indonesia. Nilai tes kendali mutu (TKM) dapat menjadi salah satu tolok ukur capaian prestasi akademik murid SD di Kabupaten Sleman. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gangguan tidur terhadap kategori rerata nilai TKM pada murid SD di Kabupaten Sleman.

Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dengan subjek murid SD Negeri di Kabupaten Sleman yang dipilih secara acak dan memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Gangguan tidur ditentukan Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) yang telah divalidasi ke dalam bahasa Indonesia. Variabel tergantung adalah kategori nilai TKM berdasarkan tingkatan kelas subjek penelitian. Analisis statistik bivariat komparatif dilakukan dengan uji chi-square.

Jumlah subjek penelitian sebanyak 105 orang usia 7–11 tahun dengan 52 orang (49,5%) memiliki rerata nilai TKM rendah dan 53 orang (50,5%) memiliki rerata nilai TKM tinggi. Hasil analisis statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna proporsi gangguan tidur pada rerata nilai TKM rendah dan tinggi ($p=0,604$, $RP=1,273$). Sementara perbedaan proporsi bermakna ditemukan pada variabel tingkat inteligensi, jenis kelamin, motivasi belajar, keikutsertaan ekstrakurikuler, dan adanya riwayat gejala perilaku dengan rerata nilai TKM rendah dan tinggi.

Murid SD di Kabupaten Sleman yang mengalami gangguan tidur lebih banyak memiliki rerata nilai TKM rendah meskipun tidak signifikan. Faktor yang dapat memodifikasi rerata nilai TKM pada murid SD di Kabupaten Sleman adalah tingkat inteligensi, motivasi belajar, keikutsertaan ekstrakurikuler dan riwayat mengalami masalah perilaku.

Correspondence:

Murtafiqoh Hasanah, email: fikarifda_razi@yahoo.com

PENDAHULUAN

Data the National Sleep Foundation (2004) menyebutkan tuntutan akademik dan maraknya penggunaan media hiburan menyebabkan murid SD rentan mengalami durasi tidur lebih pendek daripada yang direkomendasikan untuk usia 6-12 tahun yaitu sekitar 10-11 jam.¹ Prevalensi gangguan tidur pada populasi anak usia sekolah dasar (SD) mencapai 20-40%.² Di samping itu ditemukan pula bahwa kejadian *snoring* yang cukup tinggi dapat mengarah pada *sleep-related breathing disorder* (SBD) yang dapat mempengaruhi *mood*, aktivitas keseharian dan perilaku anak, penurunan kemampuan kognitif hingga performa akademik.³

Deprivasi tidur kronis yang terjadi pada masa tumbuh kembang anak menyebabkan fragmentasi tidur sehingga mengakibatkan gangguan maturasi otak. Korteks prefrontal yang memiliki hubungan sirkuit saraf yang luas dengan berbagai area otak lainnya seperti hipokampus, amigdala, dan sirkuit antero-posterior merupakan area yang paling rentan terkena dampak adanya deprivasi tidur kronis yang mengakibatkan terganggunya fungsi kognitif kompleks seperti atensi, memori kerja (*working memory*), dan fungsi eksekutif. Selain itu, anak yang mengalami durasi tidur lebih pendek berhubungan dengan peningkatan sekresi kortisol pagi dan sore hari yang dapat menghambat neurogenesis pada hipokampus dan perubahan reaktivitas amigdala, hipotalamus, dan area lain yang memiliki reseptor glukokortikoid dengan afinitas tinggi yang berakibat pada masalah perilaku dan emosional.^{3,4}

Fragmentasi tidur, hipoksia intermiten dan aktivasi sistem saraf simpatis merupakan patofisiologi SBD dalam menimbulkan gangguan aktivitas sehari-hari (*daytime symptoms*) melalui disfungsi korteks prefrontal yang menimbulkan gangguan fungsi eksekutif. Gangguan terhadap fungsi kognitif, masalah perilaku dan emosional dapat mempengaruhi prestasi akademik.⁵

Prestasi akademik adalah besarnya penguasaan bahan pelajaran yang telah dicapai siswa melalui tes tertentu yang diwujudkan dalam nilai. Ujian merupakan indikator objektif, terutama ujian yang dilaksanakan pemerintah di tingkat nasional, karena sekolah atau guru tidak dapat memberikan nilai rendah atau tinggi kepada murid berdasarkan alasan pribadi atau alasan lainnya. Prestasi akademik, meliputi skor ujian yang telah distandardisasi seperti penilaian membaca, matematika dan bahasa, penilaian di kelas (nilai rapor), indeks prestasi, serta penilaian formal lain. Oleh karena itu, nilai tes kendali mutu (TKM) dapat menjadi salah satu tolok ukur penilaian prestasi akademik murid SD di Kabupaten Sleman. Prestasi akademik dipengaruhi faktor internal (individu) dan faktor eksternal (lingkungan). Faktor

individu meliputi aspek fisiologis dan psikologis. Aspek fisiologis berupa kesehatan badan yang dipelihara dengan memperhatikan pola makan, pola tidur, dan olahraga serta kesehatan panca indera. Aspek psikologis meliputi inteligensi, bakat, minat, motivasi belajar, dan kognitif. Faktor lingkungan meliputi sekolah, rumah, dan lingkungan tempat tinggal yang berupa kompetensi guru, kurikulum, kondisi lingkungan sekolah, tingkat sosial ekonomi keluarga, tingkat pendidikan orangtua, dan kondisi psikososial di lingkungan rumah.⁶

Gangguan tidur, terutama kekurangan durasi tidur, dapat mengganggu perhatian, kognisi, dan pemrosesan memori yang relevan pada pembelajaran dan performa yang baik di lingkungan akademik. Terdapat bukti kuat yang menghubungkan antara kekurangan tidur terhadap *daytime sleepiness* dan defisit memori belajar.⁷ Selain itu terdapat korelasi antara nilai akademik dan gangguan tidur pada anak usia sekolah dasar.⁸

Penelitian mengenai gangguan tidur pada murid SD yang dihubungkan dengan prestasi akademik di Indonesia termasuk jarang, khususnya di Kabupaten Sleman belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah terdapat hubungan antara gangguan tidur dengan kategori rerata nilai TKM pada murid SD di Kabupaten Sleman.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dengan subjek penelitian murid SD Negeri di Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Subjek dipilih secara acak dengan unit *random* adalah institusi sekolah. Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan proporsi murid dengan prestasi akademik di bawah rata-rata pada kelompok dengan faktor risiko sebesar 47,6%.⁹ Dengan perbedaan hasil yang dianggap bermakna sebesar 20% didapatkan jumlah subjek untuk masing-masing kelompok minimal sebesar 43 subjek atau total sampel sebesar 86 subjek. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi kemudian menjalani prosedur berupa pengisian skala gangguan tidur pada anak (*Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC))^{11,12} dan kuesioner penelitian oleh orang tua subjek, tes inteligensi *Raven's Coloured Progressive Matrices* (R-CPM)⁹, serta pengisian kuesioner motivasi belajar¹³ oleh subjek. Pemeriksaan tes inteligensi dilakukan oleh tim psikologi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah murid SDN di wilayah Kabupaten Sleman, DIY yang berusia 7-11 tahun pada saat dilakukan pemeriksaan inteligensi, memiliki data rerata nilai TKM semester II tahun ajaran 2014/2015, dan orangtua/wali bersedia menandatangani *informed consent*. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah absensi (ketidakhadiran) sekolah

karena alasan sakit >10 hari setiap bulan. Variabel bebas meliputi gangguan tidur, jenis kelamin, status gizi, tingkat inteligensi, durasi penggunaan media elektronik, motivasi belajar, keikutsertaan kegiatan ekstrakurikuler, riwayat mengalami gangguan perilaku, tingkat pendidikan ibu, dan status sosial ekonomi. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah rerata nilai TKM se-Kabupaten Sleman berdasarkan tingkatan kelas subjek penelitian. Nilai TKM merupakan nilai tes standar ujian akhir semester II tahun ajaran 2014/2015 yang diselenggarakan oleh Dinas Pendidikan, Kepemudaan dan Olah Raga Kabupaten Sleman, DIY.

Skala gangguan tidur pada anak yang diisi oleh orangtua dapat mendeteksi jenis dan ada/tidaknya gangguan tidur yang sering dialami oleh anak usia 6-15 tahun selama 6 (enam) bulan terakhir.¹⁰ Peneliti menggunakan *cut-off point* skor total ≥ 51 (skor T >persentil 70) termasuk gangguan tidur, sedangkan skor total <51 termasuk bukan gangguan tidur.⁹ Validasi alat ukur dalam bahasa Indonesia dilakukan dengan nilai diagnostik skala gangguan tidur pada anak terhadap *wrist actigraphy* didapatkan sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 54,5%.¹¹

Analisis data penelitian ini dilakukan dalam dua tahapan yaitu deskriptif dan analitik. Analisis statistik bivariat komparatif menggunakan uji *Chi-square* untuk mendapatkan nilai RP (rasio prevalensi). Analisis bivariat tersebut akan menghasilkan nilai *p*, signifikan

jika $p < 0,05$. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik untuk mendapatkan variabel independen yang berpengaruh terhadap variabel dependen.¹⁴ Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 105 orang murid kelas I-IV SDN di wilayah Kabupaten Sleman (usia 7–11 tahun) dengan 52 orang (49,5%) memiliki rerata nilai TKM rendah dan 53 orang (50,5%) memiliki rerata nilai TKM tinggi. Berdasarkan data karakteristik subjek pada tabel 1, sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki (60%), rerata umur subjek adalah $8,9 \pm 0,7$ tahun serta didapatkan bahwa 24 orang (22,8%) dari seluruh subjek mengalami gangguan tidur, 13 orang (54,2%) di antaranya memiliki prestasi akademik buruk.

Jenis kelamin subjek didapatkan laki-laki lebih banyak sebesar 60 orang (57,1%). Subjek terbanyak memiliki motivasi belajar yang baik berdasarkan nilai median yaitu sebanyak 53 orang (50,5%), nilai inteligensi berdasarkan tes R-CPM *grade* 1-2 (inteligensi di atas rerata dan superior) yang setara dengan standar *intelligence quotient* (IQ) berdasarkan *Weschler*

Tabel 1. Analisis variabel yang diduga berpengaruh terhadap rerata nilai TKM

Variabel bebas	Kategori	Jumlah		Rerata nilai TKM rendah		Rerata nilai TKM tinggi		<i>p</i> (95%CI)
		N	%	n	%	n	%	
Gangguan tidur	Ya (skor SDSC ≥ 51)	24	22,8	13	25	11	20,8	0,604
	Tidak (skor SDSC <51)	81	77,2	39	75	42	79,2	
Jenis kelamin	laki-laki	60	57,1	35	67,3	25	47,2	0,037* (1,04-5,08)
	perempuan	45	43,4	17	32,7	28	52,8	
Status nutrisi	gizi kurang/lebih	27	25,7	9	17,3	18	34	0,103
	gizi cukup	78	74,3	43	82,7	35	66	
Tingkat inteligensi	<i>grade</i> 1	32	30,5	4	7,7	28	52,8	<0,001*
	<i>grade</i> 2	38	36,2	20	38,5	18	34	
	<i>grade</i> 3	28	26,7	21	40,4	7	13,2	
	<i>grade</i> 4	3	2,9	3	5,8	0	0	
	<i>grade</i> 5	4	3,8	4	7,7	0	0	
Motivasi belajar	kurang (<nilai median)	52	49,5	37	71,2	15	28,3	<0,01* (2,83-18,15)
	baik (\geq nilai median)	53	50,5	15	28,8	38	71,7	
Riwayat gejala perilaku	ya	21	20	13	25	8	15,1	0,02* (1,17-17,10)
	tidak	84	80	39	75	45	84,9	
Keikutsertaan ekstrakurikuler	>2	17	16,2	17	32,7	0	0	<0,001* (1,94-3,25)
	≤ 2	88	83,8	35	67,3	53	100	
Durasi penggunaan media elektronik	>2 jam	60	57,1	32	61,5	28	52,8	0,367
	≤ 2 jam	45	42,9	20	38,5	25	47,2	
Pendidikan ibu	SD-SMP	41	39	21	40,4	20	37,7	0,939
	SMA-PT	64	61	31	59,6	33	62,3	
Sosioekonomi	<UMP	68	64,8	36	69,2	32	60,4	0,363
	\geq UMP	37	35,2	16	30,8	21	35,2	

Keterangan: *nilai $p < 0,05$

Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) sebesar ≥ 90 (sama dengan atau di atas rerata) sebanyak 70 orang (66,7%), sedangkan penelitian lain memperoleh karakteristik IQ subjek penelitian berdasarkan WISC-IV pada kisaran 71-140.¹⁵

Subjek yang mengikuti >2 kegiatan ekstrakurikuler sebanyak 17 orang (16,2%) dan durasi penggunaan media hiburan elektronik >2 jam dalam sehari sebanyak 60 orang (57,1%), sedangkan riwayat memiliki gangguan perilaku sebanyak 21 orang (20%). Status sosioekonomi strata menengah ke bawah sebanyak 68 orang (64,8%) dan tingkat pendidikan ibu terbanyak adalah pendidikan SMA dan PT sebanyak 64 orang (61%) merupakan karakteristik dasar subjek pada penelitian ini.

Hasil analisis bivariat pada tabel 1 menunjukkan bahwa subjek penelitian yang memiliki rerata nilai TKM rendah memiliki proporsi gangguan tidur yang lebih besar, tetapi tidak bermakna secara statistik (RP 1,273, 95%CI: 0,510–3,173, $p = 0,604$).

Tabel 2 menampilkan jenis gangguan tidur yang ditemukan pada subjek penelitian. Urutan frekuensi paling banyak hingga terendah adalah *sleep-wake transition disorder* (SWTD) 36%; *sleep hyperhidrosis*

(SHY) 22%; *disorder of arousal* (DA) dan *disorder of excessive daytime sleepiness* (DOES) masing-masing 13%; *disorder of initiating and maintaining sleep* (DIMS) 9%; serta *sleep breathing disorder* (SBD) 7%.

Pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin subjek berpengaruh terhadap rerata nilai TKM rendah, yaitu jenis kelamin laki-laki dengan perhitungan statistik bermakna (RP 2,306, 95%CI: 1,045 – 5,089, $p < 0,05$).

Analisis bivariat terhadap berbagai tingkat inteligensi dengan rerata nilai TKM menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,001$). Tingkat inteligensi R-CPM *grade* 3-5 (\leq rerata anak seusianya) memiliki proporsi rerata nilai TKM rendah yang lebih besar dibandingkan dengan R-CPM *grade* 1 (superior) dengan nilai RP 28 (95%CI: 7,36-106,45). Sementara itu, tingkat inteligensi R-CPM *grade* 2 (di atas rerata anak seusianya) memiliki proporsi rerata nilai TKM rendah lebih besar dibandingkan dengan R-CPM *grade* 1 dengan nilai RP 7,78 (95%CI: 2,5-26,5). Kedua hal tersebut menunjukkan bahwa tingkat inteligensi yang lebih rendah memiliki kemungkinan lebih besar mendapatkan prestasi akademik yang lebih rendah.¹²

Pada penelitian ini didapatkan bahwa motivasi belajar rendah menjadi faktor yang mempengaruhi rerata nilai TKM rendah sebesar 7 kali lipat dan bermakna secara statistik (RP 7,174, 95%CI: 2,834–18,159, $p < 0,001$).

Perbedaan yang bermakna secara statistik juga didapatkan pada uji komparatif keikutsertaan >2 ekstrakurikuler dengan rerata nilai TKM rendah $p < 0,001$ pada uji *Fisher's exact* dengan nilai RP 2,514 (95%CI: 1,944–3,251) bila dibandingkan dengan subjek yang tidak mengikuti ataupun mengikuti kurang dari 2 jenis ekstrakurikuler. Perbedaan bermakna juga diperoleh pada subjek yang menunjukkan gejala yang mengarah kepada gangguan perilaku/psikiatri berupa suka melamun, cemas, hiperaktif dengan rerata nilai TKM rendah dengan nilai RP 4,472 (95%CI: 1,169–17,107,

Tabel 2. Jenis Gangguan Tidur

Jenis Gangguan Tidur	n (%)	Rerata (SD)	95%CI
DIMS (<i>disorder of initiating and maintaining sleep</i>)	7 (9)	11,9 (2,81)	8-21
SBD (<i>sleep breathing disorder</i>)	6 (7)	4,25 (1,34)	2-10
DA (<i>disorder of arousal</i>)	10 (13)	3,64 (1,12)	2-7
SWTD (<i>sleep-wake transition disorder</i>)	28 (36)	11,37 (3,34)	6-19
DOES (<i>disorder of excessive daytime sleepiness</i>)	10 (13)	8,5 (2,45)	5-16
SHY (<i>sleep hyperhidrosis</i>)	17 (22)	4,36 (2,2)	2-10
Total	78 (100)		

Keterangan: SD =standar deviasi

Tabel 3. Analisis multivariat

Prediktor	<i>p-value</i>	<i>Adjusted PR</i>	95% CI	
			<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
Jenis kelamin				
Laki-laki	0,216	2,001	0,666	6,014
perempuan*				
Tingkat intelegensi				
Kurang	0,002**	6,805	2,063	22,443
Baik*				
Motivasi belajar				
Kurang	0,058	3,290	0,959	11,289
Baik*				
Riwayat memiliki gejala perilaku				
Ya	0,079	4,403	0,841	23,055
Tidak*				
Jumlah ekstrakurikuler yang diikuti				
>2	0,998	1860116305.197	0,000	
≤ 2 *				

Keterangan: *Kelompok pembanding (*reference group*), **nilai $p < 0,05$, PR: *prevalence ratio*

$p \leq 0,05$). Hasil analisis multivariat ditunjukkan dalam tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan faktor independen yang berpengaruh terhadap rerata nilai TKM rendah pada murid SD di Kabupaten Sleman adalah tingkat inteligensi subjek dengan *adjusted PR* 6,805 pada 95%CI 2,063–22,443 dan $p=0,002$, sedangkan variabel jenis kelamin, motivasi belajar, riwayat mengalami gejala psikiatri dan jumlah keikutsertaan ekstrakurikuler memiliki nilai $p > 0,05$.

DISKUSI

Karakteristik dasar subjek penelitian ini menunjukkan bahwa rerata usia subjek berada pada masa *late childhood* (7-11 tahun) dan prevalensi gangguan tidur sebesar 22,8% sesuai dengan suatu penelitian epidemiologi yang mendapatkan prevalensi gangguan tidur pada populasi anak usia 7-11 tahun berkisar antara 11–20%.¹⁶ Beberapa penelitian di Indonesia melaporkan gangguan tidur pada siswa SD di Jakarta Pusat sebesar 25,1%,¹⁷ Depok sebesar 44,8%,¹⁸ Malang sebesar 49,6%,¹⁹ dan Manado sebesar 62,7%.²⁰

Jenis gangguan tidur yang paling besar berupa SWTD sebesar 36% diikuti DA sebesar 10% yang keduanya termasuk klasifikasi parasomnia. Penelitian lain menyatakan bahwa prevalensi parasomnia cukup tinggi ditemukan pada usia 9-10 tahun.²³ Penelitian pada murid Sekolah Menengah Pertama (SMP) yang mengalami gangguan tidur, memiliki prestasi akademik di bawah rerata sebesar 47,6%,⁹ sementara penelitian ini yang dilakukan pada murid SD, bila dianalisis dari kelompok yang mengalami gangguan tidur didapatkan 54,2% subjek memiliki rerata nilai TKM rendah. Usia lebih muda rentan terhadap dampak privasi tidur kronis.^{22,23}

Karakteristik tingkat inteligensi di atas rerata dan gizi cukup pada sebagian besar subjek penelitian menggambarkan bahwa kemampuan kognitif dan fisik yang dipunyai cukup memadai. Kemampuan kognitif dan faktor fisik anak merupakan komponen individu yang dapat mempengaruhi pencapaian prestasi akademik di sekolah dasar.¹⁰

Kelompok subjek penelitian yang memiliki durasi penggunaan media elektronik lebih dari 2 jam didapatkan cukup besar (57,1%) di mana dikatakan bahwa peningkatan penggunaan media elektronik >2 jam ini oleh anak dan remaja selama dekade terakhir telah melebihi durasi yang direkomendasikan American Academic Pediatrician (AAP).^{24,25,26}

Hasil analisis bivariat yang dilakukan menunjukkan bahwa proporsi gangguan tidur pada subjek yang memiliki rerata nilai TKM rendah lebih besar daripada kelompok

dengan rerata TKM tinggi, walaupun tidak signifikan secara statistik. Hubungan signifikan didapatkan pada perbedaan proporsi variabel tingkat inteligensi, motivasi belajar, keikutsertaan ekstrakurikuler, dan adanya riwayat gejala perilaku dengan rerata nilai TKM tinggi dan rendah (tabel 1) sehingga dapat dikatakan bahwa hal-hal tersebut merupakan faktor yang dapat memodifikasi efek gangguan tidur terhadap pencapaian rerata nilai TKM pada penelitian ini. Di sisi lain, variabel status gizi, durasi penggunaan media elektronik, tingkat pendidikan ibu, dan tingkat sosial ekonomi tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik sehingga merupakan *confounding factor*.

Jenis gangguan tidur yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian ini secara berurutan adalah SWTD (36%); SHY (22%); DA (13%) dan DOES (13%); DIMS (9%) dan SBD (7%). Dalam klasifikasi *International Classification of Sleep Disorder-2* (ICSD-2), SWTD dan DA tergolong sebagai parasomnia. Parasomnia merupakan aktivasi sistem saraf pusat (SSP) (otonom dan muskuloskeletal) yang dapat terjadi pada fase *non-rapid eye movement* (NREM) maupun *rapid eye movement* (REM). *Sleep-wake transition disorder* dapat dicetuskan oleh privasi tidur kronis dan gangguan tidur intrinsik seperti *sleep related breathing disorder* (SDB), selain oleh faktor fisik dan lingkungan.²⁷ Masalah tidur yang banyak ditemukan pada penderita *habitual snoring* adalah SWTD, SHY, DA, dan DOES. Dengan demikian, SWTD dapat memerantarai *snoring-induced sleep impairment* dan *daytime tiredness/sleepiness*.²⁸

Penelitian ini menggunakan alat ukur skala gangguan tidur pada anak yang merupakan validasi dari SDSC yang disusun pada tahun 1996.¹⁰ Alat ukur ini memiliki konstruk psikometri dengan konsistensi internal baik dan telah diterjemahkan ke dalam berbagai bahasa serta dilakukan validasi terhadap polisomnografi. Terbukti bahwa aspek SBD memiliki korelasi bermakna dengan SDSC sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining SBD pada anak.²⁹ Kekuatan hubungan yang lemah antara gangguan kualitas dan kuantitas tidur dengan masalah inteligensi, perilaku, kognitif dan performa akademik pada anak memunculkan hipotesis yang berbeda.³⁰

Ketidakterkaitan hubungan antara gangguan tidur dan prestasi akademik dalam penelitian ini selaras dengan beberapa penelitian berbasis populasi yang menyatakan bahwa masalah tidur berpengaruh negatif terhadap aktivitas fungsional harian anak, namun bukan menjadi penyebab utama masalah akademik karena beberapa penelitian yang dilakukan lebih banyak bersifat korelasional dan tidak secara konsisten mendukung hipotesis ini. Hipotesis alternatif yang perlu dipertimbangkan antara lain bahwa kemungkinan hubungan tersebut bersifat bidireksional karena

gangguan *mood* dan perilaku juga mempengaruhi masalah tidur pada anak.³¹

Durasi tidur pada anak sehat memiliki variasi inter individu yang sangat besar. Durasi tidur yang singkat sehingga menimbulkan masalah dalam aktivitas sehari-hari (*daytime sleepiness*) merefleksikan adanya insufisiensi kuantitas tidur seseorang. Durasi tidur memiliki hubungan yang tidak konsisten dengan performa akademik karena terdapat perbedaan kebutuhan tidur yang bersifat individual. Mekanisme kompensasi berperan dalam deprivasi tidur dengan efek moderatornya adalah kemampuan kognitif dan status kesehatan secara umum. Studi yang tidak melakukan intervensi terhadap subjek penelitian, akan sulit membedakan apakah anak tersebut mengalami deprivasi tidur kronis ataukah kebutuhan tidurnya secara fisiologis di bawah rata-rata.³²

Sleep disruption menyebabkan fragmentasi tidur yang dapat menjadi penyebab perubahan status *arousal* (*sigma power* EEG pada fase tidur NREM) seseorang yang dapat dinilai dari frekuensi dan amplitudo *sleep spindle*. Aktivitas *sleep spindle* berkaitan dengan kemampuan intelektual pada anak sehat. Terdapat korelasi bermakna antara *sigma power* pada fase tidur NREM dan IQ. Pada orang dewasa *spindle peak frequency* berkorelasi negatif dengan IQ karena rerata frekuensi *spindle* yang lebih rendah menunjukkan *sigma power* yang lebih rendah sehingga proses konsolidasi memori menjadi lebih efisien. Pada anak, pengaruh *sleep spindle* terhadap konsolidasi memori tidak hanya tergantung pada densitas *sleep spindle*, tetapi juga pada besarnya *burst of spindle activity* pasca proses pembelajaran. Oleh karena itu, pengukuran efisiensi belajar terhadap besarnya *sleep spindle* juga perlu diperiksa.³³ Arsitektur tidur anak dipengaruhi oleh SBD secara berbeda-beda sehingga dapat memunculkan *cortical arousals (respiratory event-related arousal)* yang dapat dikenali secara visual. Indikator fragmentasi tidur inilah yang mengakibatkan dampak terhadap neurokognitif dan gangguan perilaku pada SBD.⁵ Hal ini menjadi salah satu faktor yang membedakan efek deprivasi tidur kronis pada anak dengan dewasa.³³

Beberapa penelitian yang juga menemukan hubungan yang tidak bermakna antara gangguan kualitas dan kuantitas tidur dikarenakan jumlah populasi SDB yang sedikit¹⁵ serta adanya kerentanan individual terhadap durasi tidur yang pendek.³⁴

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak mengukur awitan, durasi tidur, dan terjadinya gangguan tidur pada subjek penelitian. Sementara itu, efek deprivasi tidur kronis lebih banyak dialami pada anak yang lebih muda. Rerata nilai TKM seluruh mata pelajaran yang digunakan sebagai indikator performa akademik juga mungkin terlalu luas.

