

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

- Korelasi antara abnormalitas rontgen servikal terhadap disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache***
Fery Luvita Sari, Subagya, Sri Sutarni 103-107
- Studi determinan *caregiver* terhadap kualitas hidup penderita demensia**
Resa Budi Deskianditya, Astuti, Yudiyanta 108-114
- Pengaruh *clinical pathway* terhadap perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta**
Nofie Artriawan, Sri Sutarni, Paryono 115-119
- Correlation of HbA1c level with electrodiagnostic parameters of diabetic autonomy neuropathy**
Isnaini Ashar, Yudiyanta, Ahmad Asmedi 120-125
- Kemoterapi temozolomide pada *glioblastoma multiforme***
Fidha Rahmayani, Pernodjo Dahlan, Subagya 126-134
- Peran diagnostik elektroensefalografi pada ensefalitis**
Hanandyasto Angganindya Pratama, Ahmad Asmedi, Damodoro Nuradyo, Abdul Gofir 135-142
- Gambaran elektroensefalografi pada tumor otak**
Bethadina Purnamawati Prasetyo Dewi, Samekto Wibowo, Imam Rusdi 143-149
- Terapi sel punca pada penyakit Parkinson**
Sili Putri Adisti, Subagya, Samekto Wibowo 150-157

Korelasi antara abnormalitas rontgen servikal terhadap disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache*

Correlation between cervical x-ray abnormalities and neck disability in cervicogenic headache patients

Fery Luvita Sari*, Subagya**, Sri Sutarni**

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

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

ABSTRACT

Keywords:
cervical x-ray
abnormalities,
neck disability,
cervicogenic headache,
NPDI

Secondary headache that is often found is cervicogenic headache (CH), which is one type of secondary headache due to abnormalities of the cervical vertebrae. Headache can occur together with neck pain which causes neck disability. Cervical x-ray examination is the first diagnostic test that is often performed in patients with complaints of neck pain. Functional disability of neck pain can be evaluated by using Neck Pain Disability Index (NPDI). There were no prior studies using NPDI in CH patients at Sardjito Hospital.

This study aims to determine the correlation between cervical x-ray abnormalities and neck disability in CH patients.

This was a cross-sectional study. Subjects were recruited by consecutive sampling. The research subjects were patients who came to the Outpatient Department of Neurology at Sardjito Hospital with a diagnosis of CH that was confirmed by NPDI measurement and AP/lateral/oblique cervical x-ray examination.

Sixty-nine subjects with the basic characteristics of 48(69.6%) women, 21(30.4%) men, 38(55.1%) subjects with mild cervical x-ray abnormalities, 10(14.5%) moderate, 21(30.4%) severe, with NPDI mean score of 22.2 ± 15.4 . The results of bivariate analysis between NPDI and independent variables, significant in duration of illness ($p = 0.007; r = 0.320$), history of head trauma ($p = 0.002; r = -0.365$), Numeric Pain Scale (NPS) ($p = 0.000; r = 0.558$), Range of Motion ($p = 0.000; r = 0.558$), trigger point ($p = 0.004; r = -0.342$). Multivariate analysis was significant in body weight ($p = 0.041; B = 0.580; 95\%CI -1.097 - (-0.035)$) and NPS ($p = 0.000; B = 4.176; 95\%CI 2.720 - 5.633$) with $R^2 = 0.534$.

This study suggests that there is no correlation between cervical x-ray abnormalities and neck disability in CH patients.

ABSTRAK

Kata kunci:
abnormalitas rontgen
servikal,
disabilitas leher,
cervicogenic headache,
NPDI

Nyeri kepala sekunder yang banyak dijumpai adalah cervicogenic headache (CH), yaitu salah satu tipe nyeri kepala sekunder akibat kelainan dari vertebra servikal. Nyeri kepala dapat muncul bersamaan dengan nyeri leher yang menyebabkan disabilitas leher. Pemeriksaan foto polos servikal menjadi tes diagnostik pertama yang sering dilakukan pada pasien dengan keluhan nyeri leher. Disabilitas fungsional dari nyeri leher dapat dievaluasi salah satunya dengan neck pain disability index (NPDI). Belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya pada pasien CH di RSUP Dr. Sardjito yang menggunakan alat ukur NPDI.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara abnormalitas rontgen servikal terhadap disabilitas leher pada pasien cervicogenic headache.

Rancangan penelitian menggunakan metode potong lintang. Subjek direkrut secara consecutive sampling. Subjek penelitian adalah pasien yang datang ke poli Saraf RSUP Dr. Sardjito dengan diagnosis cervicogenic headache dilakukan pemeriksaan menggunakan instrumen NPDI dan pemeriksaan rontgen servikal posisi AP/lateral/oblik.

Subjek penelitian sebanyak 69 yang memenuhi kriteria dengan karakteristik dasar wanita 48(69,6%), laki-laki 21(30,4%), subjek derajat abnormalitas rontgen servikal ringan 38(55,1%), sedang 10(14,5%), berat 21(30,4%), dengan skor NPDI rata-rata $22,2 \pm 15,4$. Hasil analisis bivariat antara NPDI dengan variabel bebas, signifikan pada lama menderita ($p = 0,007; r = 0,320$), riwayat trauma kepala ($p = 0,002; r = -0,365$), numeric pain scale (NPS) ($p = 0,000; r = 0,558$), range of motion (ROM) ($p = 0,000; r = 0,558$), trigger point ($p = 0,004; r = -0,342$). Analisis multivariat signifikan pada berat badan ($p = 0,041; B = 0,580; 95\%CI -1,097 - (-0,035)$) dan NPS ($p = 0,000; B = 4,176; 95\%CI 2,720 - 5,633$) dengan $R^2 = 0,534$.

Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat korelasi antara abnormalitas rontgen servikal dengan disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache*.

Correspondence:
feryluyitasari@gmail.com

PENDAHULUAN

Cervicogenic headache adalah nyeri alih dari berbagai struktur servikal yang diinervasi oleh 3 saraf spinalis servikalis, sendi atlantooksipital, sendi atlantoaksial, sendi zygapofisial C2-3, diskus intervertebralis C2-3, dan *trigger point* di miofasial servikal.^{1,2} *Cervicogenic headache* dialami oleh 15-20% pasien di dunia dengan nyeri kepala kronis, usia rata-rata 42,9 tahun dan perbandingan antara perempuan dan laki-laki adalah 4:1.³ Nyeri kepala ini dapat muncul dengan nyeri leher ipsilateral, bahu, dan lengan.^{4,5}

Pada pasien dengan gangguan servikal sering muncul gejala klinis *cervicogenic headache* yang masih banyak perdebatan.⁶