SIMPULAN

Murid SD yang mengalami gangguan tidur lebih banyak didapatkan pada kelompok yang memiliki rerata nilai tes kendali mutu (TKM) rendah di Kabupaten Sleman meskipun tidak signifikan. Faktor yang dapat memodifikasi rerata nilai TKM pada murid SD di Kabupaten Sleman adalah tingkat inteligensi, motivasi belajar, keikutsertaan ekstrakurikuler dan riwayat mengalami masalah perilaku. Parameter prestasi akademik perlu dibuat lebih spesifik untuk mata pelajaran tertentu seperti matematika dan bahasa yang merepresentasikan domain kognitif atensi dan fungsi eksekutif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elmore-Staton L. Sleep and cognitive functioning: The moderating role of vagal indices [disertasi]. Alabama: Auburn University Auburn; 2011.
2. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29:1263-1276.
3. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(5):554-567.
4. Goodyer I, Park R, Netherton C, Herbert J. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *British Journal of Psychiatry*. 2001;179(3):243-249.
5. Urschitz M, Eitner S, Guenther A, Eggebrechts E, Wolffs J, Urschitz-Duprat P. Habitual snoring, intermitten hypoxia and impaired behavior in primary school children. *Pediatrics*. 2004;114(4):1041-1048.
6. Sulistyaningsih W. Full day school dan optimalisasi perkembangan anak. Jakarta: Paradigma Indonesia; 2008.
7. Lepore SJ, Kliwer W. Violence exposure, sleep disturbance, and poor academic performance in middle school. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2013;41(8):1179-1189.
8. Buragadda S, Melam GR, Alhusaini AA, Perumal V, Mavilla V. Effect of sleep problems on academic grade among school children in Saudi Arabia. *SciFed Journal of Insomnia*. 2018;1(1).
9. Fijri A, Sekartini R, Mangunatmadja I. Faktor yang berhubungan dengan prestasi akademik murid sekolah menengah pertama di Jakarta yang mengalami gangguan tidur [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
10. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*. 1996;5(4):251-261.
11. I. Natalita C, Sekartini R, Poesponegoro H. Skala gangguan tidur untuk anak (SDSC) sebagai instrumen skrining gangguan tidur pada anak sekolah lanjutan tingkat pertama. *Sari Pediatry*. 2016;12(6):365-372.
12. Cotton S, Kiely P, Crewther D, Thomson B, Laycock R, Crewther S. A normative and reliability study for the raven's coloured progressive matrices for primary school aged children from Victoria, Australia. *Personality and Individual Differences*. 2005;39(3):647-659.
13. Hidayah ST. Hubungan pola asuh orang tua dengan motivasi belajar siswa kelas V MI Negeri Sindutan Temon Kulon Progo

- [skripsi]. Yogyakarta: Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga; 2012.
14. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: Deskriptif, bivariat, dan multivariat, dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2009.
 15. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN. Nonsignificance of sleep relative to IQ and neuropsychological scores in predicting academic achievement. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2008;29(3):206–212.
 16. Liu X, Ma Y, Wang Y, Jiang Q, Rao X, Lu X, et al. Brief report: An epidemiologic survey of the prevalence of sleep disorders among children 2 to 12 years old in Beijing, China. *Pediatrics*. 2005;115(Supplement 1):266–268.
 17. Harmoniati ED, Sekartini R, Gunardi H. Intervensi sleep hygiene pada anak usia sekolah dengan gangguan tidur: Sebuah penelitian awal. *Sari Pediatri*. 2016;18(2):93-99.
 18. Indahwati N, Sekartini R. Hubungan antara prestasi belajar pada anak dengan gangguan tidur di SDN 03 Pondok Cina Depok. *Sari Pediatri*. 2016;18(3):175-181.
 19. Widodo D, Putri RM. Gangguan tidur berhubungan dengan prestasi belajar pada anak Sekolah Dasar Negeri 01 Sumber Sekar Kecamatan Dau Kabupaten Malang. *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*. 2017;2(2):270-280.
 20. Simarmata IY, Mantik MF, Rampengan NH. Hubungan status gizi dan gangguan tidur pada anak Sekolah Dasar di Kecamatan Tikala Manado. *e-CliniC*. 2017;5(2):294-299.
 21. Agargun MY, Cilli AS, Sener S, Bilici M, Ozer OA, Selvi Y, et al. The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: A Turkish sample. *Sleep*. 2004;27(4):701-705.
 22. Ravid S, Afek I, Suraiya S, Shahar E, Pillar G. Sleep disturbances are associated with reduced school achievements in first-grade pupils. *Developmental Neuropsychology*. 2009;34(5):574-587.
 23. Touchette E, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep*. 2007;30(9):1213-1219.
 24. Gerber L. Sleep deprivation in children: A growing public health concern. *Nursing Management*. 2014;45(8):22-28.
 25. Sharif I, Sargent JD. Association between television, movie, and video game exposure and school performance. *Pediatrics*. 2006. 118(4):e1061-e1070.
 26. Sharif I, Wills TA, Sargent JD. Effect of visual media use on school performance: a prospective study. *Journal of Adolescent Health*. 2010;46(1):52-61.
 27. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687–701.
 28. Eitner S, Urschitz MS, Guenther A, Urschitz–Duprat P, Bohnhorst B, Schlaud M et al. Sleep problems and daytime somnolence in a German population-based sample of snoring school-aged children. *Journal of Sleep Research*. 2007;16(1):96–101.
 29. Ferreira V, Carvalho L, Ruotolo F, Morais F, Prado L, Prado G. Sleep disturbance scale for children: Translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Medicine*. 2009;10(4):457–463.
 30. Astill R, Van Der Heijden K, Van Ijzendoorn M, Van Someren E. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychological Bulletin*. 2012;138(6):1190-1198.
 31. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN. Nonsignificance of sleep relative to IQ and neuropsychological scores in predicting academic achievement. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2008;29(3):206-212.
 32. Gruber R, Laviolette R, Deluca P, Monson E, Cornish K, Carrier J. Short sleep duration is associated with poor performance on IQ measures in healthy school-age children. *Sleep Medicine*. 2010;11(3):289-294.
 33. Chatburn A, Coussens S, Lushington K, Kennedy D, Baumert, Kohler M. Sleep spindle activity and cognitive performance in healthy children. *Sleep*. 2013;6(2):237-244.
 34. Gruber R, Somerville G, Enros P, Paquin S, Kestler, Gillies–Poitras E. Sleep efficiency (but not sleep duration) of healthy school-age children is associated with grades in math and languages. *Sleep Medicine*. 2014;15(12):1517-1525.

Patomekanisme stroke pada infeksi *human immunodeficiency virus*

Pathomechanism of stroke in human immunodeficiency virus infection

Nur Cahyani Setiawati*, Paryono**, Sekar Satiti**

*KSM Saraf, RSUD Sragen, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
atherosclerosis,
HAART,
HIV,
stroke,
vasculopathy

Stroke is one of cerebrovascular disease that may occur with or as a result of infection by human immunodeficiency virus (HIV). Direct mechanisms of HIV-related stroke include chronic inflammation associated with atherosclerosis, hypercoagulable state and vasculopathy, while the indirect mechanisms are HIV-related opportunistic infections, the effect of using highly active antiretroviral therapy (HAART), and cardioembolism.

Stimulation of the inflammatory response is estimated to be the predominant mechanism in the relationship between stroke and infections. Inflammatory cascade causing arteriosclerosis, plaque rupture, and thrombosis could result in ischemic stroke while the injury to vascular endothelial cells predisposes hemorrhagic stroke.

The characteristics of HIV infection such as viral load, duration of the disease, therapy with protease inhibitor (PI) and metabolic syndrome parameters (blood sugar, cholesterol and triglycerides, as well as blood pressure measurements) seem to influence the pathogenesis of vascular changes. Combination therapy of antiretrovirals can directly cause arterial tissue injury in which the metabolic complications such as dyslipidemia and insulin resistance may indirectly cause endothelial dysfunction, thus accelerating the occurrence of arteriosclerosis. Provision of HAART also resulted in increased levels of cytokines such as tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interferon- α that induce apoptosis of subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy in HIV patients.

ABSTRAK

Kata kunci:
aterosklerosis,
HAART,
HIV,
stroke,
vaskulopati

Stroke adalah salah satu penyakit serebrovaskular yang mungkin terjadi bersamaan atau sebagai akibat dari infeksi human immunodeficiency virus (HIV). Mekanisme langsung stroke terkait HIV antara lain peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati, sementara mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV, efek penggunaan highly active antiretroviral therapy (HAART) dan kardioemboli.

Stimulasi respons inflamasi diperkirakan menjadi mekanisme dominan hubungan antara stroke dan infeksi. Kaskade inflamasi menyebabkan aterosklerosis, ruptur plak, dan trombosis yang mengakibatkan stroke iskemia, sedangkan perlukaan pada sel endotel vaskular menjadi predisposisi stroke perdarahan.

Karakteristik infeksi HIV sendiri seperti viral load, durasi penyakit, pemberian terapi dengan protease inhibitor (PI) maupun parameter sindrom metabolik (gula darah, kolesterol dan trigliserida, serta pengukuran tekanan darah) nampaknya mempengaruhi patogenesis dari perubahan vaskular yang terjadi. Kombinasi terapi antiretroviral dapat secara langsung menyebabkan perlukaan jaringan arteri di mana komplikasi metabolik seperti dislipidemia dan resistensi insulin secara tidak langsung menyebabkan disfungsi endotel sehingga mempercepat terjadinya aterosklerosis. Pemberian HAART juga mengakibatkan peningkatan level sitokin seperti tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan interferon- α yang menginduksi apoptosis jaringan adiposa subkutaneus pada lipodistrofi pada pasien HIV.

Correspondence:

nurcahyanisetiawati@gmail.co

PENDAHULUAN

Stroke adalah salah satu penyakit serebrovaskular yang mungkin terjadi bersamaan dengan atau sebagai akibat dari infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).¹ Angka kejadian stroke pada infeksi HIV terus meningkat, di Amerika Serikat, didapatkan peningkatan sebesar 43% selama 9 tahun terakhir.¹ Data di negara-negara maju mengkonfirmasi bahwa infeksi HIV merupakan salah satu faktor risiko stroke, walaupun mekanisme masih belum sepenuhnya jelas.² Sekitar 1-5% dari pasien HIV mengalami stroke, tetapi berdasarkan hasil otopsi ditemukan lesi iskemia serebral pada 4-34% pasien HIV. Risiko tahunan stroke pada pasien dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) sebesar 0,75% dibandingkan 0,025% untuk populasi referensi berusia 35-45 tahun.³ Stroke iskemia lebih sering terjadi daripada perdarahan intraserebral, yaitu 19 dari 28 kasus (68%) dibandingkan 9 dari 28 kasus (32%).⁴

Mekanisme langsung stroke terkait HIV antara lain peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati, sementara mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV, efek penggunaan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) dan kardioemboli.¹ Sumber lain menyebutkan infeksi HIV dapat menyebabkan stroke dipengaruhi adanya infeksi oportunistik seperti tuberkulosis dan meningitis jamur, sedangkan peningkatan risiko stroke kardioembolik dapat dikarenakan keterlibatan jantung langsung dengan infeksi HIV, mungkin dikarenakan gangguan pada pembekuan darah melalui antibodi antifosfolipid atau pengurangan protein S, atau karena arteriopati.⁵

Pengobatan standar HIV dengan HAART mungkin juga berkontribusi terhadap risiko stroke, secara langsung dengan mempercepat aterosklerosis dan secara tidak langsung dengan meningkatkan harapan hidup.⁶ Selain itu, paparan terus-menerus terhadap HIV, meskipun pada titer virus yang lebih rendah, dan inflamasi sistemik kronis tingkat rendah mungkin menambah risiko stroke. *Highly active antiretroviral therapy* dan stroke merupakan area baru yang menarik, mengingat asosiasi tak terduga antara terapi antiretroviral, perubahan metabolik dari profil lipid, dan risiko penyakit kardiovaskular dengan tidak adanya hubungan patogen yang jelas. Fungsi endotel diduga merupakan hubungan yang paling masuk akal antara infeksi, peradangan, dan aterosklerosis; dan hal ini telah diteliti sejak awal epidemi HIV.⁷ Baik infeksi HIV dan HAART, keduanya berpotensi meningkatkan risiko individu untuk mengalami stroke.⁶

Penyakit serebrovaskular pada pasien yang terinfeksi HIV pada umumnya kurang diperhatikan, jarang dilaporkan dan dipelajari.⁸ Sebuah hasil studi berbasis populasi menunjukkan bahwa HIV sangat terkait dengan

stroke baik iskemia maupun perdarahan.² Namun, dua studi kasus-kontrol retrospektif, menunjukkan hubungan antara infeksi HIV dan stroke tidak dapat dibuktikan karena hasilnya secara statistik tidak signifikan.⁴

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari lebih detail tentang patomekanisme stroke terkait infeksi HIV.

Infeksi human immunodeficiency virus

Human immunodeficiency virus (HIV) adalah lentivirus (anggota dari famili retrovirus) yang bereplikasi dengan menginfeksi dan merusak sel limfosit T-CD4, yang merupakan limfosit esensial untuk fungsi normal dari sistem imun tubuh. Peningkatan replikasi virus akan menurunkan hitung sel T-CD4, penekanan imun secara progresif, serta dapat mengakibatkan mudah terserang penyakit dan infeksi oportunistik, seperti pneumonia *pneumocystis* dan ensefalitis toksoplasmosis, kondisi yang jarang terjadi pada orang dengan sistem imun normal. Tahap akhir dari perkembangan infeksi HIV adalah AIDS yang diidentifikasi ketika individu mengalami penurunan hitung sel T-CD4 di bawah 200, atau ketika terjadi komplikasi infeksi.⁹

Dasar utama patogenesis infeksi HIV adalah berkurangnya jenis limfosit T pembantu yang mengekspresikan CD4 (sel T-CD4). Limfosit T-CD4 merupakan pusat dan sel utama yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam menginduksi fungsi-fungsi imunologik. Sistem imunitas seluler dapat menurun atau menghilang karena HIV. Virus ini secara selektif menginfeksi sel yang ikut berperan membentuk zat antibodi pada sistem kekebalan tersebut, yaitu sel limfosit T-CD4.¹⁰

Penemuan HAART pada tahun 1996/1997 memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap infeksi HIV.¹¹ HAART merupakan kombinasi dari beberapa obat antiretroviral yang terdiri dari *protease inhibitor* (PI), *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI) and *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI).¹² Penelitian klinis menunjukkan HAART dalam jangka panjang dapat menurunkan *plasma viral load* (PVL) secara signifikan. Hal ini berhubungan dengan peningkatan progresif dari hitung sel CD4. Respons tersebut ditandai dengan penurunan progresivitas dari infeksi HIV dan penurunan kematian pasien yang terinfeksi HIV.¹¹

Rekomendasi dari European AIDS Clinical Society (EACS) tahun 2014, inisiasi dari *antiretroviral therapy* (ART) pada pasien terinfeksi HIV tanpa paparan ART sebelumnya dinilai berdasarkan progresivitas penyakit dan atau adanya risiko tinggi perkembangan berbagai kondisi penyerta. Terapi ART selalu direkomendasikan pada semua pasien terinfeksi HIV

dengan hitung CD4 <350 sel/μl. Untuk pasien dengan CD4 di atas nilai tersebut keputusan memulai ART harus mempertimbangkan kondisi individu. Regimen kombinasi awal yang direkomendasikan oleh EACS seperti ditampilkan pada tabel 1.¹³

Tidak berbeda dengan rekomendasi EACS, Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) no 87 tahun 2014 juga merekomendasikan pemberian ART jika jumlah CD4 ≤350 sel/mm³ pada pasien terinfeksi HIV.¹⁴ Namun demikian, berdasarkan rekomendasi WHO tahun 2016 semua orang dewasa dengan HIV direkomendasikan untuk dimulai pemberian ART tanpa melihat stadium klinis WHO dan jumlah CD4.¹⁴ Regimen lini pertama yang direkomendasikan berdasarkan Permenkes no 87 tahun 2014 dan *guideline* WHO tahun 2016 ditampilkan pada tabel 2.

Stroke pada infeksi HIV

Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau mengakibatkan kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskular. Definisi ini mencakup stroke akibat infark otak (stroke iskemia), perdarahan intraserebral nontraumatik, perdarahan intraventrikuler, dan beberapa kasus perdarahan subaraknoid.¹⁶

Insidensi stroke per 1000 orang-tahun adalah 2,12, sedangkan pada pasien dengan infeksi HIV adalah 1,98. Namun demikian, infeksi HIV berhubungan dengan peningkatan kejadian stroke pada pasien dengan umur

Tabel 1. Rekomendasi International Antiviral Society-USA.¹³

A	B	Keterangan
NNRTI EFV RPV	NRTI ABC/3TC atau TDF/FTC	ABC/3TC diformulakan bersama TDF/FTC diformulakan bersama EFV/TDF/FTC diformulakan bersama RPV/TDF/FTC diformulakan bersama
PI/r ATV/r DRV/r	ABC/3TC atau TDF/FTC	ATV/r : 300/100 mg qd DRV/r : 800/100 mg qd
INSTI EVG+COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI diformulakan bersama DTG 50 mg qd
DGT	ABC/3TC atau TDC/FTC	TDF/FTC diformulakan bersama ABC/3TC/DTG diformulakan bersama
RAL	ABC/3TC atau TDF/FTC	RAL : 400 mg bd

Keterangan: Obat dari kolom A harus dikombinasikan dengan obat pada kolom B. /r: ritonavir sebagai penguat; 3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; COBI: cobicistat; DRV: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabine; INSTI: *integrase strand transfer inhibitors*; NNRTI: *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; NRTI: *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; PI: *protease inhibitors*; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirine; TDF: tenofovir.

Tabel 2. Perbandingan rekomendasi pemberian ART berdasarkan permenkes dan WHO^{14,15}

	Permenkes no 87 tahun 2014	WHO (2016)
Indikasi Memulai ART (dewasa)	Inisiasi ART pada orang terinfeksi HIV stadium klinis 3 dan 4, dan atau jika jumlah CD4 ≤350 sel/mm ³	Semua orang dewasa dengan HIV tanpa melihat stadium klinis WHO dan pada berapapun jumlah CD4.
Regimen lini pertama (dewasa)	Inisiasi ART tanpa melihat stadium klinis WHO dan berapapun jumlah CD4 <ul style="list-style-type: none"> • Koinfeksi TB^a • Koinfeksi Hepatitis B • Ibu hamil dan menyusui terinfeksi HIV • Orang terinfeksi HIV yang pasangannya HIV negatif (pasangan serodiskordan), untuk mengurangi risikopenularan • LSL, PS, Waria, atau Penasunb • Populasi umum pada daerah dengan epidemi HIV meluas TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT ^c Alternatif: AZT + 3TC + EFV (atau NVP) TDF + 3TC (atau FTC) + NVP	TDF + 3TC (atau FTC) + DTG Alternatif: TDF + 3TC (atau FTC) + EFV 400 mg/hari

Keterangan: 3TC: lamivudin, AZT: zidovudin, DTG: dolutegravir, EFV: efavirenz, FTC: emtricitabine, KDT: kombinasi dosis tetap, NVP: nevirapine, TDF: tenofovir

Tabel 3. Mekanisme stroke pada infeksi HIV.¹

Tipe stroke	Efek langsung dari HIV	Efek tidak langsung pada HIV
Iskemik	<ul style="list-style-type: none"> - Vaskulopati terkait HIV - Percepatan aterosklerosis - Kardiomiopati terkait HIV dengan kardioemboli - Hiperkoagulabilitas terkait HIV - Pembentukan aneurisma terkait HIV 	<ul style="list-style-type: none"> - Infeksi oportunistik - Meningitis tuberkulosa - Vaskulitis terkait <i>Varicella Zoster</i> virus - <i>Meningovascular syphilis</i> → sifilis meningovaskuler - <i>Meningitis cryptococcal</i> → meningitis kriptokokus - Vaskulitis terkait <i>cytomegalovirus</i> - <i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i> terkait infeksi oportunistik - Limfoma terkait HIV - Endokarditis bakterial dengan kardioemboli - Endokarditis <i>marantic</i> dengan kardioemboli - Sindrom antifosfolipid - Terkait obat antiretroviral
Perdarahan	<ul style="list-style-type: none"> - Pembentukan aneurisma terkait HIV - Vaskulopati terkait HIV - Trombositopenia terkait HIV 	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma mikotik sekunder terhadap bakteri - Endokarditis

<45 tahun (*adjusted hazard ratio*: 1,57).¹⁷ Penelitian kasus kontrol di Amerika Serikat tahun 1990 sampai 1994, era sebelum pemberian HAART, pada pasien usia 19-44 tahun yang mengalami stroke dilaporkan bahwa infeksi HIV berhubungan dengan peningkatan risiko stroke dua kali dengan *Odds Ratio* (OR): 2-3 (95%CI: 1,0–5,3). Risiko terjadinya stroke iskemik lebih tinggi dengan OR: 3-4 (95%CI: 1,1–8,9) dibandingkan stroke perdarahan OR: 1-3 (95%CI: 0,3–6,4).⁶ Stroke perdarahan pada HIV sangatlah jarang (1%) dan merupakan salah satu komplikasi akhir dari AIDS dengan tingkat kematian 62,5%.¹⁸ Namun demikian, sebuah studi lain di Inggris melaporkan risiko relatif (RR) untuk stroke iskemik dibandingkan populasi normal adalah 9,1, sedangkan untuk stroke perdarahan adalah 12,7.¹⁹ Dalam era setelah HAART, sebuah studi retrospektif di Denmark melaporkan peningkatan risiko kejadian serebrovaskular pada pasien dengan infeksi HIV dengan rasio tingkat kejadian 1,6, sementara penelitian besar lain di Amerika Serikat tahun 1997-2006 menunjukkan bahwa jumlah pasien dengan infeksi HIV yang masuk rumah sakit dikarenakan stroke meningkat 43%. Apakah peningkatan ini terjadi akibat peningkatan insidensi infeksi HIV, efek HAART terhadap stroke pada pasien HIV, peningkatan insidensi stroke pada individu dengan HIV, ataupun peningkatan *survival* pasien dengan HIV tidak dapat disimpulkan.⁶ Menurut sebuah meta analisis, stroke merupakan komplikasi yang cukup sering terjadi pada pasien HIV muda yang diterapi dengan HAART.²⁰

Stroke dilaporkan terjadi pada usia yang lebih muda pada individu yang terinfeksi HIV dibandingkan populasi umum, kemungkinan dikarenakan usia muda berisiko tinggi terinfeksi HIV dan adanya percepatan aterosklerosis terkait HIV serta mekanisme independen lain dari faktor risiko stroke konvensional. Usia pasien dengan stroke terkait HIV di negara dengan tingkat

ekonomi rendah dilaporkan lebih muda dibandingkan negara dengan tingkat ekonomi tinggi (33,4 tahun vs 48,4 tahun).¹

Infeksi HIV dapat secara langsung dan tidak langsung menyebabkan stroke melalui beberapa mekanisme seperti yang dirangkum dalam tabel 2. Infeksi HIV dapat meningkatkan terjadinya aterosklerosis melalui imunodefisiensi, perkembangan inflamasi kronis, *viral load*, dan disfungsi endotel dan juga secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi faktor risiko metabolik.²¹ Patogenesis aterosklerosis terkait HIV dimulai dari disfungsi endotel.¹ Walaupun HIV kurang *vasculotropic*, virus dapat mempengaruhi homeostasis dan fungsi endotel pada jalur penting yang dapat menginisiasi serta memperluas atherogenesis. Endotel vaskular secara terus menerus terpapar oleh stimulus seperti sel yang terinfeksi HIV, virus yang bersirkulasi bebas dan protein HIV yang dikeluarkan oleh sel inang yang lisis dan sitokin proinflamasi yang diinduksi virus. Semua faktor ini mempunyai potensi untuk mengaktifkan endotel, merusak dan meningkatkan permeabilitasnya, serta memudahkan invasi leukosit ke dinding pembuluh dan menimbulkan inflamasi kronik.²²

Endotel terlibat dalam mekanisme homeostatis dasar seperti pemeliharaan permukaan pembuluh darah nontrombosis, regulasi tonus pembuluh darah, dan imunomodulasi. Ketika endotel mengalami kerusakan, respons inflamasi lokal yang terjadi dapat menyebabkan aksi trombotik oklusif dimediasi oleh perekutan leukosit, adhesi dan agregasi platelet, aktivasi pembekuan darah, dan kekacauan fibrinolisis. Kondisi yang berbeda seperti dislipidemia berkontribusi pada perubahan fungsi endotel, dan menunjukkan hubungan utama antara infeksi, peradangan, dan aterosklerosis.⁷

Vaskulopati terkait HIV merupakan istilah yang menggambarkan perubahan arteri terkait infeksi HIV. Hal ini termasuk beberapa abnormalitas dari pembuluh darah

serebral intrakranial atau ekstrakranial yang merupakan akibat langsung maupun tidak langsung dari infeksi HIV. Namun demikian, harus disingkirkan vaskulitis yang terkait infeksi oportunistik dan keterlibatan neoplasma pada pembuluh darah.⁶

Vaskulopati aneurisma dapat berhubungan dengan *leukocytoclastic vasculitis* tanpa kejadian aterosklerosis atau infeksi pada aliran darah maupun dinding aneurisma. Vaskulopati ditegakkan dengan konfirmasi histologis adanya sel-sel inflamasi pada dinding pembuluh darah disertai dengan kerusakan dinding pembuluh. Infeksi HIV secara langsung diduga menjadi penyebab vaskulopati dan telah teridentifikasi adanya antigen dan partikel HIV pada jaringan perivaskular di beberapa pasien. Di sisi lain, penurunan imun dan kerusakan tidak langsung yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yang berasal dari sel T merupakan mekanisme lain yang mungkin terjadi.¹ Infeksi virus yang menetap atau toksisitas akibat protein virus dapat menimbulkan kerusakan vaskular. Alternatif mekanisme tidak langsung dari kerusakan dinding vaskular juga diakibatkan oleh reaksi imunitas yang diaktifkan oleh infeksi HIV, di mana sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α berperan sebagai mediator penting dalam kerusakan dinding vascular ini.²³

Human immunodeficiency virus dapat menyebabkan miokarditis yang secara bertahap dapat berkembang menjadi kardiomiopati dilatasi. Pelebaran dari ruangan jantung, terutama atrium kiri berpotensi menimbulkan risiko aliran turbulensi dan pembentukan bekuan darah yang akan mengarah pada kejadian stroke emboli. Kardiomiopati dapat merupakan akibat dari miokarditis viral yang lain, seperti *coxackievirus*, *Epstein-Barr virus* dan sitomegalovirus dan patogen oportunistik yang lain termasuk *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacteria tuberculosis*, dan *Mycobacterium avium complex*.¹

Endokarditis trombotik nonbakterial dapat terjadi sekitar 3-5% dari pasien AIDS dan sering pada valvula sisi kiri. Patogen penyebab yang menyebabkan endokarditis infeksius sama dengan pada populasi umum kecuali prevalensi yang tinggi dari *Staphylococcus aureus* pada HIV akibat jarum suntik dan patogen oportunistik seperti *candida*, *cryptococcus*, dan *aspergillus* yang biasa menginfeksi valvula sisi kanan. Baik endokarditis noninfeksius maupun infeksius memiliki risiko signifikan untuk berkembang menjadi stroke iskemia.¹ Faktor risiko endokarditis termasuk penundaan pemberian antibiotik, infeksi *Staphylococcus aureus*, vegetasi valvular besar, dan kondisi imunosupresi.²⁴

Human immunodeficiency virus dapat menyebabkan kondisi prokoagulasi. Beberapa abnormalitas koagulasi yang sering terlihat pada pasien HIV adalah penurunan

level protein S dan peningkatan *anticardiolipin antibodies* (ACA), dan antikoagulan lupus. Sebagai tambahan, protein C dan defisiensi antitrombin III, peningkatan level *P-selectin* dan hiperhomosisteinemia juga berperan pada diatesis protrombosis.²⁵

Infeksi HIV berhubungan dengan induksi dari ACA, *antiphospholipid antibodies* dan *antiprothrombin antibodies*. Penelitian pada populasi HIV menunjukkan ACA merupakan faktor risiko trombosis dan stroke, dan beraksi dengan merusak aktivitas dari inhibitor jalur *polypeptide tissue factor*. Namun demikian, ACA sering terdeteksi pada pasien HIV tanpa stroke, sehingga mekanisme ini memerlukan penelitian lebih lanjut.³

Beberapa infeksi telah terbukti menyebabkan terjadinya stroke. *Mycobacterium tuberculosis*, *syphilis*, dan virus *varicella zoster* dapat menyebabkan stroke pada pasien tanpa HIV, tetapi penekanan imun yang diakibatkan HIV dapat meningkatkan keparahan dan reaktivasi dari infeksi ini.⁶ Presentasi awal dari infeksi oportunistik ini dapat berupa defisit neurologis fokal yang menyerupai stroke. Oleh sebab itu, penegakan diagnosis secara aktif adanya infeksi oportunistik pada pasien HIV yang diduga stroke sangatlah penting, terutama pasien dengan penekanan imun lanjut.¹

Penyebab langsung dari stroke perdarahan terkait HIV termasuk perdarahan aneurisma dan vaskulopati vaskulitik serta trombositopenia terkait HIV. Aneurisma mikotik akibat endokarditis bakterial dapat menjadi penyebab tidak langsung stroke perdarahan pada individu yang terinfeksi HIV.¹ *Human immunodeficiency virus* dapat secara langsung menginvasi dan merusak endotel serebrovaskular, menyebabkan status inflamasi kronik, serta protein selubung HIV gp120 juga dapat menginduksi ekspresi faktor jaringan, sebuah mediator inflamasi pada sel otot polos yang dapat menyebabkan dilatasi aneurisma dan trombosis.²⁶ Sebagian besar kasus dilatasi aneurisma pada arteri serebral terjadi pada pasien HIV anak dan dewasa muda, berkembang menjadi aneurisma fusiform atau sakular, sering melibatkan pembuluh darah besar seperti sirkulus Willis dan dapat menyebabkan stroke iskemia dan perdarahan. Patologi yang terjadi adalah fibrosis tunika media, kerusakan atau hilangnya tunika muskularis dan lamina elastik internal, serta hiperplasia tunika intima dengan atau tanpa inflamasi. Penelitian lebih lanjut menunjukkan adanya penipisan dari lapisan arterial media, yang diduga merupakan prekursor arteriopati aneurisma.³

Intracranial mycotic aneurysm (ICMA) atau aneurisma mikotik intrakranial merupakan komplikasi dari infeksi endokarditis. Aneurisma mikotik dapat dibagi menjadi 4 tipe: embolik, ekstravaskular, kriptogenik, dan kontaminasi langsung akibat trauma dinding arteri.²⁶

Prevalensi trombositopenia terkait HIV sekitar 1,5%. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah kerusakan cepat trombosit akibat dari kompleks imun yang bersirkulasi dan kurangnya produksi.²⁷ Trombositopenia pada HIV pada umumnya multifaktorial. Hal ini disebabkan oleh infeksi HIV secara langsung pada megakariosit yang menyebabkan apoptosis, dismegakariopoesis, produksi abnormal dan disfungsi dari megakariosit dan trombosit, serta kerusakan perifer trombosit diakibatkan reaktivitas silang dari antibodi HIV.²⁸ *Immune thrombocytopenic purpura* (ITP) sering menjadi penyebab utama trombositopenia pada pasien HIV, dapat dipicu oleh mekanisme imunologis atau infeksi itu sendiri.²⁸

Pengaruh HAART terhadap kejadian stroke pada infeksi HIV

Penggunaan HAART dapat menyebabkan kerusakan baik secara langsung maupun tidak langsung. Kerusakan secara langsung pada jaringan pembuluh mengakibatkan peningkatan penanda disfungsi endotel. Kerusakan secara tidak langsung menyebabkan kerusakan pada modifikasi lipid, tetapi relevansinya terhadap penyakit serebrovaskular masih belum jelas.⁶

Penelitian terbaru dari *data collection on adverse events of anti-HIV drugs* (DAD) mengkonfirmasi bahwa pemberian HAART meningkatkan risiko penyakit kardio dan serebrovaskular. Pada suatu penelitian longitudinal yang melibatkan lebih dari 36.145 orang, didapatkan 41 episode stroke terdiagnosis pada 39 pasien: 38 episode stroke merupakan kejadian pertama, yang terdiri dari 18,4% adalah stroke perdarahan dan 76,3% stroke iskemia. Setelah dilakukan kontrol terhadap variabel risiko vaskular yang lain, tingkat insiden kejadian kardio dan serebrovaskular pertama adalah 5,7 per 1000 orang per tahun dan meningkat secara signifikan dengan paparan yang lebih lama dari HAART.¹² Prevalensi resistensi insulin, intoleransi glukosa, dan diabetes pada pasien HIV meningkat secara signifikan mengikuti pengenalan HAART. Diabetes relatif jarang terjadi, yaitu sekitar 2-5%, sedangkan resistensi insulin lebih sering terjadi dan ditemukan sekitar 50% pasien dengan terapi PI, dibandingkan dengan sekitar 25% pasien dengan terapi nukleosid.²⁹

Penggunaan HAART jangka pendek dapat menurunkan risiko stroke iskemia dan *transient ischemic attack* (TIA), walaupun teori ini hanya berdasarkan data dari satu penelitian retrospektif.⁶ Penurunan replikasi virus dan *viral load* plasma diinduksi HAART dapat meningkatkan fungsi sel T dan menurunkan disfungsi endotel terkait infeksi HIV. Beberapa penulis melaporkan penurunan konsentrasi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1*

(ICAM-1) setelah satu bulan terapi HAART. Hal ini menunjukkan pemulihan aktivasi endotel dimediasi oleh kontrol dari replikasi virus yang didapatkan dari pengobatan antiretroviral yang poten.¹² Akan tetapi, penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan toksisitas terhadap endotel dan peningkatan disfungsi endotel.⁶ *Highly active antiretroviral therapy* juga dapat menginduksi aktivasi sel endotel. Penelitian terbaru menunjukkan kadar *P-selectin*, *tissue plasminogen activator* (tPA), dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mendapat terapi antiretroviral berbasis PI atau NNRTI dibandingkan pasien HIV tanpa terapi. Selain itu, terdapat hubungan positif antara kadar lipid dan biomarker endotel.¹² Individu dengan HIV yang mendapat HAART memiliki harapan hidup lebih lama, tetapi dengan perubahan endotel dan metabolik jangka panjang, serta peningkatan risiko stroke.⁶

Disfungsi endotel, penurunan aliran yang dimediasi dilatasi arteri, dan lesi aterosklerosis prematur dilaporkan pada pasien HIV yang mendapatkan HAART. Data baru menyoroti insiden kejadian kejadian kardiovaskular pada populasi tersebut. Baik infeksi HIV maupun HAART meningkatkan risiko aterosklerosis dan manifestasi klinisnya melalui mekanisme inflamasi yang melibatkan sel endotel, baik secara langsung maupun tidak langsung serta disebabkan oleh perubahan lemak.¹²

Sindrom lipodistrofi merupakan istilah yang sering digunakan untuk menerangkan beberapa gangguan morfologi (kehilangan lemak dan penumpukan lemak) dan/atau metabolik (dislipidemia, resistensi insulin, dan hiperglikemia) yang secara luas dilaporkan pada pasien terinfeksi HIV yang mendapat HAART.¹² Lipodistrofi terkait HIV, merupakan efek samping utama dari HAART, dilaporkan terjadi pada 42% pasien HIV yang diterapi dengan HAART yang mengandung PI.¹³ Walaupun perubahan morfologi dan metabolisme lemak sering terjadi pada pasien dengan terapi PI, abnormalitas ini kadang-kadang juga berhubungan dengan pemberian NRTI dan NNRTI. Masing-masing terapi tersebut memiliki jalur mekanisme yang berbeda dalam mempengaruhi metabolisme lemak.¹²

Protease inhibitor (PI) dapat menyebabkan perubahan ekspresi gen, perubahan diferensiasi, dan penurunan metabolisme lipid. Penelitian juga menunjukkan bahwa PI dapat menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria dan apoptosis, meskipun nelfinavir memiliki efek anti-apoptosis. Apoptosis pada pasien lipodistrofi terkait HIV, tanpa atau dalam pemberian HAART juga mengakibatkan peningkatan level sitokin seperti *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *interferon- α* . Domingo *et al.* menunjukkan bahwa TNF- α mungkin memiliki

peranan pada apoptosis jaringan adiposa subkutaneus pada pasien infeksi HIV dengan terapi HAART.²⁹

Protease inhibitor diduga dapat menstimulasi lipolisis, menghambat diferensiasi adiposa dan lipogenesis dengan intervensi oleh *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ). *Protease inhibitor* menyebabkan penurunan signifikan ekspresi mRNA dari gen yang diregulasi oleh CCAAT/enhancer-binding protein α , seperti *adipokines leptin* dan *adiponectin*, pada jaringan adiposa subkutan. *Protease inhibitor* juga menyebabkan gangguan metabolik tambahan melalui generasi dari *reactive oxygen species*, peningkatan rekrutmen makrofag, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α .²⁹

Pasien dengan regimen yang mengandung PI menunjukkan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan aterosklerosis. Mekanisme PI mempengaruhi perubahan metabolisme lipid tidak sepenuhnya diketahui, tetapi melibatkan sintesis hepatic TG, perubahan *retinoic acid*, dan protein pembawa LDL-C serta perubahan sensitivitas insulin yang dimediasi GLUT-4.³⁰

Toksisitas mitokondria ditemukan pada pasien infeksi HIV dan terutama berhubungan dengan terapi NRTI juga memiliki peranan penting terhadap munculnya dislipidemia yang diinduksi HAART. Analog nukleosid akan menyebabkan pengurangan DNA mitokondria dan disfungsi rantai respirasi dengan menghambat *mitochondrial DNA polimerase*, mengarah kepada beberapa abnormalitas pada tipe sel yang berbeda, termasuk adiposit. Di hepar, peningkatan pengambilan kembali akan meningkatkan sintesis trigliserida dan apolipoprotein B, menurunkan pemecahan apolipoprotein B, dan peningkatan produksi VLDL, serta berkontribusi terhadap terjadinya hipertrigliseridemia. Hal ini disebut sebagai model *systemic steatosis*.¹²

Perubahan metabolisme glukosa sering terjadi pada infeksi HIV yang mendapat terapi agen antiretroviral, serta dapat menyebabkan resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, dan diabetes melitus.¹² Mekanisme patogenesis yang bertanggung jawab terhadap resistensi insulin terkait HAART menyerupai patogenesis diabetes melitus tipe 2, sangat mirip dengan gangguan homeostasis glukosa yang terjadi pada sindrom lipodistrofi. Penurunan ikatan insulin pada reseptornya, perubahan jalur intraseluler, dan penurunan pengambilan kembali glukosa seluler mungkin terlibat. Hal ini mengarah pada penurunan awal terhadap sensitivitas insulin dan status hiperinsulinemia dengan toleransi glukosa normal. Berikutnya, ketidakmampuan sel β pankreas mempertahankan peningkatan sekresi insulin mengakibatkan status hipoinsulinemia dengan hiperglikemia dan hiperlipidemia.¹²

Kemungkinan mekanisme resistensi insulin adalah toksisitas mitokondria dan hambatan pada glukosa transporter GLUT-4.³⁰ *Protease inhibitor* (termasuk indinavir, amprenavir, nelfinavir, dan ritonavir) dapat menginduksi resistensi insulin secara *in vitro* dengan menurunkan transpor glukosa yang dimediasi glukosa transporter GLUT-4, tanpa mempengaruhi sinyal *postreceptor* insulin.¹² Penggunaan NRTI berkontribusi pada resistensi insulin dengan menyebabkan toksisitas mitokondria dalam sel adiposa dengan karakteristik perubahan abnormal proliferasi, morfologi dan kandungan DNA mitokondria. Perubahan ini mengakibatkan efek kerusakan terhadap jaringan sensitif insulin melalui disfungsi fosforilasi oksidatif dan akumulasi lemak berlebihan pada hepar dan otot.¹²

Prevalensi hipertensi pada sebuah penelitian kohort tentang risiko kardiovaskular pada pasien HIV menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pasien dengan HAART dibanding tanpa terapi HAART (25,4% vs 15,1%; RR: 1,91; $p < 0,001$).³¹ Penemuan dari *Multicenter AIDS Cohort Study* menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara durasi terapi HAART dengan tekanan darah. Pemberian HAART jangka panjang (2-5 tahun) secara independen berhubungan dengan berkembangnya hipertensi.³² Adipositas sentral dan obesitas diketahui sebagai faktor utama peningkatan risiko hipertensi. Fungsi abnormal pada ginjal dengan obesitas akan menyebabkan reabsorpsi natrium ginjal berlebihan dan akan meningkatkan tekanan darah dengan peningkatan produksi angiotensin II dan aldosteron oleh aktivasi simpatik dan pelepasan molekul oleh sel lemak yang hipertrofi.³³ Dengan efektifnya terapi HIV pasien akan memiliki harapan hidup yang lebih lama sehingga insiden hipertensi meningkat dengan usia. Komponen elastisitas dan aktivitas vasomotor berubah akibat proses inflamasi endotel, menyebabkan ketidakseimbangan antara molekul vasodilator dan vasokonstriktor. Kerusakan signifikan pada fungsi endotel lebih berat pada pasien dengan *viral load* lebih tinggi dan penggunaan obat intravena.³⁰

Pengobatan HIV lini pertama berdasarkan Permenkes no 87 tahun 2014 adalah 2 NRTI + 1 NNRTI, sedangkan untuk lini kedua 2 NRTI + 1 PI. Di sisi lain, pengobatan lini pertama rekomendasi dari WHO adalah 2 NRTI + 1 integrase inhibitor atau 1 NNRTI, sedangkan untuk lini kedua adalah 2 NRTI + 1 PI.^{14,15} Berdasarkan tabel 4, PI memiliki efek samping serebrovaskular yang lebih besar dibandingkan kedua ART lain. Oleh karena itu, pemberian ART lini kedua baik sesuai Permenkes maupun WHO memiliki risiko serebrovaskular lebih tinggi dibandingkan ART lini pertama.

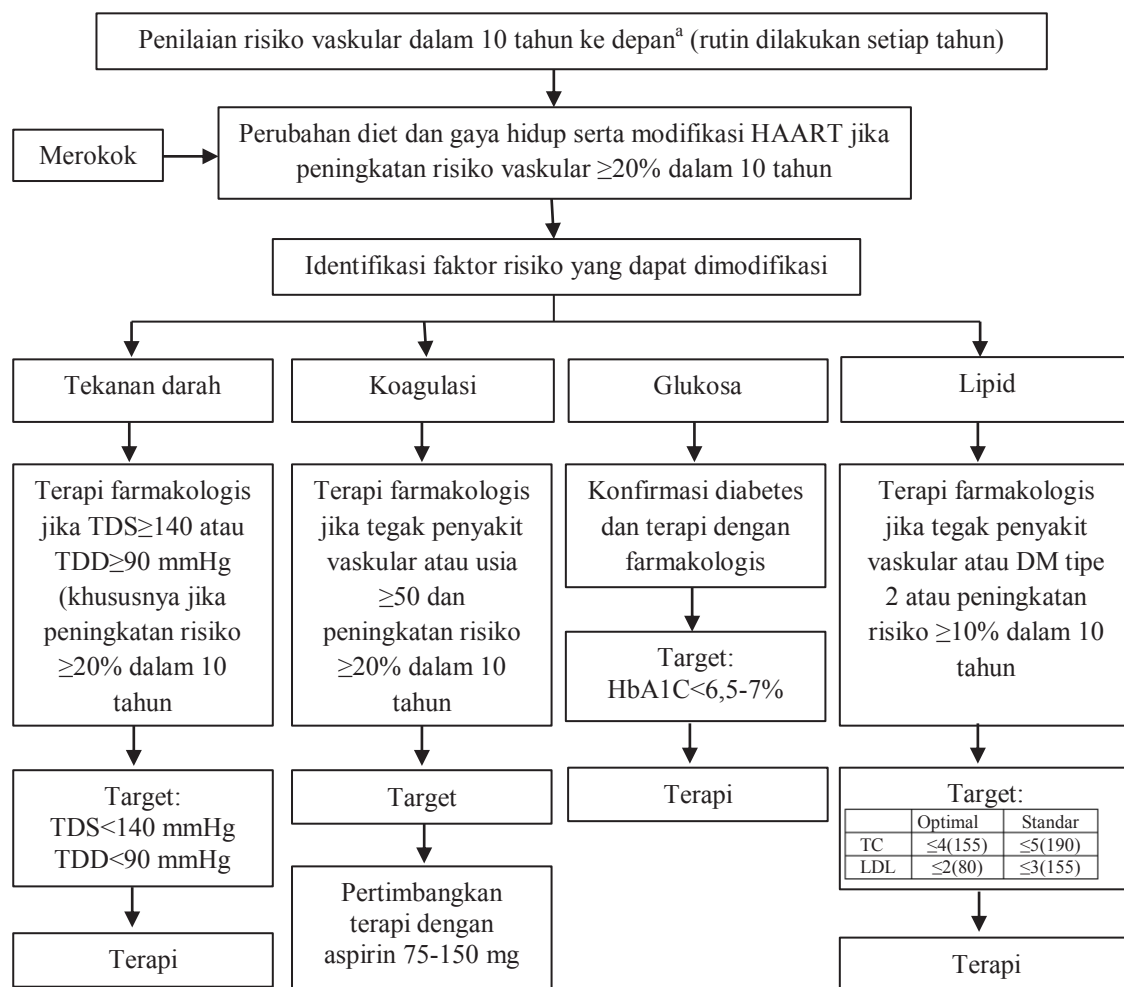
Penilaian risiko vaskular pada HIV

Pasien infeksi HIV mempunyai risiko vaskular lebih tinggi khususnya pada pasien yang mendapat terapi PI.³⁴

Tabel 4. Perbandingan efek samping serebrovaskular *antiretroviral therapy*^{14,15}

Efek samping	Jenis ART					
	NRTI		NNRTI		PI	
	pengaruh	mekanisme	pengaruh	mekanisme	pengaruh	mekanisme
Resistensi insulin	↑ ¹²	toksisitas mitokondria sel adiposa ¹²			↑↑ ²⁹	inhibisi GLUT-4 ³⁰
Kadar tPA, PAI-1			↑ ¹²		↑ ¹²	
Sindrom lipodistrofi	↑ ¹²		↑ ¹²		↑↑ ¹²	
Dislipidemia	↑ ¹²	disfungsi rantai respirasi ¹²				
Aterosklerosis					↑ ⁴⁰	disfungsi endotel ⁴⁰ , ROS ²⁹

Keterangan: ART: *antiretroviral therapy*, GLUT-4: *glucose transporter-4*, NNRTI: *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI: *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*, PI: *protease inhibitor*, ROS: *reactive oxygen species*, tPA: *tissue plasminogen activator*.



Gambar 1. Penilaian risiko vaskular pada pasien HIV yang mendapat HAART berdasar pedoman EACS 2014.¹³

Keterangan: ^adapat menggunakan *Framingham Risk Score*, DM: diabetes melitus, EACS: European AIDS Clinical Society, HAART: *highly active antiretroviral therapy*, HbA1C: Hemoglobin A1c, LDL: *low density lipoprotein*, TC: *total cholesterol*, TDD: tekanan darah diastolik, TDS: tekanan darah sistolik

Oleh karena itu, risiko vaskular harus dinilai dan dimonitor untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi dan memberikan pencegahan terhadap faktor risiko tersebut.¹³

Penilaian risiko vaskular dilakukan rutin setiap tahun. Berdasarkan pedoman EACS dapat digunakan

Framingham Risk Score untuk menilai risiko vaskular pasien dalam 10 tahun ke depan. Parameter *Framingham Risk Score* meliputi umur, jenis kelamin, status merokok, kadar kolesterol total, kadar kolesterol HDL, tekanan darah sistolik, dan penggunaan obat antihipertensi.¹³

European AIDS Clinical Society mempublikasikan rekomendasi untuk tatalaksana dislipidemia, diabetes, dan hipertensi pada pasien HIV. Intervensi gaya hidup dan pemberian terapi untuk menurunkan risiko kardiovaskular direkomendasikan pada pasien dengan terapi HAART. Pengaturan diet, penurunan berat badan, berhenti merokok dan olah raga harus diterapkan pada pasien dengan risiko tinggi. Lima *et al.*³⁵ menganalisis efek dari program pencegahan (nonfarmakologis dan jika dibutuhkan terapi farmakologis) terhadap risiko kardiovaskular pada pasien HIV. Setelah evaluasi 6 bulan didapatkan perubahan yang signifikan pada kadar trigliserida, kolesterol total, LDL, dan penurunan signifikan jumlah individu yang memiliki risiko kardiovaskular tinggi.¹³

RINGKASAN

Infeksi HIV dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke dengan beberapa mekanisme. Mekanisme langsung meliputi peradangan kronis yang berhubungan dengan aterosklerosis, hiperkoagulasi dan vaskulopati. Sementara itu, mekanisme tidak langsung adalah infeksi oportunistik terkait HIV dan efek penggunaan HAART.

Pasien dengan infeksi HIV mengalami perubahan fungsional dan struktural yang menyerupai temuan pada penyakit vaskular aterosklerosis. Efek metabolik dapat terjadi baik dari infeksi HIV itu sendiri maupun pemberian HAART. Penggunaan HAART 6 bulan setelah dimulainya terapi meningkatkan risiko terjadinya stroke dibanding pasien HIV tanpa terapi.

Pencegahan terjadinya risiko vaskular terutama pada pasien HIV dengan terapi HAART harus selalu diedukasikan kepada pasien. Edukasi meliputi pola hidup sehat dengan pengaturan diet, penurunan berat badan, berhenti merokok, dan olah raga. Penilaian berkala faktor risiko vaskular harus dilakukan minimal setahun sekali, direkomendasikan untuk 6 bulan pertama setelah dimulai pemberian HAART.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin L, Khoo S. HIV infection and stroke. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;152(3):187–200.
2. Arvind G, Evangelyne S, Limanukshi A, Bhagyabati Devi S, Jatishwor Singh W. Human immunodeficiency virus - Associated stroke: An aetiopathogenesis study. *Journal of Association of Physicians of India*. 2013;61:793–797.
3. Singer EJ, Valdes Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. HIV stroke risk: Evidence and implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2013;4(2):61–70.
4. Nogueira Pinto A. AIDS/HIV infection and cerebrovascular disease. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. 2005;5(1):40–46.
5. Connor M. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(12):1291.
6. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HCA, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: Current perspectives and future directions. *The Lancet Neurology*. 2012;11(10):878–890.
7. Donati KDG, Rabagliati R, Iacoviello L, Cauda R. Review HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules : current perspectives. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(4):213–222.
8. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011;76(5):444–450.
9. Vigorito M, Connaghan KP, Chang SL. The HIV-1 transgenic rat model of neuroHIV. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;48:336–349.
10. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 Years of science. *Nature Medicine*. 2003;9(7):839–843.
11. Gupta S. Antiviral Therapy. Dalam: Paul RH, Sacktor NC, Valcour V, Tashima KT, penyunting. *HIV and the Brain: new challenges in the modern era*. Vol. 15. New York: Humana Press; 2010.
12. Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *Journal of Infection*. 2008;57(1):16–32.
13. Amado Costa L, Almeida AG. Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: A review. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2015;34(7–8):479–491.
14. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 87 tahun 2014 tentang pedoman pengobatan antiretroviral. Kementerian Kesehatan RI; 2014.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. World Health Organization; 2016.
16. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*. 2014;384(9939):258–271.
17. Lin HL, Muo CH, Lin CY, Chen HJ, Chen PC. Incidence of stroke in patients with HIV infection: A population-based study in Taiwan. *PloS one*. 2019;14(5):e0217147.
18. Alomari AI, Jiarakongmun P, Dejthevaporn C, Pongpech S. Multiple symptomatic cerebral arteriovenous malformations in a patient with HIV. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(6):1273–1274.
19. Venkat A, Piontkowsky DM, Cooney RR, Srivastava AK, Soares GA, Heidelberger CP. Care of the HIV-Positive Patient in the emergency department in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Emergency Medicine*. 2008;52(3):274–285.
20. D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E, Calcagno A, Omedè P, Marra WG, *et al.* A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(12):839–843.
21. Palios J, Kadoglou NPE, Lampropoulos S. The pathophysiology of HIV-/HAART-related metabolic syndrome leading to cardiovascular disorders: The emerging role of adipokines. *Experimental Diabetes Research*. 2011;2012.
22. Hegde SS, Ismail M, Kulamarva Rama S, Abhishek H. Recurrent stroke as the first manifestation in a patient infected with HIV case report. *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2012;4(4):4–6.
23. Monsuez JJ, Charniot JC, Escout L, Teicher E, Wyplosz B, Couzigou C, *et al.* HIV-associated vascular diseases: Structural

- and functional changes, clinical implications. *International Journal of Cardiology*. 2009;133(3):293–306.
24. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(9):869–880.
 25. Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, Christophides T, Johnson M, Rakhit RD. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(4):1147–1153.
 26. Piantino JA, Goldenberg FD, Pytel P, Wagner-weiner L, Ansari SA. Pediatric Neurology Progressive Intracranial Fusiform Aneurysms and T-Cell Immunodeficiency. *Pediatric Neurology*. 2013;48(2):130–134.
 27. Khorvash F, Naeini AE, Behjati M, Jalali M. HIV associated thrombocytopenia, misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *Cases Journal*. 2009;2(10):1–3.
 28. Babina S, Kumar TJ, Roy M, Konjenbam R. Thrombocytopenia in HIV/AIDS. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14(11):9–11.
 29. Domingo P, Vidal F, Domingo JC, Veloso S, Sambat MA, Torres F, *et al*. Tumour necrosis alpha in fat redistribution syndromes associated with combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients: potential role in subcutaneous adipocyte apoptosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005;35(12):771-780.
 30. Florescu D, Kotler DP. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients. *Antiviral Therapy*. 2007;12(2):149–162.
 31. Ballocca F, Gili S, Ascenzo FD, Grosso W, Cannillo M, Calcagno A, *et al*. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: Lights and shadows in the HAART era. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):565-576.
 32. Antonello VS, Carlos Ferreira Antonello I, Grossmann TK, Tovo CV, Brasil Dal Pupo B, De Quadros Winckler L. Hypertension - An emerging cardiovascular risk factor in HIV infection. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(5):403–407.
 33. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of hypertension in HIV/AIDS patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS ONE*. 2016;11(2):1–11.
 34. Hejazi N, Huang MS, Lin KG, Choong LCK. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia. *Global Journal of Health Science*. 2014;6(2):58–71.
 35. Lima EMO, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano I de CB, Marques AC, Calderaro D, *et al*. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):229–232.

Peran α -synuclein sebagai target terapi parkinsonisme pasca cedera kepala

The role of α -synuclein as therapeutic target in parkinsonism post traumatic brain injury

Prasetyo Tri Kuncoro*, Indarwati Setyaningsih**, Moh. Was'an**

*Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Parkinsonism,
head injury,
 α -synuclein,
therapy

Parkinsonism or secondary Parkinson's is one of the disabilities of motor disorders caused by head injury. Laboratory and animal experimental studies in head injuries showed decreased neurons in the substantia nigra, dopamine metabolic changes, and α -synuclein pathological changes. Rapid loss of nigrostriatal dopaminergic neurons and widespread accumulation of α -synuclein are the pathological hallmark of Parkinson's Disease. The current hypothesis is that head injuries, especially severe head injury when combined with Parkinson gene mutations, have a strong association with Parkinson's events.

The interaction between excessive expression of α -synuclein with inflammation of the neurons induced by head injury mediates the degeneration of neurons through the nigrostriatal dopaminergic pathway. In addition, activation of microglia cells in striatum showed the effect of synthetic α -synuclein with neuronal inflammation in nigrostriatal dopaminergic pathway. α -Synuclein plays an important role in the pathophysiology of Parkinsonism after head injury. Therefore, identification of therapy with target α -synuclein is essential for reducing morbidity and improving patient's quality of life. There are 3 strategies to reduce the toxicity of α -synuclein: reduce aggregation, decrease synthesis, and increase α -synuclein clearance. Caspase-1 inhibition can prevent α -synuclein aggregation. In addition, it can also be achieved by immunotherapy approach. α -Synuclein clearance can be increased by upregulating the activity of ubiquitin / proteasome system.

ABSTRAK

Kata kunci :
Parkinsonism,
cedera kepala,
 α -synuclein,
terapi

Parkinsonisme atau Parkinson sekunder merupakan salah satu disabilitas gangguan motorik yang disebabkan karena cedera kepala. Berdasarkan penelitian laboratorium dan hewan coba, pada cedera kepala terjadi penurunan jumlah neuron di substansia nigra, perubahan metabolisme dopamine, dan perubahan patologi α -synuclein. Pada penyakit Parkinson akan terjadi kehilangan yang cepat pada neuron dopaminergik nigrostriatal dan akumulasi luas dari α -synuclein. Hipotesis yang saat ini muncul adalah cedera kepala terutama cedera kepala berat ketika dikombinasikan dengan mutasi gen Parkinson, memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian Parkinson.

Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal. Selain itu, juga terjadi aktivasi sel mikroglia pada striatum yang menunjukkan efek sinergi α -synuclein dengan inflamasi neuron pada jalur dopaminergik nigrostriatal. α -Synuclein memainkan peran penting pada patofisiologi Parkinsonism pascacedera kepala. Oleh karena itu, identifikasi terapi dengan target α -synuclein sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Terdapat 3 strategi untuk melawan toksisitas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi, menurunkan sintesis, dan meningkatkan clearance α -synuclein. Inhibisi caspase-1 dapat mencegah agregasi α -synuclein. Selain itu dapat pula dilakukan dengan pendekatan imunoterapi. Peningkatan bersihan α -synuclein dapat dilakukan dengan meningkatkan aktivitas ubiquitin/proteasome system.

Correspondence:

Prasetyo Tri Kuncoro, email : peter_prast@yahoo.com

PENDAHULUAN

Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang bersifat kronis progresif dan merupakan penyakit terbanyak kedua setelah demensia Alzheimer.¹ Parkinson dapat dibedakan menjadi Parkinson primer yang tidak diketahui penyebabnya (disebut penyakit Parkinson atau *Parkinson's disease*) dan Parkinson sekunder yang disebabkan oleh mekanisme lain, salah satunya cedera kepala. Parkinsonisme pasca cedera kepala dikaitkan dengan adanya kemungkinan mekanisme mekanik yang terjadi pada otak ketika proses cedera kepala terjadi. Berdasarkan penelitian laboratorium dan hewan coba, pada cedera kepala terjadi penurunan jumlah neuron di substansia nigra, perubahan metabolisme dopamin, dan perubahan patologi α -synuclein.²

Hipotesis yang saat ini muncul adalah cedera kepala terutama cedera kepala berat ketika dikombinasikan dengan mutasi gen Parkinson, memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian Parkinson.³ Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal. Selain itu juga terjadi aktivasi sel mikroglia pada striatum yang menunjukkan efek sinergi α -synuclein dengan inflamasi neuron pada jalur dopaminergik nigrostriatal.⁴

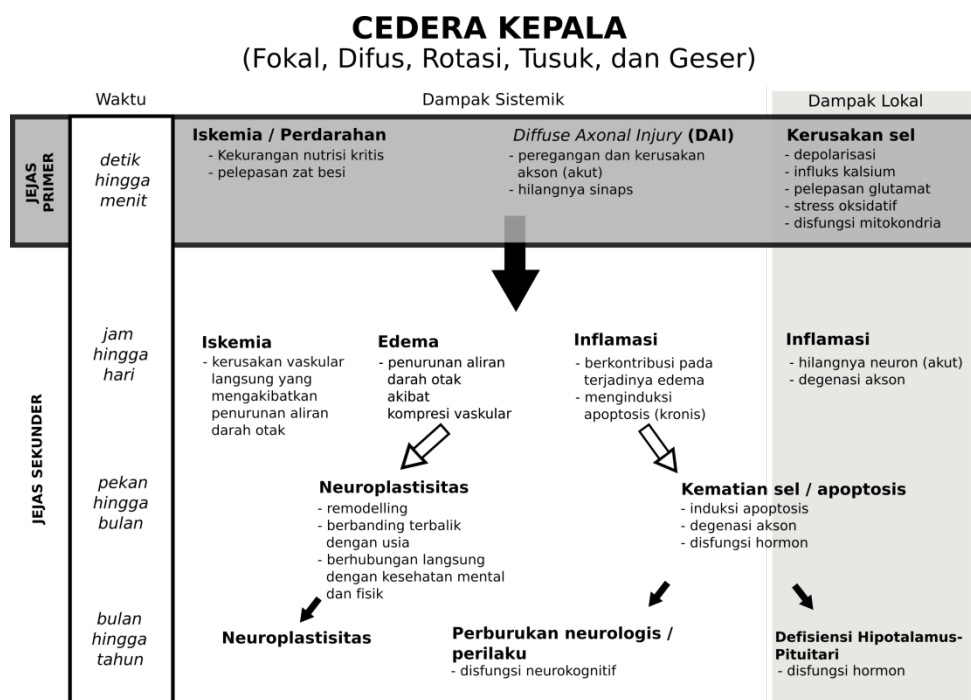
Terapi Parkinson sangat penting karena kualitas hidup pasien akan mengalami penurunan secara cepat jika terapi tidak diberikan segera setelah terdiagnosis. Patofisiologi dan perubahan patologi yang kompleks pada cedera kepala serta hubungan yang belum jelas antara cedera kepala dengan parkinsonisme

menyebabkan terapi parkinsonisme pasca cedera kepala menjadi tantangan tersendiri. α -Synuclein memainkan peran penting pada patofisiologi parkinsonisme pasca cedera kepala. Oleh karena itu, identifikasi terapi dengan target α -synuclein sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien.⁵

α -Synuclein

α -Synuclein adalah mikroprotein pada terminal presinaps neuron sistem saraf pusat dan komponen utama badan inklusi *Lewy bodies* dan merupakan salah satu penanda parkinsonisme.⁶ α -Synuclein berperan dalam homeostasis dopamin pada membran presinaptik terminal. Dopamin disintesis di sitoplasma melalui aksi *tyrosine hydroxylase* (TH) dan *amino acid decarboxylase* (AADC). α -Synuclein berperan dalam regulasi enzim ini. Setelah disintesis, dopamin dikeluarkan ke dalam vesikel melalui *vesicular monoamine transporter 2* (VMAT2). Beberapa bukti menyatakan α -synuclein terlibat dalam regulasi fungsi vesikel sinaps dan pelepasan dopamin pada celah sinaps. Sinyal dopaminergik pada sinaps dihentikan oleh *reuptake* dopamin melalui *dopamine transporter* (DAT), dengan bantuan ion Na^+ dan Cl^- . Penelitian pada sistem struktur sel menunjukkan bahwa α -synuclein penting dalam jalur DAT di permukaan sel.⁷

Akumulasi abnormal α -synuclein akibat ketidakseimbangan produksi dan degradasinya dianggap dapat menyebabkan kondisi neurotoksik pada sel neuron dopaminergik dan keadaan ini berperan dalam patogenesis parkinsonisme.⁸



Gambar 1. Proses patologi cedera kepala¹⁰

Parkinsonisme pasca cedera kepala

Cedera kepala berhubungan dengan cedera nekrosis primer selama fase akut serta cedera sekunder pada fase kronis (gambar 1). Hal ini berhubungan dengan apoptosis, stress oksidatif, neuroinflamasi, kelainan agregasi protein, edema, dan kematian sel neuron progresif.⁹

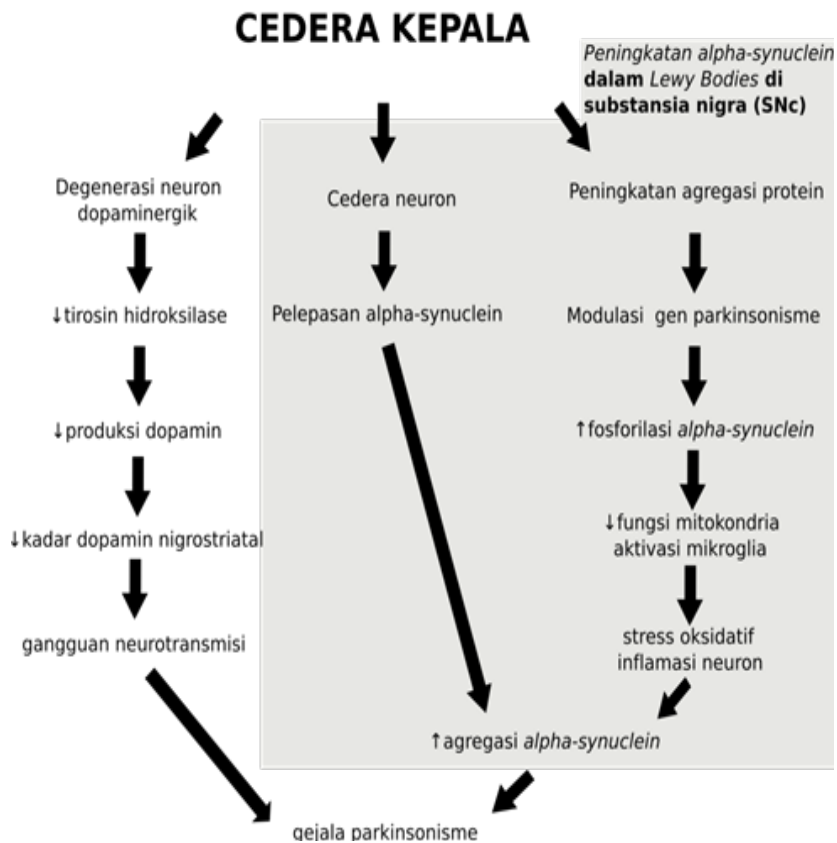
Cedera primer akut, yang disebabkan oleh kontusio membuat kerusakan struktural secara difus dan diikuti oleh respons sekunder meliputi eksitotoksisitas, iskemia, stres oksidatif, serta perubahan struktural dan kimia. Konsekuensi kronis cedera kepala sangat berhubungan dengan perkembangan neuro-inflamasi kronis, sensori motor, dan gangguan kognitif beberapa tahun setelah kejadian.¹⁰

Parkinsonisme sebenarnya jarang ditemukan pada kasus trauma kepala tunggal kecuali memang trauma tersebut menyebabkan adanya jejas penetrasi pada substansi nigra pada batang otak. Awitan munculnya gangguan diperkirakan dalam hitungan minggu dengan gejala dominan berupa rigiditas dan bradikinesia. Sementara itu, pada kasus trauma berulang, dalam hal ini dicontohkan pada kasus atlet tinju (sindrom *punch-drunk*), gangguan diperkirakan muncul karena proses akumulasi trauma pada kepala atau terkait dengan proses trauma akselerasi akibat pukulan berulang pada kepala.

Penelitian klinis menunjukkan bahwa riwayat cedera kepala yang sering terjadi pada atlet tinju meningkatkan risiko untuk terjadi parkinsonisme. Gejala parkinsonisme akan muncul beberapa tahun setelah cedera primer.¹¹

Dua mekanisme utama yang dipercaya berperan pada parkinsonisme pasca cedera kepala yaitu degenerasi progresif neuron dopaminergik dan ekspresi berlebihan serta masuknya α -synuclein dalam *Lewy bodies* di substansi nigra (SNc). Degenerasi neuron dopaminergik akan menimbulkan terjadinya penurunan bermakna dari ekspresi *tyrosin hydroxylase* (TH), keterbatasan produksi dopamin, dan menyebabkan terjadinya penurunan kadar dopamin nigrostriatal sehingga menyebabkan gangguan neurotransmisi yang akhirnya memberikan gambaran gejala parkinsonisme.¹² Kadar α -synuclein akan meningkat lima kali lipat pada cairan serebrospinal (CSS) segera setelah cedera kepala dan diikuti peningkatan sepuluh kali lipat dalam empat sampai enam hari berikutnya.¹³

Peningkatan awal α -synuclein pada CSS disebabkan karena pelepasan α -synuclein dari neuron yang cedera, perubahan transpor dan pelepasan sinaps dari sel glia yang teraktivasi, serta akumulasi dalam akson yang edema.¹⁴ Peningkatan α -synuclein disebabkan karena kerusakan mitokondria sehingga terjadi kerusakan pengaturan kalsium sitosolik, produksi radikal bebas,



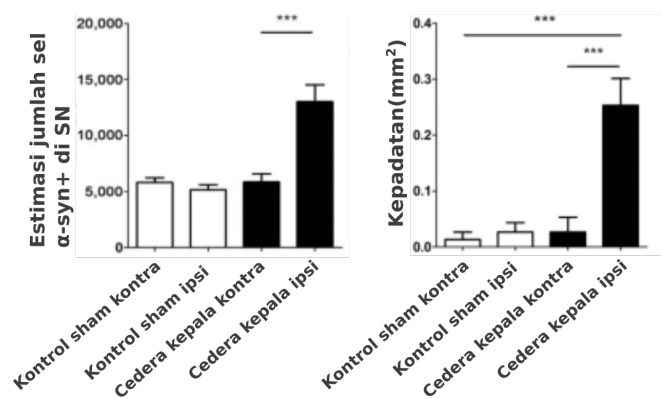
Gambar 2. Mekanisme parkinsonisme pasca cedera kepala

dan aktivasi calpain sehingga akan terjadi akumulasi α -synuclein sitotoksik. Pada cedera kepala terbukti perubahan fungsi mitokondria yang mirip dengan agregasi α -synuclein dan gejala parkinsonisme. Lebih lanjut, α -synuclein yang teroksidasi dipertimbangkan sebagai tipe yang paling agresif dan ditemukan di sitoplasma neuron pada pasien dengan cedera kepala. Proses neurodegeneratif juga harus dipertimbangkan pada proses patofisiologi karena kadar α -synuclein juga meningkat sementara pada hewan coba yang lebih tua dibandingkan dengan yang lebih muda pada cedera kepala.¹⁵

Cedera kepala dapat memodulasi gen yang mengkode pembentukan α -synuclein dengan mengaktifkan peningkatan agregasi protein. Mutasi gen α -synuclein mengakibatkan elevasi kadar α -synuclein dalam jangka panjang. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya parkinsonisme ketika terjadi peningkatan kadar α -synuclein sementara yang diinduksi cedera kepala. Mutasi pada gen *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2) menyebabkan peningkatan fosforilasi α -synuclein yang dapat meningkatkan formasi filamen dan oligomer α -synuclein. Gen *Parkinson disease protein 7* (PARK7) atau *protein deglycase DJ-1* (DJ-1) berperan dalam menghambat formasi dan agregasi protein α -synuclein. Mutasi gen-gen di atas dapat mempromosikan fosforilasi α -synuclein dengan mempercepat formasi protofibril α -synuclein.

Neuron yang mengalami kerusakan setelah cedera kepala akan melepaskan α -synuclein yang secara langsung dapat merusak fungsi mitokondria dan mengaktifasi mikroglia yang akan menyebabkan inflamasi pada neuron dan stres oksidatif. Hal ini akan meningkatkan agregasi α -synuclein. Efek sinergi agregasi α -synuclein, inflamasi neuron yang persisten, dan stres oksidatif yang disebabkan cedera kepala akan menginduksi kerusakan mitokondria lebih lanjut. Mutasi gen α -synuclein bersama-sama dengan cedera kepala diyakini berhubungan dengan kejadian parkinsonisme.¹⁶

Hasil penelitian ekperimental menunjukkan bahwa proses cedera kepala kronik terkait dengan hilangnya sel dopaminergik diperantarai oleh ekspresi berlebihan dari protein α -synuclein (gambar 3). Secara imunohistokimia penelitian pada tikus ini menunjukkan adanya penurunan sel TH positif yang disertai dengan peningkatan kadar total protein α -synuclein pada SNc hewan uji (ditemukan dengan awitan 60 hari pasca trauma kepala). Selain itu, ditemukan pula peningkatan reaksi inflamasi yang dibuktikan dengan terjadinya proses infiltrasi sel antigen aktif *major histocompatibility complex class II* (MHCII) tidak hanya pada substansia nigra *pars compacta*, tetapi juga meluas hingga *cerebral pedunculus* (CP).⁴



Gambar 3. Estimasi jumlah dan densitas α -synuclein pada cedera kepala⁴

Keterangan: α -syn = α -synuclein, SN: substantia nigra

Cedera kepala dapat menginisiasi dan memperburuk degenerasi neuron dopaminergik yang telah terpapar ekspresi berlebihan α -synuclein.⁴ Lebih lanjut, cedera kepala dapat memicu gejala parkinsonisme melalui beberapa mekanisme kematian sel yang berhubungan dengan *direct α -synuclein-mediated toxicity*. Mekanisme ini meliputi kerusakan sawar darah otak diikuti dengan *peningkatan immune-inflammatory cells*, *sitokin pro-inflamasi*, dan aktivasi glial. Inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang diinduksi oleh cedera kepala dan parkinsonisme, bersama dengan mutasi gen yang berhubungan dengan parkinsonisme, dapat mempercepat proses patologi pada parkinsonisme.^{16,17}

Proses akumulasi α -synuclein menimbulkan kondisi stress oksidatif. Hal ini akan membahayakan integritas neuron sehingga mempercepat degenerasi neuron. Sumber peningkatan stress oksidatif ini melibatkan disfungsi mitokondria, peningkatan metabolisme dopamin yang menghasilkan hidrogen peroksida dan *reactive oxygen species* (ROS) lain dalam jumlah besar, peningkatan besi reaktif, serta gangguan jalur pertahanan antioksidan.¹⁸

Peran α -Synuclein pada terapi parkinsonisme pasca cedera kepala

Pemeriksaan klinis adakalanya tidak mampu menegakkan diagnosis parkinsonisme secara tepat, terutama pada fase-fase awal penyakit ketika gejala klinisnya masih belum terlalu jelas. Oleh karena itu, telah banyak ahli yang memikirkan perlunya pemeriksaan terhadap penanda yang dapat dipakai untuk mendeteksi penyakit ini yang memungkinkan untuk membantu menegakkan diagnosis sedini mungkin.¹⁹ Dalam menegakkan diagnosis parkinsonisme, pemeriksaan klinis masih merupakan pilihan utama yang dipakai oleh para klinisi.²⁰ Pemeriksaan penunjang dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding. *Magnetic*

resonance imaging (MRI) dapat digunakan untuk mengidentifikasi lesi struktural yang dapat menyebabkan atau berkontribusi pada parkinsonisme serta dapat dipertimbangkan dalam membedakan antara *Parkinson's Disease* dengan jenis parkinsonisme lain. *Single-photon emission computed tomography* (SPECT) dapat digunakan untuk membedakan antara parkinsonisme degeneratif dan nondegeneratif.²¹

Terapi parkinsonisme yang saat ini digunakan adalah pemberian levodopa yang efektif pada fase awal penyakit. Pada fase lanjut, levodopa menjadi kurang efektif dan menyebabkan efek samping seperti munculnya diskinesia. Hal ini disebabkan karena pada saat awal penyakit, kadar levodopa plasma masih berada dalam rentang terapeutik, tetapi di bawah ambang diskinesia. Seiring dengan progresivitas penyakit, fluktuasi kadar levodopa plasma menjadi tidak teratur sehingga sesekali waktu kadar levodopa plasma melewati ambang diskinesia.²² Pendekatan terapi yang lain seperti *deep brain stimulation* (DBS) digunakan pada pasien fase lanjut, tetapi terapi ini hanya diberikan sebagai terapi untuk mengurangi gejala.⁶

Munculnya antibodi reaktif α -synuclein pada serum pasien parkinsonisme mengindikasikan bahwa α -synuclein memainkan peran penting pada patogenesis parkinsonisme. α -Synuclein merupakan penanda khusus pada parkinsonisme dan berpotensi dapat diaplikasikan pada diagnosis dan terapi parkinsonisme.²³

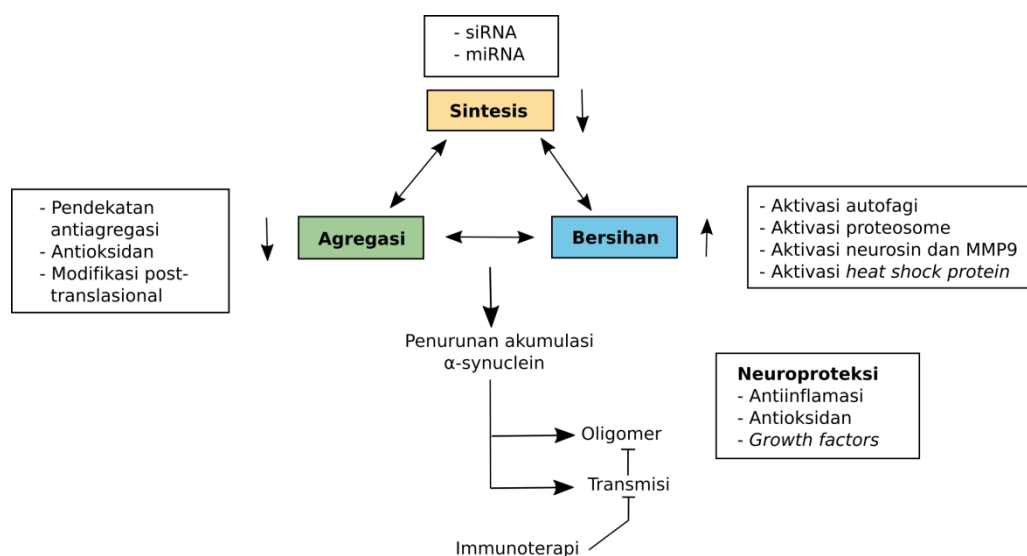
Pada penelitian hewan coba dengan cedera kepala didapatkan informasi mengenai bagaimana mekanisme mekanik dan seluler kerusakan sel pada sistem saraf pusat. Penemuan ini memberikan kesempatan dalam terapi dan patofisiologi yang lebih baik. Sayangnya, banyak penelitian mengenai neuroprotektan pada cedera kepala belum berhasil secara klinis. Beberapa alasannya

adalah mekanisme cedera kepala yang begitu kompleks, toksisitas dan efek samping obat, serta evaluasi preklinis yang belum sempurna.²⁴

Strategi terapi sering mengalami kesulitan untuk dievaluasi karena kompleksnya mekanisme cedera kepala dan bervariasinya presentasi populasi pasien dengan cedera kepala. Farmakoterapi dengan target α -synuclein pada parkinsonisme pasca cedera kepala secara teori memiliki banyak manfaat. Namun demikian, masih belum jelas aspek patologi cedera kepala mana yang menjadi target terapi α -synuclein dan kapan waktu yang tepat untuk diberikan terapi dengan hasil yang terbaik.²⁵

Terdapat 3 cara untuk melawan toksistas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi α -synuclein, menurunkan sintesis, dan meningkatkan *clearance* (gambar 3). Keadaan protein yang seimbang mempunyai peran penting dalam homeostasis sistem saraf.²⁶

Agregasi α -synuclein saat ini dipertimbangkan sebagai patologi mayor pada proses parkinsonisme dan terdapat beberapa titik yang dapat menjadi sasaran pencegahan toksisitas α -synuclein. Telah dilakukan beberapa penelitian neuroprotektor, baik dengan imunoterapi pasif (antibodi untuk melawan protein) maupun aktif (vaksinasi dengan protein rantai panjang atau peptida pendek) pada tikus dengan Parkinson. Meskipun begitu, beberapa pertanyaan masih belum terjawab. Pertama, sebagian besar penelitian menggunakan tikus transgenik. Mayoritas α -synuclein pada tikus terdapat di membran sel darah merah, sedangkan pada manusia, ekspresi α -synuclein terbatas pada jaringan otak. Sangat penting untuk menginvestigasi bagaimana antibodi bereaksi dengan α -synuclein dan dapat mencapai jaringan otak pada kadar



Gambar 3. Strategi melawan toksistas α -synuclein.²⁵

yang cukup. Kedua, α -synuclein merupakan protein sitosolik yang terdapat di dalam neuron. Bagaimana antibodi dapat dikenali sebagai protein intraseluler dan mempromosikan degradasi intraseluler masih belum diketahui, tetapi strategi ini kemungkinan dapat menghentikan propagasi α -synuclein.²⁷

Penelitian laboratorium berhasil mengidentifikasi molekul kecil yang merupakan obat berisi komponen fenilsulfonamid yang memiliki kemampuan berikatan dengan α -synuclein monomerik. Hasilnya, molekul ini dapat menyelamatkan vesikel yang dirusak oleh α -synuclein yang menyebabkan hilangnya neuron dopaminergik. Penemuan ini menggambarkan bahwa perubahan properti α -synuclein dapat berpotensi sebagai target terapi untuk mengobati Parkinson.²⁸

Pemulihan dapat ditingkatkan dengan mengurangi penurunan kehilangan neuron. Obat-obatan yang menghambat apoptosis, menghalangi *glutamate-induced excitotoxicity*, atau mengurangi stres oksidatif dapat mengurangi penurunan kehilangan neuron. Sayangnya, observasi terhadap efek neuroprotektan pada cedera kepala di laboratorium tidak selalu menunjukkan hasil yang baik dalam uji klinik. Kegagalan ini menimbulkan pertanyaan mengenai apa yang terjadi pada cedera kepala merupakan hal yang krusial.³⁰

Banyak mediator yang berpartisipasi pada neurotoksisitas yang menginduksi α -synuclein. Sebagai contoh, *protease caspase-1* yang bersifat inflamatif yang dimediasi oleh domain C terminal berperan pada mekanisme agregasi α -synuclein. Menariknya, penghambat *caspase-1* dapat memberikan efek neuroprotektif pada parkinsonisme dengan mengurangi pembelahan α -synuclein sehingga menghambat agregasi. Pencegahan agregasi dapat juga dicapai dengan pasif maupun aktif dengan pendekatan imunoterapi, seperti dengan terapi gen atau imunoterapi protein aktif. Saat ini terdapat pada hewan coba transgenik dengan parkinsonisme yang sudah mencapai fase investigasi klinis.³⁰

Terdapat dua sistem degenerasi mayor yaitu autofagi dan *ubiquitin/proteasome system* (UPS). *Ubiquitin/proteasome system* bertanggung-jawab terhadap degradasi protein. Studi pada sistem ini, mengindikasikan penurunan regulasi UPS dapat berkontribusi pada patogenesis parkinsonisme. Pada penyakit neurodegeneratif, proses penuaan merupakan faktor risiko yang signifikan pada perkembangan penyakit dan berhubungan dengan berkurangnya UPS secara progresif dan akumulasi protein yang teroksidasi. Fakta ini membuktikan bahwa target terapi dengan meningkatkan *clearance* α -synuclein efisien sebagai terapi parkinsonisme.³¹

Saat ini sedang diteliti pada percobaan fase I obat berupa ligand α -synuclein ELN484228, suatu modulator α -synuclein dengan aktivitas biologis di tingkat selular yang dapat berikatan dengan protein α -synuclein untuk mengurangi toksisitasnya. Penelitian ini sangat penting dalam perkembangan terapi yang dapat menghambat dan menghentikan progresivitas parkinsonisme. Obat ini berisi komponen yang akan mencegah ikatan α -synuclein dan memblokir akumulasinya. Selain itu, antibodi antagonis α -synuclein juga sedang dikembangkan.²⁸ Masih banyak pertanyaan mengenai penggunaan antibodi. Pertanyaan paling fundamental adalah bagaimana antibodi dapat mencapai jaringan otak pada kadar yang cukup dan bagaimana antibodi dapat diterima oleh protein intrasel target.³²

RINGKASAN

α -Synuclein adalah komponen mayor *Lewy bodies* yang merupakan penanda khusus pada parkinsonisme. Protein ini berperan dalam biosintesis dopamin, plastisitas sinaps, pengangkutan dopamin ke dalam vesikel, dan memainkan peran dalam menjaga deposit cadangan produk dopamin di dalam vesikel. Interaksi antara ekspresi berlebihan dari α -synuclein dengan inflamasi neuron yang diinduksi oleh cedera kepala dapat memediasi degenerasi neuron melalui jalur dopaminergik nigrostriatal.

Pemeriksaan klinis adakalanya tidak mampu menegakkan diagnosis parkinsonisme terutama pada fase awal penyakit, padahal terapi parkinsonisme sangat penting karena kualitas hidup pasien akan mengalami penurunan secara cepat jika terapi tidak diberikan segera setelah terdiagnosis. Oleh karena itu, perlu pemeriksaan terhadap penanda untuk mendeteksi penyakit ini dan membantu menegakkan diagnosis sedini mungkin. Penanda yang banyak dikaitkan dengan penyakit parkinsonisme adalah α -synuclein. Terdapat 3 cara untuk melawan toksisitas yang dihasilkan oleh α -synuclein yaitu dengan menurunkan agregasi, menurunkan sintesis, dan meningkatkan *clearance* α -synuclein. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan. Hal yang paling fundamental adalah bagaimana antibodi dapat mencapai jaringan otak dengan kadar yang cukup dan bagaimana antibodi dapat diterima oleh protein intrasel target.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fang F, Chen H, Feldman AL, Kamel F, Ye W, Wirdefeldt K. Head injury and Parkinson's disease: a population-based study. *Movement Disorder*. 2012;27(13):1632–1635.
2. Mullin S, Schapira AH. Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease. *Neurologic Clinics*. 2015;33(1):1-17.

3. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet MF. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(9):1783-1801.
4. Acosta SA, Tajiri N, de la Pena I, Bastawrous M, Sanberg PR, Kaneko Y, *et al*. Alpha-synuclein as a pathological link between chronic traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2015;230(5):1024-1032.
5. Lee PC, Bordelon Y, Bronstein J, Ritz B. Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology*. 2012; 79(20):2061-2066.
6. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, *et al*. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *The Lancet Neurology*. 2015;14(8):855-866.
7. Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, *et al*. Increased expression of α -synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle re-clustering after endocytosis. *Neuron*. 2010;65(1):66-79.
8. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(1):13-24.
9. Smith C. The long-term consequences of microglial activation following acute traumatic brain injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013;39(1):35-44.
10. Chauhan NB. Chronic neurodegenerative consequences of traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2014;32(2):337-365.
11. Oh JJ. *Movement disorders in brain injury*. Los Angeles: The Neurology Center of Southern California; 2013.
12. Wan OW, Chung KK. The role of alpha-synuclein oligomerization and aggregation in cellular and animal models of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e38545.
13. Su E, Bell MJ, Wisniewski SR, Adelson PD, Janesko-Feldman KL, Salonia R, *et al*. Alpha-synuclein levels are elevated in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in infants and children: the effect of therapeutic hypothermia. *Developmental Neuroscience*. 2010;32(5-6):385-395.
14. Uryu K, Chen XH, Martinez D, Browne KD, Johnson VE, Graham DI, *et al*. Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axons after brain trauma in humans. *Experimental Neurology*. 2007;208(2):185-192.
15. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of Neurology*. 2006;60(1):65-72.
16. Shahaduzzaman M, Acosta S, Bickford PC, Borlongan CV. α -Synuclein is a pathological link and therapeutic target for Parkinson's disease and traumatic brain injury. *Medical Hypotheses*. 2013;81(4):675-680.
17. Israelsson C, Bengtsson H, Kylberg A. Distinct cellular patterns of upregulated chemokine expression supporting a prominent inflammatory role in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(8):959-974.
18. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Disease Models and Mechanisms*. 2013;6(6):1307-1315.
19. Lolekha P, Phanthumchinda K, Bhidayasiri R. Prevalence and risk factors of Parkinson's disease in retired Thai traditional boxers. *Movement Disorders*. 2010;25(12):1895-1901.
20. Lokkegaard A, Werdelin LM, Friberg L. Clinical impact of diagnostic SPECT investigations with a dopamine re-uptake ligand. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*. 2002;29(12):1623-1629.
21. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(4):371-375.
22. Thanvi BR, Lo TC. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(946):452-458.
23. Ulusoy A, Di Monte DA. α -Synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: Experimental, pathogenetic, and therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*. 2013;47(2):484-494.
24. Timaru-Kast R, Luh C, Gotthardt P, Huang C, Schafer MK, Engelhard K. Influence of age on brain edema formation, secondary brain damage and inflammatory response after brain trauma in mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e43829.
25. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and new animal models of Parkinson's disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:1-10.
26. Rivero R, Madero P, Fernandez B, Hilfiker S. Targeting the autophagy/ lysosomal degradation pathway in Parkinson's disease. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(3):238-249.
27. Tran HT, Chung CH, Iba M, Zhang B, Trojanowski JQ, Luk KC, *et al*. α -Synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded α -synuclein and neurodegeneration. *Cell Reports*. 2014;7(6):2054-2065.
28. Toth G, Gardai SJ, Zago W, Bertoncini CW, Cremades N, Roy SL, *et al*. Targeting the intrinsically disordered structural ensemble of α -synuclein by small molecules as a potential therapeutic strategy for Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87133.
29. Bezard E, Yue Z, Kirik D, Spillantini MG. Animal models of Parkinson's disease: limits and relevance to neuroprotection studies. *Movement Disorders*. 2013;28(1):61-70.
30. Games D, Valera E, Spencer B, Rockenstein E, Mante M, Adame A, *et al*. Reducing C-terminal truncated alpha-synuclein by immunotherapy attenuates neurodegeneration and propagation in Parkinson's disease-like models. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(28): 9441-9454.
31. Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, Rockenstein E, Masliah E, Hyman BT, *et al*. Distinct roles in vivo for the ubiquitin-proteasome system and the autophagy-lysosomal pathway in the degradation of α -synuclein. *The Journal of Neuroscience*. 2011; 31(41):14508-14520.
32. Reish HEA, Standaert DG. Role of α -synuclein in inducing innate and adaptive immunity in Parkinson disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015; 5(1):1-19.

Patofisiologi *normal pressure hydrocephalus*

Patophysiology of normal pressure hydrocephalus

Rina Marlina Hakiem*, Abdul Gofir**, Sekar Satiti**

*KSM Saraf, RS PKU Muhammadiyah Mayong Jepara, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

normal pressure hydrocephalus, pathophysiology, classical symptoms triad.

Normal pressure hydrocephalus (NPH) is a condition in which excess cerebrospinal fluid (CSF) occurs in the ventricles, and with normal or slightly elevated cerebrospinal fluid pressure. The prevalence of NPH increases with age. The disease presents in a classic triad of symptoms, which are urinary incontinence, dementia, and gait deviations. NPH is classified into idiopathic NPH (INPH) and secondary NPH (SNPH).

There are several theories proposed as the pathophysiological mechanisms of INPH, SNPH, the pressure that remains normal in the widened ventricle and the mechanism of classical symptoms triad. This literature review aims to explore the pathophysiological aspect of NPH in order to assist neurologist to perform a comprehensive management of NPH.

ABSTRAK

Kata kunci:

normal pressure hydrocephalus, patofisiologi, trias klinis klasik.

Normal pressure hydrocephalus (NPH) adalah hidrosefalus yang tidak menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Prevalensi NPH meningkat seiring dengan bertambahnya usia. NPH dapat terjadi dengan berbagai kombinasi atau derajat dari masing-masing elemen trias klinis klasik berupa gangguan cara berjalan, inkontinensia urin dan demensia. NPH diklasifikasikan menjadi NPH idiopatik (INPH) dan NPH sekunder (SNPH).

Terdapat beberapa teori yang diajukan sebagai mekanisme patofisiologi terjadinya INPH, SNPH, tekanan yang tetap normal pada ventrikel yang melebar serta mekanisme terjadinya trias gejala klasik. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi NPH sehingga dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi para klinisi untuk membantu penanganan NPH secara komprehensif.

Correspondence:

Rina Marlina Hakiem, email: rinamarlina1984@gmail.com

PENDAHULUAN

Normal pressure hydrocephalus (NPH) adalah hidrosefalus yang tidak menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Prevalensi NPH meningkat seiring dengan bertambahnya usia yaitu sekitar 3,3 per 100.000 orang usia 50-59 tahun, 49,3 per 100.000 orang usia 60-69 tahun, dan 181,7 per 100.000 orang usia 70-79 tahun.¹ NPH dapat terjadi dengan berbagai kombinasi atau derajat dari masing-masing elemen trias klinis klasik. Trias klinis klasik NPH meliputi gangguan cara berjalan, inkontinensia urin, dan demensia dengan pelebaran ventrikel serta tekanan cairan serebrospinal (CSS) normal.² NPH diklasifikasikan menjadi NPH idiopatik (INPH) yang tidak diketahui etiologinya dan NPH sekunder (SNPH) yang diketahui etiologinya.³ INPH lebih sering terjadi dibandingkan SNPH.⁴

NPH merupakan salah satu penyebab demensia yang reversibel.⁵ Sering terjadi *underdiagnosis* pada NPH,⁶ padahal sebanyak 70%-90% pasien yang dilakukan prosedur *ventriculoperitoneal shunt* mengalami perbaikan klinis.⁷ Hal ini dapat disebabkan oleh sulitnya penegakan diagnosis NPH karena mirip dengan kondisi neurodegeneratif lain.⁸ Selain itu, patofisiologi NPH masih belum jelas.⁹

Terdapat beberapa teori yang diajukan sebagai mekanisme patofisiologi terjadinya INPH, SNPH, tekanan yang tetap normal pada ventrikel yang melebar serta mekanisme terjadinya trias gejala klasik. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi NPH sehingga dapat memberikan tambahan pengetahuan bagi para klinisi untuk membantu penanganan NPH secara komprehensif.

Kegagalan *compliance* kraniospinal

Compliance vaskular adalah derajat perubahan volume yang terjadi pada seluruh pembuluh darah arteri di dasar tengkorak dan vena sinus yang dihasilkan dari perubahan tekanan yang terjadi selama siklus kardiak. Semakin besar dilatasi dinding pembuluh darah untuk mengakomodasi gelombang tekanan sistolik, semakin besar *compliance*-nya.¹⁰ Pasokan darah arteri bervariasi tergantung pada tekanan nadi dan mengikuti siklus kardiak. Perbedaan antara darah yang masuk dan keluar dari otak menunjukkan aliran darah masuk intrakranial bersih selama sistol dan aliran keluar bersih selama diastolik.¹¹ Amplitudo pulsasi TIK dipengaruhi oleh pulsasi aliran darah arteri, *compliance* intrakranial, dan resistensi *outflow*.¹² *Compliance* vaskular penting dalam menentukan derajat perubahan volume yang diterjemahkan melalui aliran CSS.¹³

Pada subjek sehat semua pulsasi arteri dapat dipertanggungjawabkan oleh aliran vena dan volume CSS yang keluar sistem.¹³ Berkurangnya *compliance* kraniospinal dan penyerapan CSS berinteraksi satu sama lain dan berkembang dari waktu ke waktu. Hal ini dipengaruhi oleh faktor internal (tingkat sekresi, perubahan jaringan di sekitar serebrovaskular, dan terjadinya gelombang B) dan eksternal (refleks *Cushing*, jantung, dan paru). Status CSS intrakranial melebihi kapasitas *compliance* kraniospinal adalah jalur akhir yang umum dari semua NPH dan tergantung pada jumlah kelebihan CSS yang disimpan.¹⁴

Berdasarkan *compliance* kraniospinal, INPH diklasifikasikan menjadi NPH tipe IA, tipe IB dan tipe II. Pada NPH tipe IA tekanan intrakranial meningkat berlebihan selama sistolik karena tidak bisa diimbangi dengan pengaliran CSS ke dalam kanalis spinalis secara efektif yang disebabkan oleh berkurangnya volume atau distensi kanalis spinalis. Perubahan *compliance* CSS spinal ini menyebabkan hidrosefalus. Pengaliran sistolik CSS tidak didistribusikan di antara ruang subaraknoid kranial dan spinal, tetapi hanya isampai di ruang subaraknoid kranial. Hal ini membatasi pengaliran CSS ventrikel selama sistolik dan meningkatkan volume sistolik ventrikel. Episode berulang menghasilkan penyimpanan kumulatif CSS ventrikel selama periode waktu yang panjang. Gangguan seperti ini hanya terjadi pada fase sistolik dan kelebihan cairan ventrikel dikompensasikan dengan pembesaran ventrikel. Tekanan dasar CSS tetap tidak berubah, tetapi peningkatan tekanan yang terjadi bersifat transien dan berulang yang dihasilkan dari denyutan jantung dan respirasi.¹⁴

Pada NPH tipe IB resorpsi CSS dalam sinus sagitalis dapat berkurang akibat peningkatan tekanan vena.^{14,15} Hal ini meningkatkan akumulasi CSS intrakranial dan menyebabkan perburukan klinis yang cepat. Penurunan

penyerapan CSS progresif secara bertahap mengurangi aliran CSS di ruang subaraknoid kranial.¹⁴ Aliran CSS menjadi lebih diarahkan ke ruang Virchow-Robin kemudian ke parenkim otak. Perubahan parenkim mengakibatkan kompresi jaringan dan iskemia substansia alba dalam. Kerusakan periventrikular menyebabkan penurunan metabolisme seluler dan bersihan toksin. Penanda kerusakan neuron, myelin basic protein, meningkat pada pasien INPH.¹⁶ Kecepatan CSS dari ruang subaraknoid kranial ke ventrikel secara bertahap berkurang. Pelebaran ventrikel mempertahankan dasar tekanan intrakranial pada nilai yang normal.¹⁴

Berbagai penyakit ekstrakranial dapat menyebabkan INPH dengan cara mengurangi penyerapan CSS pada sinus sagitalis. Penurunan penyerapan CSS ini mungkin fisiologis dan intermiten pada saat batuk, manuver valsava, atau fleksi leher. *Compliance* kraniospinal mengakomodasi peningkatan tekanan intrakranial. Namun demikian, jika terdapat penyakit ekstrakranial kronis dan berulang dapat menyebabkan pengurangan intermiten penyerapan CSS yang mengakibatkan peningkatan volume CSS intrakranial. Penyimpanan CSS progresif terutama dikompensasi oleh *compliance* spinal, tetapi jika *compliance* spinal terlampaui maka INPH terjadi melalui mekanisme yang sama sebagaimana dijelaskan untuk tipe I.¹⁴

Gangguan pulsasi CSS

Peningkatan pulsasi yang diperlihatkan oleh aliran darah otak secara langsung berkonsekuensi pada disfungsi mekanisme *windkessel*, yang menyiratkan perubahan yang besar pada dinamisasi sistem CSS. Selama sistolik, terdapat ekspansi dari arteri dan otak menuju ventrikel dan ruang subaraknoid. Ekspansi otak ke arah ventrikel menyebabkan aliran CSS akuaduktus dan ekspansi ke arah luar menyebabkan pergeseran CSS keluar tengkorak dan menekan struktur vena. Derajat perpindahan ke arah dalam dan luar tergantung pada *compliance* antara dinding arteri dan otak.¹³

Berkurangnya *compliance* vena mengubah propagasi denyutan seluruh rongga supratentorial. Denyutan arteri adalah jumlah darah yang memasuki percabangan arteri pada sistolik yang merupakan dorongan untuk kompresi ventrikel dan vena kortikal, sebagaimana perpindahan CSS ke dalam kanalis spinalis. Pergeseran hidrodinamik terjadi pada kompresi vena kortikal yang kurang dan kompresi ventrikel yang lebih. Vena kortikal secara fungsional dapat menjadi *incompliant* jika tekanan vena meningkat karena vena akan dibawa ke titik yang kurang *compliance*.¹³

Aliran CSS dari pleksus koroid ke sinus sagitalis superior (SSS) melalui vili araknoid dikendalikan

oleh gradien tekanan. Terdapat mekanisme kompleks *windkessel* yang memastikan homeostatis Monro-Kellie yang mengkompensasi peningkatan volume darah otak dengan menekan CSS keluar dari kranium. Mekanisme *windkessel* menggunakan CSS untuk mengurangi denyutan arteri untuk memastikan aliran darah yang lembut pada kapiler pada dewasa muda yang sehat. Energi dari pulsasi arteri ditransfer ke CSS di mana terjadi pulsasi bolak-balik melalui foramen magnum. Aliran darah yang melalui kapiler normalnya lembut dan bebas denyutan, tetapi seiring waktu mencapai vena sinus, menunjukkan karakteristik pulsatil. Ini menunjukkan bahwa energi ditransfer dari pulsasi arteri ke CSS dan kembali ditransfer ke aliran pembuangan vena.¹⁷

Aliran CSS di aqueductus meningkat pada NPH yang mungkin disebabkan oleh peningkatan tekanan intraventrikular saat periode sistolik dari siklus jantung. Hal ini menunjukkan penurunan *compliance* intracranial dan peningkatan *elastance* intrakranial.¹⁸ Resistensi di aquaduktus sangat rendah, bahkan pada subjek sehat.¹⁹ Hal ini menjelaskan mengapa gradien tekanan tidak bisa diukur antara ventrikel dan ruang subaraknoid.²⁰

Pada NPH terdapat reduksi yang signifikan pada pulsasi teritori SSS dan peningkatan magnitudo pada pulsasi teritori sinus rectus. Teritori SSS lebih luas dibandingkan dengan sinus rectus sehingga aliran CSS yang meninggalkan foramen magnum lebih kecil pada pasien NPH.²¹ Diastolik CSS berhubungan dengan kontraksi otak yang perputarannya berhubungan dengan kecepatan darah yang meninggalkan vena. Diastolik arteri-vena memendek pada NPH yang menyebabkan aliran vena yang lebih awal dan distolik CSS yang lebih awal.¹³

Disproporsi sekresi dan absorpsi (NPH tipe II)

Jalur normal penyerapan CSS terdiri dari absorpsi transkapiler atau transvenular dari CSS ruang interstisial dan peningkatan tekanan vena kortikal adalah sebuah kejadian awal yang menyebabkan penurunan penyerapan CSS dan hidrosefalus.¹³ Disproporsi progresif dan intermiten antara produksi dan absorpsi CSS awalnya ditampung oleh kanalis spinalis. Setelah *compliance* spinal terlampaui, NPH tipe II ini memiliki karakteristik yang sama seperti NPH tipe IB. Penundaan dekompensasi tergantung pada sejauh mana disproporsi absorpsi-ekskresi CSS dan *compliance* spinal. Keperahan gambaran klinis dan perkembangannya tergantung pada tingkat *compliance* spinal dan disproporsi sekresi-absorpsi CSS. Semakin pendek disproporsi, semakin terlambat dekompensasi, semakin tinggi tingkat disproporsi, akumulasi CSS intrakranial lebih cepat. Pada kasus subakut, TIK meningkat karena

kapasitas tidak bisa menampung peningkatan CSS yang cepat. Tipe ini hanya diamati jika tingkat disproporsi sekresi absorpsi rendah, membutuhkan dekompensasi lama sebelum kemudian terjadi dekompensasi dan memungkinkan penyimpanan CSS dengan TIK lebih rendah.¹⁴

Resorpsi CSS abnormal mungkin juga merupakan hasil dari fibrosis pasca inflamasi pada vili araknoid atau kandungan protein yang tinggi pada CSS, menyebabkan hilangnya vili subaraknoid dan penurunan efisiensi absorpsi CSS dengan akumulasi CSS progresif.²² Kerusakan pada granulasi yang disebabkan oleh perdarahan, infeksi, atau fibrosis yang akan meningkatkan kompresi pembuluh resistor Starling. Mekanisme ini terlibat pada patogenesis di mana kerusakan granulasi telah terbukti secara patologis.^{21,23}

Obstruksi jalur CSS (NPH tipe III)

Obstruksi jalur CSS terjadi setelah adanya riwayat penyakit seperti perdarahan subaraknoid, trauma kepala, meningitis, dan berbagai kondisi lain.^{24,25} Hidrosefalus ini dibagi menjadi bentuk akut dan kronis. Hidrosefalus akut bisa terjadi dalam beberapa jam setelah awitan dan mekanismenya paling sering disebabkan oleh obstruksi akut jalur CSS, yang lebih jarang umumnya disebabkan karena obstruksi aliran CSS dalam sistem ventrikel oleh bekuan atau debris lain, di mana tekanan intrakranial tinggi. Hidrosefalus kronis berkembang secara bertahap setelah awitan dan dapat menyebabkan tekanan yang tinggi atau normal ketika ventrikel melebar, tergantung pada lambatnya pengembangan dan kecepatan tingkat disproporsi sekresi-absorpsi.¹⁴

Dalam bentuk hidrosefalus kronis ini gangguan jalur CSS normal yang didapatkan bertanggung jawab untuk pelebaran ventrikel. Perubahan leptomeningeal berkontribusi pada obstruksi jalur CSS. Progresivitas, obliterasi araknoiditis leptomeningeal tidak lengkap atau lengkap terutama yang mempengaruhi konveksitas otak, sisterna basalis atau ruang subaraknoid spinal dapat menyebabkan kondisi fisik khusus yang menyebabkan gangguan CSS dan pada setiap tahap menyebabkan absorpsi CSS yang tertunda atau abnormal.²⁶

Pelebaran ventrikel menetap dan tekanan CSS normal

Sebagaimana peningkatan tekanan vena pada NPH, produksi CSS harus dinaikkan melebihi pengurangan resorpsi air pada kapiler dan vena. Kecepatan produksi CSS supratentorial tidak berubah pada subjek sehat dibandingkan pada pasien NPH.²⁷ Parenkim otak subependima yang berbatasan dengan ventrikel

berada pada tekanan yang lebih rendah (dekat tekanan vena) pada NPH. Absorpsi CSS pada regio ini dapat menyeimbangkan absorpsi SSS, yang menjelaskan mengapa tekanan CSS tidak meningkat. Perbedaan NPH dan tipe hidrosefalus komunikan lainnya adalah kemampuan parenkim subependima untuk mengatasi penambahan cairan berlebih sebelum peningkatan tekanan.¹³

Penyempitan jalur penyerapan CSS meningkatkan tekanan ventrikel pada awal yang memiliki dua konsekuensi. Pertama, peningkatan tekanan CSS tidak hanya terjadi pada jalur penyerapan yang menyempit, tetapi juga pada seluruh dinding ventrikel di mana secara efisien diserap oleh kapiler dan pembuluh darah parenkim. Kedua, peningkatan tekanan ventrikel menekan parenkim dan melebarkan ventrikel. Ekspansi ventrikel tersebut secara nyata menurunkan resistensi jalur parenkim sehingga tekanan ventrikel diperlukan untuk mempertahankan tingkat penurunan penyerapan parenkim. Dengan demikian, pada oklusi yang mendadak pada jalur normal, tekanan ventrikel akan meningkat abnormal. Tekanan yang tinggi tersebut diperlukan untuk menggerakkan cairan melawan resistensi yang disebabkan oleh jalur normal yang menyempit dan oleh jalur parenkim paralel yang belum berkembang dengan luas permukaan endodimalnya yang kecil. Setelah ventrikel membesar resistensi aliran transependimal berkurang dan tekanan menurun kembali normal. Sebaliknya, penyempitan bertahap dari jalur normal dapat menyebabkan kenaikan yang tetap kecil pada aliran CSS transependimal. Setiap kenaikan berturut-turut yang terjadi pada ventrikel yang lebih besar membutuhkan peningkatan tekanan ventrikel yang lebih kecil daripada sebelumnya. Penyerapan parenkim CSS yang efisien mencegah ekspansi pelebaran volume parenkim kecuali pada zona periventrikel. Kurangnya pembengkakan otak memungkinkan ekspansi ventrikel yang signifikan terjadi sebelum kompresi oleh tengkorak yang meningkatkan tekanan subdural yang cukup besar.²⁷

Iskemik pada NPH

Penurunan aliran darah otak (ADO) yang ditemukan pada NPH merupakan akibat sekunder dilatasi ventrikel.²⁸ Dilatasi ventrikel juga meningkatkan tekanan intraparenkim dan secara langsung menekan anyaman kapiler atau drainase vena. Dengan adanya penuaan, arteriola di substansia alba dalam menutup, menyebabkan iskemia di substansia alba dalam yang sering ditemukan pada pasien lansia dan pasien dengan NPH. Jika terjadi penurunan aliran darah arteri, maka darah vena yang mengalir keluar akan menjadi lebih sedikit dan menyebabkan berkurangnya resorpsi CSS melalui rute transparenkim/transvena.²⁹ Terdapat aliran

darah yang lebih rendah (29%) yang memasuki SSS pada NPH dibandingkan dengan normal.¹³ Dilatasi ventrikel menyebabkan terganggunya perfusi antara ganglia basalis dan korteks frontal. Pada NPH terjadi disfungsi autoregulasi serebral regional dan *watershed ischemia*.

Aliran darah otak berkurang pada hidrosefalus dewasa.³⁰ Penurunan aliran darah terjadi pada substansia alba periventrikel, ganglia basalis, dan talamus. Adanya tekanan cairan interstitial yang paling besar menyebabkan kompresi lebih besar pada pembuluh darah.²⁷ Reversibilitas iskemia telah dijelaskan dengan adanya peningkatan ADO setelah operasi *shunt* pada NPH.³¹ Komponen reversibel ditemukan pada NPH setelah diversifikasi CSS.¹³

Peningkatan resistensi disebabkan karena penekanan arteri yang disebabkan iskemia pada NPH.²¹ Iskemia pada NPH terjadi akibat penurunan kebutuhan nutrisi yang disebabkan oleh deafferentasi dan penurunan aktivitas neuronal. *Compliance* kraniospinal dapat menurun akibat terjadinya penuaan dan pada sNPH akibat perdarahan serta meningitis. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan vena sehingga vena kortikal menjadi kaku. Kedua hal tersebut semakin menurunkan *compliance* vena.³² NPH tidak dapat dipertahankan kecuali resistensi aliran kapiler meningkat.³³ *Compliance* rendah dengan adanya iskemia pada NPH menyebabkan kompresi vena dan tekanan kapiler tinggi.¹³

Iskemik vena lebih mempengaruhi sistem superfisial dibandingkan sistem yang lebih dalam (teritori sinus rectus) pada NPH yang disebabkan karena adanya perbedaan anatomi dan fisiologinya. Secara normal, efek resistor Starling pada ruang kosong lateral dan subaraknoid mengalir pada vena memelihara tekanan vena kortikal (superfisial) di atas tekanan CSS. Mekanisme ini tidak didapatkan pada sistem vena dalam sehingga tekanan pada vena dalam sama dengan sinus dura.²⁰ Sistem dalam lebih resisten terhadap perubahan tekanan CSS pada saat statis maupun dinamis, di mana sistem superfisial lebih mudah terpengaruh karena vena superfisial mempunyai aliran subaraknoid yang panjang.¹³

Manifestasi klinis NPH

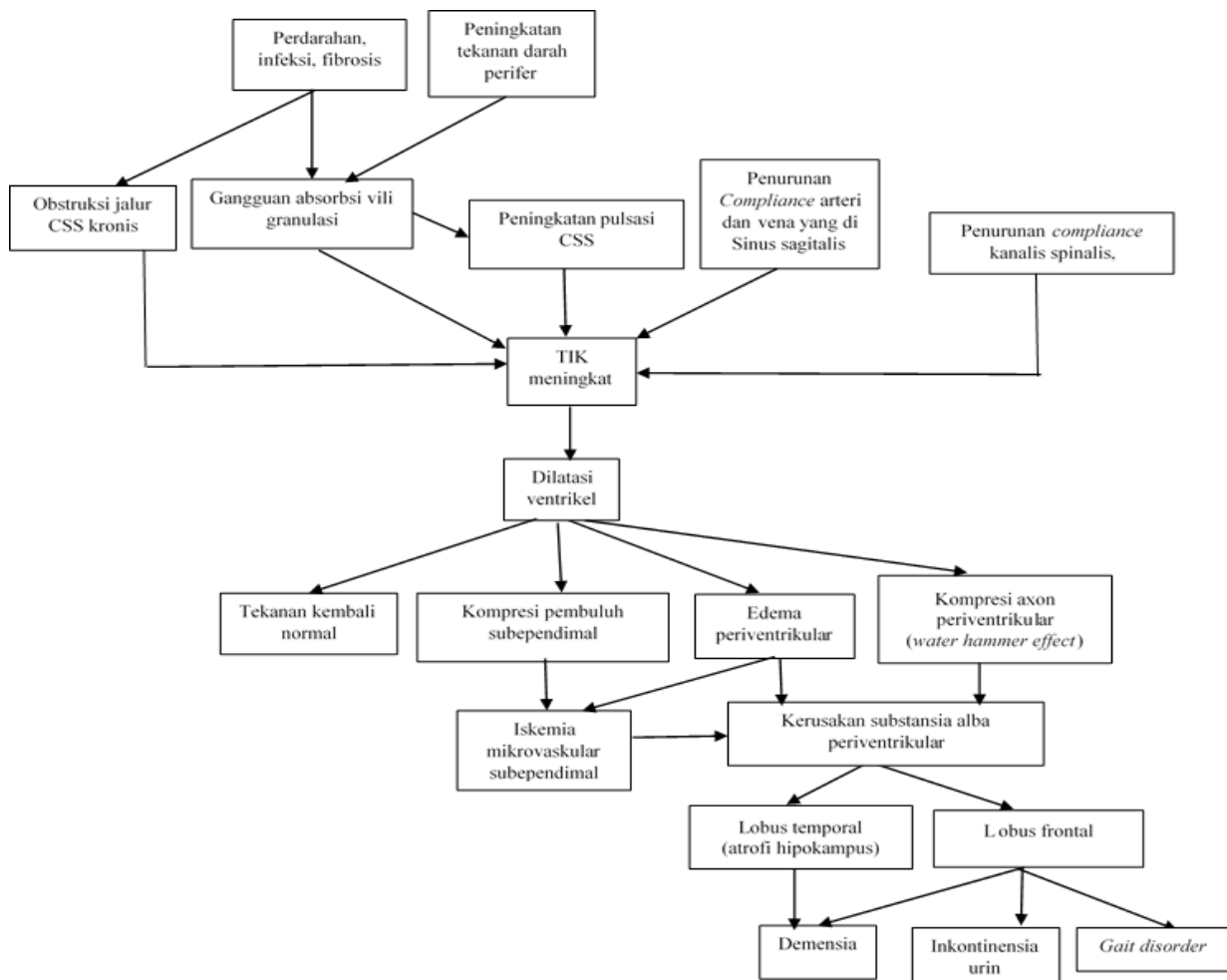
Pelebaran ventrikel menyebabkan kompresi kapsula interna, gangguan pada jaras ganglia basalis,³⁴ dan penekanan pada struktur batang otak misalnya nukleus pedunculopontin³⁵ yang menyebabkan timbulnya gejala neurologis pada NPH.

Cara berjalan (*gait*) pada NPH. Penurunan panjang langkah, penurunan sentuhan kaki ke lantai selama fase mengayun, dan cara berjalan yang berbasis lebar merupakan fitur abnormalitas cara berjalan pada NPH.³⁶ Pembesaran ventrikel menyebabkan kompresi

substansia alba periventrikular. Hal ini mengakibatkan kerusakan pada jaras kortikospinal. Korelasi antara keparahan gejala klinis dan parameter *diffusion tensor imaging* di traktus kortikospinal mendukung hipotesis bahwa gangguan gait pada pasien NPH terjadi akibat kerusakan traktus kortikospinal.³⁷ Meskipun demikian, tanda Parkinson juga sering ditemukan pada pasien NPH yang mengarah pada disfungsi ganglia basalis.³⁸ Ada dua komponen utama dalam kelainan cara berjalan NPH, yaitu hipokinesia terkait disfungsi ganglia basalis dan ketidakseimbangan terkait gangguan frontal.³⁹ Lesi pada *supplementary motor area* (SMA) berasosiasi dengan gangguan gait pada pasien INPH.⁴⁰ Hubungan antara gangguan cara berjalan pada pasien dengan INPH dan SMA diperkuat oleh temuan bahwa gangguan cara berjalan (ditandai dengan langkah yang lambat dengan basis lebar, langkah pendek, dan langkah menyeret) membaik setelah operasi *shunt*. Prosedur ini menyebabkan peningkatan aliran darah kortikal di SMA pasca operasi kortikal pada pasien dengan NPH.⁴¹ Disfungsi SMA pada pasien dengan INPH mungkin merupakan akibat sekunder disfungsi subkortikal frontal karena patologi sentral dari pasien dengan INPH dapat terjadi dalam struktur subkortikal.⁴²

Inkontinensia urin pada NPH. Miksi normal tergantung pada refleks bulbospinal⁴³ yang melibatkan periakueduktus otak tengah, *pontin micturition center* (PMC)⁴⁴, dan medula spinalis. Tonus dari refleks bulbospinal ini ditekan oleh struktur fungsi luhur otak seperti korteks frontal dan ganglia basalis. Akibat pelebaran ventrikel pada NPH, terjadi hipoperfusi lobus frontal⁴⁵ dan penurunan densitas reseptor dopamine D2⁴⁶ yang secara anatomis dapat menyebabkan *overactivity* detrusor. Hal ini menyebabkan inkontinensia urin.⁴⁷

Demensia pada NPH. Penyakit terkait NPH awalnya dicirikan oleh derajat gangguan kognitif dan memori. Lesi pada lobus temporal seperti atrofi hipokampus berhubungan dengan gangguan kognitif berat.⁴⁸ Karena adanya ruang subaraknoid kranial dan absorpsi CSS yang efisien, puncak denyutan vasogenik TIK (Vptik) intraventrikuler sebagian ditransmisikan ke dinding ventrikel dan sebagian ke ruang subaraknoid kranial (karena menurunnya *compliance* spinal). Sebelum diabsorpsi oleh sinus sagitalis, puncak Vptik subaraknoid kranial mendorong efek kuat periodik pada permukaan eksternal temporal (terutama hipokampus) dan lobus frontal. Akibatnya pada NPH lobus frontal



Gambar 1. Bagan patofisiologi NPH

dan temporal mengalami peningkatan intermiten VPtik dua kali lipat: efek internal dan eksternal. Lamanya VPtik internal dan eksternal menyebabkan perubahan degeneratif otak pada substansia alba periventrikuler serta korteks lobus temporal dan frontal. Lobus oksipital dilindungi oleh tentorium, sedangkan lobus parietal dan korteks motor terlindungi oleh lokasinya yang tinggi.¹⁴

Rangkuman patofisiologi NPH hingga menimbulkan manifestasi klinis dapat dilihat pada gambar 1.

RINGKASAN

Patofisiologi terjadinya INPH melibatkan penurunan *compliance* kraniospinal dan gangguan pulsasi CSS, sedangkan patofisiologi SNPH melibatkan disproporsi sekresi absorpsi CSS dan obstruksi jalur CSS kronis yang kemudian akan menyebabkan dilatasi ventrikel. Tekanan yang normal pada NPH disebabkan karena pelebaran ventrikel menyebabkan resistensi subependimal menurun, penyerapan yang efisien pada subependima untuk mengimbangi penyerapan pada sinus sagitalis, peningkatan denyutan dalam kapiler, dan adanya koneksi alternatif jalur CSS. Dilatasi ventrikel menyebabkan edema periventrikel, pendesakan parenkim otak periventrikel dan penurunan aliran darah otak yang menyebabkan lesi pada lobus frontal dan temporal. Lesi tersebut menyebabkan terjadinya trias gejala klasik NPH berupa gangguan cara berjalan, demensia, dan inkontinensia urin.

DAFTAR PUSTAKA

- Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal-pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(4):1-8.
- Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of The Neurological Sciences*. 1965;2(4):307-327.
- Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, *et al*. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2012;52(11):775-809.
- Siraj S. An overview of normal pressure hydrocephalus and its importance: how much do we really know?. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(1):19-21.
- Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2019;13(2):133-143.
- Martin-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LÁ, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquero A. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of the literature. *World Neurosurgery*. 2015;84(6):2002-2009.
- Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(1-2):15-26.
- Nassar BR, Lippa CF. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review for general practitioners. *Gerontology and Geriatric Medicine*. 2016;2:2333721416643702.
- Kirollos R, Helmy A, Thomson S, Hutchinson P, penyunting. *Oxford Textbook of Neurological Surgery*. Oxford University Press; 2019.
- Levy MN, Berne RM, Koepfen BM, Stanton BA, penyunting. *Berne & Levy principles of physiology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006.
- Enzmann DR, Pelc NJ. Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *American Journal of Neuroradiology*. 1993;14(6):1301-1307.
- Qvarlander S, Malm J, Eklund A. The pulsatility curve—the relationship between mean intracranial pressure and pulsation amplitude. *Physiological Measurement*. 2010;31(11):1517-1528.
- Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(9):1574-1585.
- Hamlat A, And M, Sid-ahmed S, Askar B, Pasqualini E. Theoretical considerations on the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia. *Medical Hypotheses*. 2006;67(1):115-123.
- Bateman GA, Siddique SH. Cerebrospinal fluid absorption block at the vertex in chronic hydrocephalus: obstructed arachnoid granulations or elevated venous pressure?. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2014;11(1):11.
- Pyykkö OT, Lumela M, Rummukainen J, Nerg O, Seppälä TT, Herukka SK, *et al*. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PloS one*. 2014;9(3):e91974.
- Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):142.
- Kim DS, Choi JU, Huh R, Yun PH, Kim DI. Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1999;15(9):461-467.
- Castro ME, Portnoy HD, Maesaka J. Elevated cortical venous pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1991;29(2):232-238.
- Portnoy HD, Branch C, Castro ME. The relationship of intracranial venous pressure to hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1994;10(1):29-35.
- Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiologica Supplementum*. 1993;386:1-23.
- Fujimoto A, Matsumura A, Maruno T, Yasuda S, Yamamoto M, Nose T. Normal pressure hydrocephalus after gamma knife radiosurgery for cerebellopontine angle meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2004;11(7):785-786.
- Katayama S, Asari S, Ohmoto T. Quantitative measurement of normal and hydrocephalic cerebrospinal fluid flow using phase contrast cine MR imaging. *Acta Medica Okayama*. 1993;47(3):157-168.
- Traczewski W, Moskala M, Kruk D, Goscinski I, Szwabowska D, Polak J, *et al*. The role of computerized rheoencephalography in the assessment of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurotrauma*. 2005;22(7):836-843.
- Roohi F, Mann D, Kula RW. Surgical management of hydrocephalic dementia in Paget's disease of bone: the 6-year outcome of ventriculo-peritoneal shunting. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2005;107(4):325-328.

26. Bech RA, Juhler M, Waldemar G, Klinken L, Gjerris F. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid out flow resistance and Bwave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1997;40(3):497-502.
27. Levine DN. The pathogenesis of normal pressure hydrocephalus: a theoretical analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1999;61(5):875-916.
28. Owler BK, Pena A, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Harris NG, *et al*. Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(5):579-587.
29. Bradley WG. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77(6):507-508.
30. Ali MA, Carroll KT, Rennert RC, Hamelin T, Chang L, Lemkuil BP, *et al*. Stereotactic laser ablation as treatment for brain metastases that recur after stereotactic radiosurgery: a multiinstitutional experience. *Neurosurgical Focus*. 2016;41(4):E11.
31. Chang CC, Asada H, Mimura T, Suzuki S. A prospective study of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in 162 patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*. 2009;111(3):610-617.
32. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics?. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(1):198-203.
33. Penar PL, Lakin WD, Yu J. Normal pressure hydrocephalus: an analysis of etiology and response to shunting based on mathematical modeling. *Neurological Research*. 1995;17(2):83-88.
34. Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K. Striatal D2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(12):1981-1986.
35. Mocco J, Tomey MI, Komotar RJ, Mack WJ, Frucht SJ, Goodman RR, *et al*. Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. *Neurosurgery*. 2006;59(4): 847-851.
36. Stolze H, Kutzt-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmie S, *et al*. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus—which parameters respond to the CSF tap test?. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(9):1678-1686.
37. Hoza D, Vlasák A, Hořínek D, Sameš M, Alfieri A. DTI-MRI biomarkers in the search for normal pressure hydrocephalus aetiology: a review. *Neurosurgical Review*. 2015;38(2):239-244.
38. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement Disorder*. 1994;9(5):508-520.
39. Bugalhoa P, Guimaraes J. Gait disturbance in normal pressure hydrocephalus: A clinical study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13(7):434-437.
40. Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, *et al*. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology*. 2011;258(11):1949-1957.
41. Nakamizo A, Inamura T, Inoha S, Kuba H, Amano T, Sasaki M, *et al*. Occurrence of subdural hematoma and resolution of gait disturbance in a patient treated with shunting for normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002;104(4):315-317.
42. Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2004;127(5):965-972.
43. De Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147(S2):S25-S40.
44. Blok BFM, Holstege G. Direct projection from periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region): an anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neuroscience Letters*. 1994;166(1): 93-96.
45. Sasaki H, Ishii K, Kono A, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, *et al*. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(1):39-45.
46. Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27(4): 803-810.
47. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, *et al*. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology and Urodynamic*. 2008;27(6):507-510.
48. Golomb G, Wisoff J, Miller DC, Boksayd I, Klugerd A, Weinerb H, *et al*. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(6):778-781.

Efektivitas *repetitive transcranial magnetic stimulation* terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark

Effectivity of repetitive transcranial magnetic stimulation on the improvement of post infarction stroke patients with nonfluent aphasia

Rissa Nurlaila*, Astuti**, Indarwati Setyaningsih**

*KSM Saraf, RSUD Ciamis, Jawa Barat

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
rTMS,
aphasia,
infarction stroke,
TADIR

Aphasia is one of the most common consequences of stroke, approximately 21-38% of stroke patients have aphasia. The recovery of aphasia after stroke depends significantly on the level of neuroplasticity after brain damage. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive and safe method used to induce or improve the neuroplasticity of brain cells. The aim of this study was to investigate the effectivity of 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) conducted 10 times over the Broca's area for improving TADIR score in post-stroke patients with nonfluent aphasia. This study was quasi-experimental with 24 patients with nonfluent aphasia (onset less than 6 months) after first-ever infarction stroke. They were divided into two groups. The rTMS group consisted of 12 subjects receiving 5Hz rTMS therapy (10 sessions, 5 consecutive days in 2 weeks), standard therapy, and cognitive stimulation. The control group with 12 subjects received standard therapy and cognitive stimulation. The outcome was assessed by TADIR score for the fluency, naming, comprehension, and repetitive component. Mann-Whitney analysis was performed to compare TADIR baseline score changes immediately at 2 and 6 weeks after experimental treatment both in rTMS and control groups. The results of analysis, although both groups improved their fluency, naming, comprehension, and repetition abilities after treatment, there were significant differences between the rTMS and control groups in comprehension and naming ($p < 0.05$) abilities at 2 weeks after experimental treatment. Based on this study 5 Hz rTMS therapy of 10 sessions in Broca's area are effective to nonfluent aphasia improvement particularly on short-term naming and comprehension components according to TADIR score.

ABSTRAK

Kata kunci:
rTMS,
aphasia,
stroke infark,
TADIR

Stroke dapat menyebabkan afasia, diperkirakan sekitar 21%-38% pasien stroke akut mengalami afasia. Pemulihan afasia setelah stroke tergantung secara signifikan pada tingkat neuroplastisitas setelah terjadinya kerusakan otak. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) merupakan metode non-invasif yang aman digunakan untuk menginduksi atau meningkatkan perubahan neuroplastisitas sel otak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area Broca terhadap perbaikan afasia nonfluent pasca stroke infark yang dinilai dengan peningkatan skor TADIR. Penelitian menggunakan rancangan kuasi eksperimental dengan subjek penelitian berjumlah 24 pasien dengan afasia pasca stroke infark pertama awitan kurang dari 6 bulan. Kelompok rTMS terdiri dari 12 subjek yang mendapat terapi repetitive TMS 5Hz (10 sesi, 5 hari berturut-turut selama 2 minggu), terapi standar, dan stimulasi kognitif. Kelompok kontrol dengan 12 subjek mendapat terapi standar dan stimulasi kognitif. Outcome penelitian dinilai dengan skor TADIR untuk komponen menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru. Dilakukan analisis Mann-Whitney untuk membandingkan perubahan skor TADIR, setelah pemberian terapi pada minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol. Dari hasil analisis pada kedua kelompok didapatkan peningkatan kemampuan menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru setelah pemberian terapi. Namun demikian, perbedaan yang signifikan hanya pada kemampuan pemahaman dan menamai ($p < 0,05$) setelah 2 minggu pemberian terapi. Berdasarkan penelitian ini, terapi rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area broca efektif untuk perbaikan afasia nonfluent terutama pada komponen fungsi penamaan dan pemahaman jangka pendek yang dinilai dari skor TADIR.

Correspondence:
rissa.nurlaila@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gangguan berbahasa atau yang biasa disebut dengan afasia merupakan salah satu gejala akibat stroke. Afasia secara substansial mempengaruhi kualitas hidup pasien dengan penurunan yang signifikan dari komponen mental dan fisik.¹ Diperkirakan sekitar 21%-38% pasien stroke akut dapat mengalami afasia.²

Proses pemulihan pada afasia cenderung memakan waktu yang lama.³ Pada umumnya pasien yang mengalami afasia dalam periode stroke akut menunjukkan adanya pemulihan spontan terutama selama 2-3 bulan pertama setelah awitan stroke.⁴ Beberapa penelitian tentang afasia menunjukkan hanya 38% penderita afasia yang mengalami resolusi pada 7 hari pertama pasca stroke.³ Perbaikan komplet terjadi pada 24% penderita afasia dalam 18 bulan pertama setelah awitan stroke, dan 43% pasien masih menderita afasia.⁵ Pemulihan bahasa pasca stroke tergantung secara signifikan pada tingkat neuroplastisitas yang diamati pada otak pasien setelah terjadinya kerusakan.⁶

Terapi wicara telah dilaporkan dapat meningkatkan berbagai aspek afasia dalam hal intensitas dan durasi latihan.⁷ Beberapa penelitian tentang terapi obat melaporkan efek obat yang masih terbatas.⁸ Dengan demikian, pengembangan pilihan pengobatan baru sangat penting untuk pasien pasca stroke dengan afasia. Stimulasi otak noninvasif dapat memiliki efek yang menguntungkan dalam pengobatan afasia pasca stroke.⁴ *Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan suatu metode noninvasif dalam menginduksi depolarisasi neuron korteks di bawah tulang kranium.⁹ Metode ini aman digunakan untuk menginduksi atau meningkatkan perubahan neuroplastisitas sel otak.¹⁰ Pemberian TMS yang dilakukan berulang atau *repetitive TMS* (rTMS) melibatkan aplikasi dari serangkaian *pulse* pada frekuensi yang telah ditentukan dan dapat menghasilkan efek yang bertahan lebih lama.⁴

Beberapa bukti menunjukkan bahwa rTMS yang dilakukan pada frekuensi tinggi (≥ 5 Hz) cenderung meningkatkan rangsangan.¹¹ Prosedur rTMS dengan frekuensi rendah (< 5 Hz) pada umumnya menghasilkan inhibisi sinaptik, yang mirip dengan fenomena *long-term depression* (LTD), sedangkan pada rTMS frekuensi tinggi akan menghasilkan fasilitasi/eksitasi sinaps, mirip dengan fenomena *long-term potentiation* (LTP).⁹ Dengan dasar LTD dan LTP inilah maka rTMS dapat digunakan untuk fasilitasi maupun inhibisi area spesifik pada kedua hemisfer.¹²

Alasan di atas menjadi dasar untuk dilakukan suatu penelitian mengenai efek rTMS untuk memperbaiki fungsi bahasa pada pasien afasia pasca stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area Broca terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark

yang dinilai dengan peningkatan skor Tes Afasia untuk Diagnosis Informasi Rehabilitasi (TADIR).

METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuasi eksperimental. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan seluruh subjek penelitian menandatangani *informed consent*. Subjek penelitian adalah pasien pasca stroke infark dengan bukti *head CT scan* (HCTS) yang melakukan kontrol di Poli Saraf dan Poli Memori RSUP Dr. Sardjito, mendapatkan terapi stroke sesuai standar pelayanan medis, dan mendapatkan stimulasi kognitif.

Kriteria inklusi adalah pasien dengan faktor risiko vaskular dan bukti infark pada HCTS, stroke infark pertama awitan kurang dari 6 bulan, usia 18-80 tahun, terdiagnosis afasia *nonfluent* dari hasil tes TADIR, bersedia ikut dalam penelitian ini, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan *Activities of Daily Living* (ADL) dan *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) dependen, gangguan penglihatan dan pendengaran berat, pasien afasia yang memiliki kontraindikasi penggunaan rTMS, pasien dengan gangguan fungsi ginjal serta pasien yang mengalami stroke ulang dalam masa penelitian.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2016 sampai bulan Januari 2017 di Poli Saraf dan Poli Memori RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 24 orang. Subjek dibagi dalam 2 kelompok secara *simple random sampling*, yaitu kelompok rTMS dan kelompok kontrol.

Subjek sebanyak 24 orang dibagi menjadi dua kelompok masing-masing mendapatkan terapi preventif stroke, terapi standar neuroprotektan pirasetam 4800 mg/hari, dan stimulasi kognitif. Kelompok rTMS diberikan terapi rTMS menggunakan *magnetic stimulator* dari Neurosoft™ dengan *figure-of-eight coil* di area *inferior frontal gyrus* (IFG) berdasarkan penelitian sebelumnya.¹³ Stimulasi diberikan pada 2 cm anterior dan 1 cm lateral titik *hotspot* M1 ipsilateral, dengan frekuensi 5Hz pada 80% *motor threshold* (MT) setiap *train* selama 2 menit dengan 2000 *pulse* dalam setiap sesi terapi. Kelompok rTMS mendapatkan terapi sebanyak 2 serial dan setiap serial terdiri dari 5 kali rTMS berturut-turut selama 1 minggu pada hari kerja. Total rTMS dilakukan sebanyak sepuluh kali dalam 2 minggu. Stimulasi kognitif diberikan selama 30 menit.

Alat ukur yang digunakan untuk menilai fungsi bahasa adalah Tes Afasia Diagnostik Informasi dan

Rehabilitasi (TADIR). Tes ini sudah diuji validitas dan reliabilitasnya untuk digunakan di Indonesia.¹⁴ Komponen TADIR yang dinilai di antaranya adalah komponen menyebut, menamai, pemahaman, dan meniru yang dilakukan di awal pemberian terapi, 2 minggu dan 6 minggu setelah pemberian terapi.

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam dua tahap yaitu secara deskriptif, bivariat, dan multivariat. Deskriptif sebagai tahapan pertama digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek seperti jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan, awitan stroke, tipe afasia, letak lesi, faktor risiko stroke, dan skor *baseline* TADIR. Data disajikan dalam rerata dan proporsi antara kedua kelompok. Pada analisis statistik bivariat, uji statistik yang

digunakan pada variabel bebas adalah uji *Mann-Whitney* dan *Friedman*. Uji *Friedman* digunakan untuk analisis komparatif numerik berpasangan dengan pengukuran >2x dan uji *Mann-Whitney* untuk analisis numerik tidak berpasangan pada 2 kelompok dengan >1x pengukuran. Analisis multivariat dilakukan dengan regresi linier untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap perbaikan afasia.

HASIL

Karakteristik data subjek penelitian dan rerata skor TADIR pada awal penelitian disajikan pada tabel 1. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada semua variabel antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	rTMS		Kontrol		<i>p-value</i>
	N	%	N	%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	9	56,25	7	43,75	0,333 ^a
Perempuan	3	37,5	5	62,5	
Pendidikan					
SD	4	44,44	5	55,56	0,203 ^b
SMP	0	0	3	100	
SMA	5	62,5	3	37,5	
Sarjana	3	75	1	25	
Tipe afasia					
Global	4	44	5	55,56	0,958 ^b
TKC	3	60	2	40	
Broca	1	50	1	50	
TKM	4	50	4	50	
Lesi					
Kortikal	9	47,37	10	52,63	0,5 ^a
Subkortikal	3	60	2	40	
Faktor risiko					
Hipertensi	11	50	11	50	0,761 ^a
Diabetes Mellitus	6	66,67	3	33,33	0,2 ^a
Dislipidemia	5	50	5	50	0,66 ^a
Riwayat Jantung	2	50	2	50	0,705 ^a
Merokok	7	50	7	50	0,66 ^a
Skor tes TADIR <i>baseline</i>	rerata±standar bias	median (min-maks)	rerata±standar bias	median (min-maks)	
Menyebut	1,08±1,62	0 (0-4)	0,83±1,11	0 (0-3)	0,887 ^c
Menamai	1,08±1,31	0,5 (0-3)	1,67±0,65	0,5 (0-3)	0,887 ^c
Pemahaman	1,17±1,27	1 (0-3)	1,33±0,65	1 (0-4)	0,887 ^c
Meniru	0,92±0,9	1 (0-2)	1,75±0,75	1 (0-2)	0,713 ^c
Umur (tahun)	55±9,41	53 (42-76)	56,92±9,39	61,5 (41-68)	0,622 ^d
Awitan stroke (bulan)	1,75±0,87	1,5 (1-3)	1,33±0,49	1 (1-2)	0,319 ^c
Profil lipid					
Kolesterol	183,58±44,71	169 (109-241)	199,67±59,78	189(122-305)	0,293 ^d
LDL	120,33±34,45	104,5 (86-182)	130,75±47,3	126 (74-198)	0,102 ^d
Trigliserida	92,67±19,48	86 (72-127)	96,42±19,4	87 (77-128)	0,89 ^d

Keterangan: LDL: *low density lipoprotein*, rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SD: sekolah dasar, SMA: sekolah menengah atas, SMP: sekolah menengah pertama, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, TKC: transkortikal campuran, TKM: transkortikal motorik, ^aUji *Fisher's exact*, ^buji *Chi-square*, ^cUji *Mann-Whitney*, ^dUji T tidak berpasangan.

Outcome penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian rTMS 5Hz sebanyak 10 kali terhadap perbaikan afasia *nonfluent* pasca stroke infark yang dinilai dengan peningkatan skor TADIR. Hasil analisis perbandingan perubahan skor TADIR *baseline*, minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol dapat dilihat pada tabel 2.

Dilakukan analisis uji *Mann-Whitney* perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol pada komponen menyebut,

komponen menamai, komponen pemahaman dan komponen meniru dapat dilihat pada tabel 3.

Dilakukan analisis uji *Mann-Whitney* perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 sampai minggu ke-6 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol pada komponen menyebut, komponen menamai, komponen pemahaman dan komponen meniru dapat dilihat pada tabel 4.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* atau variabel perancu terhadap perubahan skor TADIR

Tabel 2. Perbandingan perubahan skor TADIR *baseline*, minggu ke-2 dan ke-6 antara kelompok rTMS dan kontrol

Skor tes TADIR	rTMS		Kontrol		<i>p-value</i>
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Menyebut					
<i>Baseline</i>	1,08±1,62	0 (0-4)	0,83±1,11	0 (0-3)	0,887
Minggu kedua	2,5±3,06	1 (0-9)	1,83±2,44	0 (0-6)	0,671
Minggu keenam	3,17±4,06	1 (0-11)	2,67±4,19	0 (0-13)	0,713
Uji <i>Friedman</i>	0,009		0,015		
Menamai					
<i>Baseline</i>	1,08±1,31	0,5 (0-3)	1±1,13	0,5 (0-3)	0,887
Minggu kedua	3,33±2,53	2,5 (0-8)	1,92±1,98	2 (0-5)	0,178
Minggu keenam	3,58±2,68	2,5 (0-8)	2,67±2,61	2 (0-7)	0,291
Uji <i>Friedman</i>	<0,001		0,001		
Pemahaman					
<i>Baseline</i>	1,17±1,27	1 (0-3)	1,17±1,33	1 (0-4)	0,887
Minggu kedua	3,42±1,88	3,5 (0-6)	2,33±1,44	2 (0-4)	0,143
Minggu keenam	3,33±2,23	3,5 (0-7)	2,67±1,78	3 (0-6)	0,478
Uji <i>Friedman</i>	<0,001		<0,001		
Meniru					
<i>Baseline</i>	0,92±0,9	1 (0-2)	0,75 (0,75)	1 (0-2)	0,713
Minggu kedua	1,83±1,11	1,5 (0-3)	1,25±1,14	1 (0-3)	0,242
Minggu keenam	2±1,04	2 (1-4)	1,58±1,24	1 (0-4)	0,378
Uji <i>Friedman</i>	<0,001		0,001		

Keterangan: rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi.

Tabel 3. Perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 antara kelompok rTMS dan kelompok kontrol

Skor tes TADIR	rTMS		Kontrol		<i>p-value</i>
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Menyebut	1,42±2,02	0 (0-6)	1±1,41	0 (0-4)	0,799
Menamai	2,25±1,6	2 (0-5)	0,92±1,16	0,5 (0-3)	0,033*
Pemahaman	2,25±1,22	2 (0-4)	1,17±0,83	1 (0-2)	0,028*
Meniru	0,92±0,51	1 (0-2)	0,5±0,52	0,5 (0-1)	0,128

Keterangan: rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*, SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, **p* <0,05

Tabel 4. Perbandingan perubahan skor TADIR minggu ke-2 sampai ke-6 antara kelompok kontrol dan rTMS

Skor tes TADIR	Perlakuan		Kontrol		<i>p-value</i>
	rerata±SB	median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Menyebut	0,67±0,83	0 (0-4)	0,83±2,08	0 (-1-7)	0,977
Menamai	0,25±0,75	0 (-1-2)	0,75±0,97	0 (0-2)	0,291
Pemahaman	0,08±0,9	0 (-1-2)	0,33±0,78	0 (-1-2)	0,242
Meniru	0,17±0,58	0 (-1-1)	0,33±0,49	0 (0-1)	0,59

Keterangan : SB: simpangan baku, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi.

Tabel 5. Perbandingan perubahan skor TADIR selama 2 minggu intervensi rTMS berdasarkan variabel perancu

Variabel perancu	rerata±SB	Menamai		Pemahaman	
		median (min-maks)	rerata±SB	median (min-maks)	
Usia	>60 tahun	0,8±1,22	0 (0-3)	1,1±0,99	1 (0-3)
	<60 tahun	2,14±1,51	2 (0-5)	2,14±1,09	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,022*		0,031*	
Jenis kelamin	Laki-laki	1,56±1,46	1 (0-5)	1,69±1,19	2 (0-4)
	Perempuan	1,63±1,76	1,5 (0-5)	1,75±1,16	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,928		0,976	
Pendidikan	SD	1,22±1,92	0 (0-5)	1,33±1,22	1 (0-4)
	SMP	1,33±0,58	1 (1-2)	0	0
	SMA	0,88±1,55	1,5 (0-5)	1,5±1,2	1,5 (0-3)
	Sarjana	2±1,15	2 (1-3)	2,75±0,96	2,5 (2-4)
	<i>p-value</i>	0,447		0,158**	
Jenis afasia	Global	0,67±0,87	0 (0-2)	1,44±1,01	2 (0-3)
	TKC	1,2±1,09	1 (0-3)	2±1,41	1 (1-4)
	Broca	2,5±0,71	2,5 (2-3)	0	0
	TKM	2,63±1,85	3 (0-5)	1,75±1,39	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,05**		0,877	
Diabetes mellitus	Ya	1,78±1,56	2 (0-5)	2,33±1	2 (1-4)
	Tidak	1,47±1,55	1 (0-5)	1,33±1,11	1 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,599		0,041*	
Hipertensi	Ya	1,55±1,57	1 (0-5)	1,64±1,09	2 (0-4)
	Tidak	2±1,41	2 (1-3)	2,5±2,12	2,5 (1-4)
	<i>p-value</i>	0,587		0,587	
Dislipidemia	Ya	1,7±1,49	1,5 (0-5)	1,9±1,29	2 (0-4)
	Tidak	1,5±1,6	1 (0-5)	1,57±1,09	1,5 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,666		0,472	
Merokok	Ya	1,57±1,5	1 (0-5)	1,43±1,02	1,5 (0-3)
	Tidak	1,6±1,65	1 (0-5)	2,1±1,29	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,977		0,235**	
Penyakit jantung	Ya	1±1,41	0,5 (0-3)	1,75±1,5	1,5 (0-4)
	Tidak	1,7±1,55	1 (0-5)	1,7±1,08	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,431		0,911	
Lokasi	Kortikal	1,05±1,08	1 (0-3)	1,58±1,07	2 (0-4)
	Subkortikal	3,6±1,34	3 (2-5)	2,2±1,48	2 (0-4)
	<i>p-value</i>	0,002*		0,331	

Keterangan: SD: sekolah dasar, SMA: sekolah menengah atas, SMP: sekolah menengah pertama, TADIR: Tes Afasia untuk Diagnosis, Informasi, dan Rehabilitasi, TKC: transkortikal campuran, TKM: transkortikal motorik, **p-value* <0,05, ***p-value* <0,25.

Tabel 6. Analisis variabel perancu penelitian komponen menamai dengan regresi linier

Variabel perancu	<i>p-value</i>	R
Usia	0,054	0,406
Lokasi	0,1	-0,52
Jenis afasia	0,071	0,383

Tabel 7. Analisis variabel perancu penelitian komponen pemahaman dengan regresi linier

Variabel perancu	<i>p-value</i>	R
Usia	0,099	0,352
Pendidikan	0,275	0,238
Diabetes mellitus	0,095	-0,357
Merokok	0,122	0,332

pada penelitian ini dianalisis secara multivariat dan didapatkan beberapa variabel dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ dan $p > 0,05$ dapat dilihat pada tabel 5.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel perancu yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$ dapat dilihat pada tabel 6 untuk komponen menamai.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel perancu yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$ dapat dilihat pada tabel 7 untuk komponen pemahaman.

DISKUSI

Berdasarkan uji *Mann-Whitney* pada tabel 3 dan 4 dapat dilihat perubahan skor TADIR setelah dilakukan

rTMS selama 2 minggu pada kelompok rTMS lebih tinggi pada semua komponen. Perbedaan bermakna didapatkan pada komponen menamai dan pemahaman. Pada minggu kedua sampai minggu keenam perlakuan di mana kedua kelompok hanya diberikan terapi standar saja, tetap didapatkan adanya peningkatan skor TADIR di keempat komponen, tetapi dari analisis statistik tidak didapatkan perbedaan skor TADIR yang signifikan di semua komponen tes. Dapat dilihat dalam penelitian ini perubahan signifikan skor TADIR terjadi karena adanya perlakuan efek rTMS pada kelompok rTMS pada komponen menamai dan pemahaman. Namun demikian, setelah perlakuan dihentikan tidak didapatkan perubahan skor yang signifikan. Oleh karena itu, efek rTMS signifikan saat setelah dilakukan terapi selama 2 minggu, tetapi efek ini tidak bertahan sampai minggu keenam.

Pada penelitian lain didapatkan efek rTMS yang signifikan pada saat setelah dilakukan terapi selama 2 minggu dan efek tersebut masih bertahan pada minggu ke-6 dan minggu ke-10. Peningkatan yang signifikan didapatkan pada komponen *comprehension* ($p = 0,04$), *naming* ($p = 0,01$), *repetitive* ($p = 0,002$), dan *fluency* ($p = 0,025$).¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan Thiel *et al.*¹⁶ didapatkan peningkatan yang signifikan hanya pada komponen *naming* ($p = 0,02$) yang dievaluasi pada minggu kedua saat setelah dilakukan sepuluh kali rTMS, sedangkan untuk komponen *comprehension*, *repetition*, dan *writing* tidak signifikan.¹⁶ Pada penelitian lain, efek rTMS terhadap *naming accuracy* dan *reaction time* tidak signifikan pada minggu kedua setelah selesai dilakukan terapi, tetapi signifikan pada efek jangka panjang evaluasi pada minggu ke-15 dengan $p < 0,01$ dan $p < 0,05$.¹⁷ Pada penelitian yang lain didapatkan efek signifikan rTMS pada *naming accuracy* ($p = 0,024$) dan *reaction time* ($p = 0,04$) setelah selesai dilakukan rTMS sepuluh kali.¹⁸ Perbedaan hasil pada penelitian-penelitian di atas dapat disebabkan oleh ketidakseragaman protokol rTMS. Pada ketiga studi tersebut dilakukan pemberian 1 Hz rTMS pada kontralateral lesi, kecuali studi Khedr *et al.* yang menggunakan 1 Hz rTMS pada kontralateral lesi dan 20 Hz rTMS pada ipsilateral lesi. Terdapat pula perbedaan pada jumlah sesi pemberian rTMS. Selain itu, jumlah sampel pada kebanyakan studi rTMS tergolong sedikit sehingga rentan terjadi positif palsu.¹⁹

Pada pemulihan afasia, kedua hemisfer tampaknya berperan dalam reorganisasi otak. Dari hasil studi pencitraan fungsional penderita afasia *nonfluent* didapatkan peningkatan aktivitas area di sekitar lesi *ipsilateral* maupun area *homotopis kontralateral* di hemisfer kanan walaupun hemisfer kiri tampaknya berperan lebih besar dalam perbaikan gejala afasia pasca stroke.²⁰

Pada penelitian ini, stimulasi rTMS dilakukan dengan frekuensi tinggi pada area Broca di posterior inferior korteks frontal hemisfer dominan. Area Broca terlibat dalam berbagai fungsi bahasa, termasuk produksi bahasa gramatikal, penamaan kata, pemahaman kata, pemahaman kalimat sintaksis yang kompleks, fonologi *working memory*, dan artikulasi.²¹ Seperti yang dilakukan 3 penelitian sebelumnya, rTMS dengan stimulasi frekuensi tinggi pada hemisfer dominan, dengan usaha untuk mengembalikan fungsi jaringan otak kiri dan aktivitas neuron area lesi di daerah Broca dengan memberikan rTMS melalui rangsang eksitatori baik dengan stimulasi *intermittent theta burst stimulation* (iTBS) atau rTMS frekuensi tinggi pada girus frontalis inferior. Pada penelitian ini 2 minggu pasca diberikan rTMS frekuensi tinggi didapatkan perbaikan yang signifikan dalam komponen menamai.^{22,23,24} Penelitian yang dilakukan oleh Szaflarsky *et al.*²² membuktikan efektivitas stimulasi rTMS dengan menggunakan *neuronavigator* TMS mampu menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam fungsi bahasa setelah 2 minggu stimulasi.²² Pada stimulasi area Broca, pemulihan kemampuan bahasa satu tahun pertama pada perbaikan *comprehension*, kemudian selanjutnya diikuti kemampuan *naming*, *repetitive*, dan kemampuan *reading*. Di sisi lain, komponen yang paling akhir mengalami perbaikan adalah *spontaneous speech*.²⁵ Dalam satu tahun pertama pemulihan bahasa terdapat pada kemampuan *comprehension* (70%), kemampuan *repetitive* (50%), dan kemampuan *naming* (47%).^{26,27} Pemulihan komplit terjadi pada 60% pasien dalam satu tahun pertama.²⁸

Perbaikan fungsi verbal yang lebih baik pada pasien stroke awitan akut, berkorelasi dengan peningkatan aktivitas di area girus frontalis inferior kiri. Meningkatnya aktivitas pada sirkuit bahasa di hemisfer yang dominan mendukung tingkat pemulihan yang lebih tinggi pada afasia pasca stroke.²²

Penggunaan rTMS ini bertujuan untuk meningkatkan neuroplastisitas. Stimulasi rTMS frekuensi tinggi secara umum memberikan efek fasilitasi, di mana efek ini serupa dengan LTP. Stimulasi frekuensi tinggi telah terbukti menyebabkan regenerasi bagian hemisfer kiri yang rusak dinilai oleh *diffusion tensor imaging* dengan stimulasi neuron di area lesi dengan parameter yang sesuai dapat meningkatkan kemampuan neuron untuk menjaga kelangsungan hidup neuron dan memfasilitasi pemulihan klinis.¹⁵ Apabila digunakan dengan intensitas yang tepat, aktivitas otak dapat diatur menggunakan TMS tanpa efek samping ketidaknyamanan ataupun efek buruk lainnya. Plastisitas korteks disebabkan oleh stimulasi rTMS dan efek terapi yang dianggap terutama terkait dengan plastisitas sinaps, modifikasi jangka pendek, dan modifikasi jangka panjang dalam

komunikasi saraf yang diperantarai oleh reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) *postsynaps* di mana rTMS melepaskan blokade Mg^{2+} memungkinkan Ca^{2+} memasuki sel *postsynaps* dan merangsang potensiasi jangka panjang.²² Transmisi glutamat memainkan peranan penting pada LTP dan LTD yang tergantung pada *influx* ion kalsium pada *postsynaps*. Peningkatan kalsium mengaktifkan jalur kalsium dan menginduksi perubahan pada neuron *presynaps* dan *postsynaps* yang akan meningkatkan kemampuan sinaps. Konsekuensi signifikan dari proses di atas adalah masuknya reseptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) di neuron *postsynaps* dan fosforilasi langsung dari reseptor AMPA yang ada terutama pada sisi subunit GluR1. Hal tersebut meningkatkan permeabilitas reseptor terhadap kalsium.⁹ *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) meningkat secara signifikan setelah terapi rTMS, yang menunjukkan bahwa rTMS mampu meningkatkan ekspresi BDNF di korteks serebri. Fungsi BDNF sangat penting karena meningkatkan plastisitas sinaps dan penting dalam kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron. Efek jangka panjang pada perbaikan bahasa dimungkinkan karena rTMS dapat menginduksi efek jangka panjang dari BDNF dan GluR1 yang mendasari neuroplastisitas pasca stroke infark.^{9,29}

Pada salah satu penelitian rTMS dengan *neuronavigator* efek yang didapatkan bertahan dengan baik di luar durasi stimulasi pada efek jangka panjang dan perbaikan terdapat pada semua komponen yang berhubungan dengan area bahasa.²²

Stimulasi rTMS dapat meningkatkan eksitabilitas korteks yang akan mengubah pola *maladaptive* ini dengan fenomena seperti LTP. Stimulasi rTMS dapat memperkuat aktivitas sinaps untuk perbaikan fungsi otak yang mengalami kerusakan. Di daerah sekitar lesi ataupun daerah kortikal kontralateral homolog (yang memiliki struktur anatomi yang mirip), rTMS mampu menyeimbangkan jaringan kompensasi untuk mengembalikan fungsi yang hilang karena daerah tersebut mungkin memiliki struktur anatomi yang sama sehingga mampu melaksanakan fungsi yang telah hilang.³⁰

Beberapa penelitian lainnya melakukan rTMS pada hemisfer nondominan dan terdapat satu penelitian yang menggunakan pendekatan bihemisfer. Terapi rTMS inhibisi diberikan pada area yang tidak terpengaruh di homolog area bahasa pada hemisfer nondominan kanan akan meningkatkan fungsi bahasa di hemisfer kiri.¹⁸ Pada afasia subkortikal rTMS frekuensi rendah efektif dalam perbaikan kemampuan kelancaran verbal, penamaan, komprehensi tulisan, membaca, dan menulis. Lesi subkortikal termasuk di antaranya ganglia basal, talamus, kapsula interna, maupun periventrikuler.

Peran subkortikal pada simtomatologi afasia masih menjadi kontroversi dan baru mendapat perhatian selama beberapa dekade terakhir.³¹ Beberapa mekanisme yang diduga merupakan patofisiologi lesi subkortikal di antaranya melibatkan ganglia basalis dan talamus. Ganglia basalis berperan dalam *motor processing* dan talamus berperan dalam memori verbal sehingga dapat menimbulkan gangguan fungsi bahasa. Lesi subkortikal menyebabkan diskoneksi antara bagian superior dan inferior korteks temporal kiri yang dianggap sebagai pusat *lexical semantic processing*.³²

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi linier untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap perbaikan afasia pada komponen menamai dan komponen pemahaman yang dinilai dengan TADIR. Berdasarkan hasil uji regresi linier yang disajikan dalam tabel 6, didapatkan hasil bahwa usia, lokasi lesi, dan jenis afasia tidak mempengaruhi secara signifikan perubahan skor TADIR komponen menamai setelah diberikan intervensi rTMS pada pasien afasia pasca stroke infark. Pada tabel 7 didapatkan hasil bahwa usia, pendidikan, faktor risiko diabetes melitus, dan merokok tidak mempengaruhi secara signifikan dengan perubahan skor TADIR komponen pemahaman setelah diberikan intervensi rTMS pada pasien stroke.

Selama penelitian berlangsung tidak didapatkan adanya laporan mengenai efek samping. Pemberian rTMS frekuensi 5Hz sepuluh kali berturut-turut dengan 80% MT pada penelitian ini dinilai cukup aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Kelemahan pertama adalah dari segi desain penelitian, dikarenakan tidak tersedianya *sham coil* sehingga digunakan metode kuasi eksperimental. Penelitian ini akan lebih baik menggunakan desain *randomised control trial*. Kelemahan selanjutnya adalah ketidakseragaman klasifikasi diagnosis afasia. Selain itu dalam penelitian ini tidak tersedia *neuronavigator* TMS untuk ketepatan lokasi stimulasi sehingga peletakan coil dilakukan melalui pengukuran manual. Beberapa variabel yang mungkin mempengaruhi proses pemulihan afasia pasca stroke seperti luas lesi dan lokasi lesi yang lebih spesifik tidak diikutsertakan dalam penelitian ini terkait kendala teknis di lapangan. Program sesi rTMS yang berulang 10x menjadi kendala subjek penelitian. Selain itu, penelitian ini hanya dilakukan pada satu pusat pelayanan tersier sehingga tidak dapat menggambarkan keadaan pada populasi umum.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, terapi rTMS frekuensi 5Hz sebanyak sepuluh kali efektif terhadap perbaikan

afasia pada komponen fungsi penamaan dan komprehensi jangka pendek yang dinilai dari skor TADIR, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi ajuvan pada pasien afasia *nonfluent* pasca stroke infark. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada tipe afasia lainnya dengan menggunakan frekuensi yang berbeda di hemisfer nondominan, atau dengan *dual frequency* pada hemisfer bilateral.

DAFTAR PUSTAKA

- Berthier ML. Poststroke aphasia. *Drugs & Aging*. 2005;22(2):163–182.
- Salter K, Jutai J, Foley N, Helling C, Teasell R. Identification of aphasia post stroke: a review of screening assessment tools. *Brain Injury*. 2006;20(6):559–568.
- Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, *et al*. The prognosis for aphasia in stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(5):350–357.
- Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain and Language*. 2011;118(1–2):40–50.
- Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(5):530–534.
- Cherney LR, Small SL. Task-dependent changes in brain activation following therapy for nonfluent aphasia: discussion of two individual cases. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(6):828–842.
- Small SL, Llano DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009;9(6):443.
- Bhogal S K, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003;34:987–993.
- Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(20):7521–7526.
- Antal A, Nitsche MA, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*. 2001;12(16):3553–3555.
- Pascual-Leone A, Davey N, Wasserman EM, Rothwell J, Puri B, *penyunting*. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Taylor & Francis; 2002. 295–302 p.
- Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neuropsychology Review*. 2011;21(3):288.
- Dammekens E, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase*. 2014;20(1):1–9.
- Dharmaperwira-Prins RI. Tes afasia untuk diagnosis informasi rehabilitasi. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 1996.
- Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, El-Hammady DH, Khalifa H, Atta H, *et al*. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2014;28(8):740–750.
- Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, *et al*. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*. 2013;44(8):2240–2246.
- Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, Iwański S, Członkowska A. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1–8.
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, *et al*. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient – case report. *Neurocase*. 2005;11(3):182–193.
- Zheng Y, Zhong D, Huang Y, He M, Xiao Q, Jin R, *et al*. Effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in cerebrovascular accident patients: Protocol of a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(52):e18561.
- Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, *et al*. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009;9(6):451–458.
- Ochfeld E, Newhart M, Molitoris J, Leigh R, Cloutman L, Davis C, *et al*. Ischemia in broca area is associated with broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41(2):325–330.
- Szaflarski JP, Vannest J, Steve WW, Difrancesco MW, Banks C, Gilbert D. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induce improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor*. 2011;17(3):132–139.
- Dammekens E, Vanneste S, Ost J, De Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase*. 2014;20(1):1–9.
- Cotelli M, Fertonani A, Miozzo A, Rosini S, Manenti R, Padovani A, *et al* Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2011;21(5):717–741.
- Smania N, Gandolfi M, Aglioti SM, Girardi P, Fiaschi A, Girardi F. How long is the recovery of global aphasia? Twenty-five years of follow-up in a patient with left hemisphere stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2010;24(9):871–875.
- Sul B, Kim JS, Hong BY, Lee KB, Hwang WS, Kim YK, *et al*. The prognosis and recovery of aphasia related to stroke lesion. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2016;40(5):786–793.
- Khrisnan G, Tiwari S, Pai A, Rao SN. Variability in aphasia following subcortical hemorrhagic lesion. *Annals of Neuroscience*. 2012;19:158–160.
- Salter K, Jutai J, Foley N, Helling C, Teasell R. Identification patient aphasia poststroke: A review screening Assessment Tools. *Brain Injury*. 2006;20(6):559–568.
- Zhang X, Mei Y, Liu C, Yu S. Effect of transcranial magnetic stimulation on the expression of c-Fos and brain-derived neurotrophic factor of the cerebral cortex in rats with cerebral infarct. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2007;27(4):415–418.
- Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2011;21(5):579–601.
- Tiksnadi A. Perbaikan afasia pada stroke subkortikal pasca rTMS. *Neurona*. 2015;33(1):4–18.
- Boissezon X, Demonet JF, Puel M, Marie N, Raboyeau G, Albuher JF. Subcortical aphasia: a longitudinal PET study. *Stroke*. 2005;36(7):1476–1483.

Embolisasi partikel pre-operasi *carotid body tumour*

Presurgical particle embolization of left carotid body tumour

Tommy Rachmat Setyawan*, Shakir Husain**

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

**Departemen Neuroradiologi, University of Zurich, Swiss

ABSTRACT

Keywords: carotid body tumour, paraganglioma, tumor embolization

A 35-year-old female patient presented with tingling sensation on the both sides of neck and head from last 6 months. MRA neck showed bilateral carotid body tumour extending to base of skull on left side causing attenuation of bilateral external carotid artery (ECA) and internal carotid artery (ICA) within the mass. Patient underwent excision of right carotid body tumour and is now admitted for excision of the tumour on the left side. The tumour was embolized without further complications. The present case indicates that embolization is effective technique for presurgical procedure.

ABSTRAK

Kata kunci: tumor carotid body, paraganglioma, embolisasi tumor

Seorang wanita 35 tahun datang dengan paresthesia pada kedua sisi leher dan kepala sejak 6 bulan yang lalu. Pemeriksaan MRA leher menunjukkan tumor carotid body bilateral yang menjalar hingga basis cranii sisi kiri dan menyebabkan atenuasi dari external carotid artery (ECA) dan internal carotid artery (ICA) bilateral di dalam massa. Pasien telah dilakukan eksisi tumor carotid body kanan dan sekarang direncanakan untuk eksisi tumor sisi kiri. Tumor diembolisasi tanpa komplikasi lebih lanjut. Kasus ini mengindikasikan bahwa embolisasi merupakan teknik efektif untuk prosedur pre-operasi.

Correspondence:

INTRODUCTION

Carotid body paraganglioma (CBP) are rare neoplasm, commonly benign, account for only 0.5% of all body tumours, but still constitute 60-70% of Head and Neck paraganglioma, they mimic other paragangliomas of the body (glomus jugulare, glomus tympanicum, and pheochromocytoma). Malignant changes occur in 6-12% of cases which ranks CBP as the most frequently occurring malignant head and neck paraganglioma.¹

Presurgical embolization of paragangliomas (glomus tumors) is widely used to devascularize glomus tumors in any location of the head and neck. The most commonly employed materials for embolization are Gelfoam and polyvinyl alcohol (PVA) foam. The use of Gelfoam is rather limited because of its rapid reabsorption rate. PVA is biocompatible, nonabsorbable, and causes effective tumor devascularization.^{2,3}

We describe a case of left carotid body tumour with presurgical embolization using PVA particles.

CASE REPORT

A 35 years old female patient presented with tingling sensation on the both sides of neck and head from last 6

months. Neck Magnetic Resonance Angiography (MRA) showed bilateral carotid body tumour extending to base of skull on left side causing attenuation of bilateral external carotid artery and internal carotid artery within the mass. Patient underwent excision of right carotid body tumour on 31-7-2009. Patient is now admitted for excision of the tumour on the left side. On examination: HR 70/min; BP 120/80 mm Hg. Consciousness, orientation, cranial nerves, motor system, and sensory system were normal. She underwent a presurgical embolization procedure.

Right external carotid artery angiogram showed a small tumour blush. Left external carotid artery angiogram showed a dense tumour blush which was fed by the carotid body branch from the Left Common Carotid Artery bifurcation, the ascending pharyngeal artery and the posterior auricular branch of the occipital artery.

Then, the above mentioned arteries were selectively catheterized using Transcend 0.14 microguidewire and a Tracker Excel 14 microcatheter. Then using PVA particle of 45-150 and 250-355 microns the tumour was selectively embolized until minimal residual tumour blush was present at the inferior pole of the tumour.

Post procedure check angiogram did not reveal any abrupt arterial cut off in the Left Internal Carotid Artery



Fig. 1. MRA of patient's bilateral Carotid Body Tumor

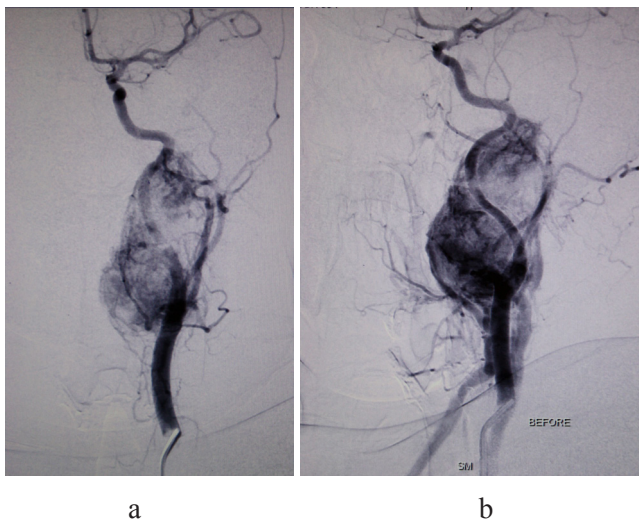


Fig. 2. Angiogram of patient's Carotid Body Tumor, a. Early blush, b. Dense tumor blush

circulation. Post procedure the patient remained stable without any neurological deficit, peripheral pulses were palpable, there was no groin hematoma.

DISCUSSION

Surgical excision is the mainstay of treatment of CBT. Adverse outcomes of surgical treatment including peri-operative death and stroke, cranial nerve injury, and bleeding complication. Cranial nerve XII is the most frequently injured (9.6%), followed by CN X (8.1%). Preoperative embolization aims to reduce blood loss in patient undergoing CBT excision.⁴ This procedure was first performed by Schick et al.⁵ Recent meta-analysis showed that there was no significant mean blood loss difference between patient who had preoperative



Fig. 3. Embolized Carotid Body Tumor

embolization (639 mL; range of mean values 0-1123 mL) and those who did not (653 mL; range of mean values 110-855 mL).⁴ In contrast, meta-analysis by Jackson et al. suggest that blood loss in patients who received preoperative embolization was significantly lower compared with those of surgical excision only. One of the preoperative embolization advantage is reduction in operative time.⁶

Although the benefit of preembolization is still in the matter of debate, preembolization prior to CBT excision is considered safe. No difference was found on TIA, stroke, and CN palsy between patients who received preembolization prior to CBT excision and patients who did not receive preembolization.⁷ However, length of stay could be longer when preembolization conducted. This could lead on costlier hospitalization.⁸

According to Pauw et al.³, four histologic postembolization stages can be identified:

- a. Stage I (early thrombus formation): 2 days after embolization is characterized by thrombus formation.
- b. Stage II (complete thrombus formation): 3 to 7 days after embolization there is proliferation of the intima into the vessels, ingrowth of fibroblasts in consolidated and organized thrombi, and appearance of multinucleated foreign body giant cells with active phagocytosis. The lumen of the vessel is totally obstructed by cellular elements, consolidated fibrin network and embolic material, still without any sign of revascularization.
- c. Stage III (partial revascularization; 9 to 16 days postembolization): The embolization particles undergo fragmentation and inclusion in cytoplasm of multinucleated giant cells. Of the embolized vessels, 30% undergo partial revascularization.
- d. Stage IV (complete obliteration: more than 2 months postembolization): Of the embolized vessels, 40% are completely obliterated but still present, in many

instances, with an endothelial lining, and 30% of the 42 vessels are still partially revascularized.

Two techniques can be used for this purpose: superselective catheterization of the supplying branches and transarterial embolization with particulate agents or a permanent liquid polymerizing agent, and direct intratumoural injection of a permanent liquid polymerizing agent, a technique initially described in 1990 by Deramond.⁹

Presurgical embolization has been acclaimed by many investigators as a useful adjunctive tool in the surgical management of paragangliomas. Shrinkage in tumour vascularity and size, with a consequent decrease in intraoperative blood loss, is the goal. It is believed that a tumour larger than 3 cm is ideally suited for embolization. In a multicompartiment tumour, each compartment is “hemodynamically independent” (ie, individual feeding vessels opacify only the compartments supplied by them). In contrast, one or more feeding vessels may supply a monocompartment paraganglioma, and each artery will supply the entire mass. Most paragangliomas (83%) have a multicompartiment pattern of vascularity. To completely embolize a paraganglioma, all the feeding vessels must be occluded. Most arteries can be embolized using PVA particles, typically varying from 140 to 250 micron in size. In monocompartment tumours, the entire tumor may be successfully embolized through a single feeding vessel by using a liquid embolization material under optimal conditions. The success rate for preoperative embolization (as defined by decreased in tumour size) is estimated at about 80%.¹⁰ The recommended delay between embolization and surgery should be at least 1-2 days to allow embolization-related local oedema to decrease but no longer than 2 weeks to avoid recanalization of the feeding vessels. The choice of the optimal embolic agent depends on the hemodynamic and angioarchitectural factors.⁹

CONCLUSION

This case represents patient with preoperative embolization of left carotid body tumor. Angiography

is required preoperatively in larger paragangliomas for surgical planning and often for preoperative embolization. The prognosis is directly related to the location of the tumor. Patients with paragangliomas arising at the carotid body have the best outcome.

REFERENCES

1. Albsoul NM, Alsmady MM, Al-Aardah MI, Altaher RN. Carotid body paraganglioma management and outcome. *European Journal of Scientific Research*. 2009;37(4):567–574.
2. Valavanis A. Preoperative embolization of the head and neck: indications, patient selection, goals, and precautions. *American Journal of Neuroradiology*. 1986 Oct;7(5):943–952.
3. Pauw BKH, Makek MS, Fisch U, Valavanis A. Preoperative embolization of paragangliomas (glomus tumors) of the head and neck: histopathologic and clinical features. *Skull Base*. 1993;3(01):37–44.
4. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A systematic review and Meta-analysis of the presentation and surgical management of patients with carotid body tumours. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;57(4):477–486.
5. Schick PM, Hieshima GB, White RA, Fiaschetti FL, Mehringer CM, Grinnell VS, et al. Arterial catheter embolization followed by surgery for large chemodectoma. *Surgery*. 1980;87(4):459–64.
6. Jackson RS, Myhill JA, Padhya TA, McCaffrey JC, McCaffrey TV, Mhaskar RS. The effects of preoperative embolization on carotid body paraganglioma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015;153(6):943–950.
7. Texakalidis P, Charisis N, Giannopoulos S, Xenos D, Rangel-Castilla L, Tassiopoulos AK, et al. Role of Preoperative Embolization in Carotid Body Tumor Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 2019;129:503–513.e2.
8. Britt CJ, Mydlarz WK. Should Pre-operative Embolization Be Utilized Routinely for Carotid Body Tumors Prior to Surgical Excision? In: Gooi Z, Agrawal N, editors. *Difficult Decisions in Head and Neck Oncologic Surgery*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
9. Quadros RS, Gallas S, Delcourt C, Dehoux E, Scherperel B, Pierot L. Preoperative embolization of a cervicodorsal paraganglioma by direct percutaneous injection of onyx and endovascular delivery of particles. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(9):1907.
10. Muthukumar N, Maran M. Vagal paraganglioma presenting as jugular foramen syndrome. *University Journal of Surgery and Surgical Specialities*. 2015;1(1).

Catatan untuk Penulis

Berkala NeuroSains hanya memuat artikel asli, yang berhubungan dengan ilmu-ilmu penyakit saraf. Artikel belum pernah dipublikasikan dimanapun. Artikel dapat berupa laporan penelitian, laporan kasus dan tinjauan pustaka, dimana isinya merupakan hal yang baru atau kasus langka, edukatif, praktis dan inovatif. Karangan dapat ditulis menggunakan bahasa Inggris ataupun bahasa Indonesia dan penulis harus mengikuti pedoman penulisan yang sudah ditentukan.

Naskah yang sudah masuk menjadi milik penyunting, tidak diperkenankan diterbitkan di lain majalah tanpa seijin penyunting. Tim penyunting berhak merubah tata letak naskah dan pengaturan isi untuk disesuaikan dengan aturan majalah. Penyunting tidak bertanggung jawab atas isi naskah/data. *Ethical clearance* harus disertakan untuk artikel penelitian yang melibatkan subjek manusia dan hewan coba.

Pedoman artikel penelitian

Naskah artikel penelitian terdiri atas judul (bahasa Indonesia dan bahasa Inggris), nama lengkap para penulis, abstrak (bahasa Inggris dan bahasa Indonesia), institusi para penulis, korespondensi, pendahuluan, tujuan, metode, hasil, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka dan lampiran.

Pedoman laporan kasus

Naskah harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, manajemen kasus, dilengkapi foto/ilustrasi, diskusi dan diakhiri simpulan, saran dan daftar pustaka.

Pedoman artikel review

Naskah *review* harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, pendahuluan, diskusi dan diakhiri simpulan, saran dan daftar pustaka.

Petunjuk umum

1. Penulisan artikel

Naskah makalah lengkap diserahkan bersama 1 CD dan 3 buah *hardcopy* dan ditulis menggunakan MS Word, spasi ganda. Jumlah halaman tidak melebihi 30 halaman kertas A4 dengan batas tepi 2,5 cm (atas, bawah, kanan, kiri) dan jenis huruf *Times New Roman* ukuran 12. Setiap halaman dicantumkan nomor pada bagian kanan bawah dimulai dari halaman judul hingga halaman terakhir.

2. Judul

Judul yang digunakan harus singkat, spesifik dan informatif. Judul tidak boleh melebihi 14 kata dalam bahasa Indonesia atau 10 kata dalam bahasa Inggris.

3. Nama penulis

Nama penulis disebutkan lengkap tanpa gelar beserta afiliasi penulis dan alamat korespondensi (memuat alamat pos, nomor telepon, fax, dan alamat surel). Nama penulis hendaknya konsisten dengan publikasi-publikasi sebelumnya.

4. Abstrak

Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, meliputi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan simpulan atau *introduction, methods, results, conclusion* (tidak melebihi 250 kata untuk masing-masing bahasa). Kata kunci atau *keywords* (3-5 kata) dituliskan di bawah abstrak.

5. Pendahuluan

Pendahuluan berisi latar belakang secara singkat, formulasi, tujuan dan keuntungan.

6. Hasil

Hasil disampaikan dalam *logical sequence* dengan tabel/ilustrasi seminimal mungkin, simbol matematik harus jelas, angka desimal ditulis terpisah menggunakan tanda koma (bahasa Indonesia) dan titik (bahasa Inggris).

7. Tabel

Tabel disajikan sesuai teks dan diletakkan pada halaman yang sama dengan penjelasannya, dan ditulis sesuai urutan angka. Judul singkat dituliskan di atas tabel. Di bagian bawah tabel dapat diberikan penjelasan dan keterangan tabel. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah, tanpa ada garis vertikal maupun horizontal di bagian dalam tabel. Isi tabel sesuai dengan tujuan penelitian. Tabel dalam file harus dapat diedit, bukan dalam bentuk gambar.

8. Gambar

Semua bentuk grafik, foto, ataupun diagram akan dianggap sebagai gambar yang diserahkan sebagai file terpisah. File gambar diserahkan dalam format GIF, TIFF, EPS, atau JPEG dengan resolusi minimal 300 dpi. Gambar diberi nomor secara berurutan dengan angka Arab (1,2,3, dst). Jika gambar diambil

dalam bahasa Inggris harus diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Foto orang yang mungkin dapat dikenali harus disertai izin tertulis. Gambar yang pernah dipublikasi harus diberi acuan dan diberi nomor urut sesuai dengan pemunculan dalam teks. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah. Pada artikel berbahasa Indonesia, keterangan gambar harus menggunakan bahasa Indonesia.

9. Diskusi

Diskusi menjelaskan hasil, bagaimana menjawab pertanyaan penelitian, perbedaan atau persamaan dengan penelitian sebelumnya, dan pengembangan selanjutnya. Simpulan dan saran dituliskan di akhir diskusi.

10. Ucapan Terima Kasih

Bila diperlukan ucapan terima kasih dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar.

11. Daftar Pustaka

Daftar Pustaka disusun dengan sistem Vancouver. Untuk kutipan referensi dengan enam atau kurang penulis, semua penulis harus terdaftar. Ketika terdapat tujuh atau lebih penulis, hanya enam penulis yang harus terdaftar diikuti oleh *et al.*

Contoh:

Penulisan kepastakaan di dalam naskah:

. Menurut Tohgi *et al.*³ beberapa hal yang

.dalam pengertian kasus tersebut.⁴

Penulisan dalam daftar pustaka:

Artikel standar

Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov 1;75(11):1575–83.

Rujukan lebih dari 6 penulis

Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160–8.

Suatu Organisasi sebagai Sumber

World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018.

Tanpa Nama Penulis

Guidelines for management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(4):579–83.

Volume dengan Suplemen

Hickie IB, Scott EM, Cross SP, Iorfino F, Davenport TA, Guastella AJ, *et al.* Right care, first time: a highly personalised and measurement-based care model to manage youth mental health. *Med J Aust*. 2019;211(S9).

Buku dan Monograf Lain

Penulis Perorangan

Berkowitz A. *Clinical neurology and neuroanatomy: a localization-based approach*. New York: McGraw-Hill Education; 2017. 322 p.

Editor (Penyunting) sebagai Penulis

Kumar V, Abbas AK, Aster JC, penyunting. *Robbins basic pathology*. Edisi ke-16. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Bab dalam Buku

Altobelli N. Airway management. Dalam: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, penyunting. *Egan's fundamentals of respiratory care*. Edisi ke-10. St. Louis: Saunders Mosby; c2013. p. 732-86.

Prosiding Konferensi

Verma AS. Assessment of autonomic function during ictal and interictal period of migraine. *Proceeding of the 6th international conference on neurology and neuroscience*; 2018 Juni 11-13; London, UK: Allied Academies; 2018.

Disertasi

Sasmita PK, Wibowo S, Setyopranoto I, Sadewa AH. Hubungan kadar matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dan protein S100Beta dengan defisit neurologi pasien perdarahan intraserebral akut [disertasi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2018.

Materi Elektronik

Artikel Jurnal dalam Format Elektronik

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, *et al.* Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. *J Clin Ultrasound [Internet]*. 2013 Jan [diunduh 2015 Apr 27];41(1):10-7. Tersedia dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.21990/full> DOI: 10.1002/jcu.21990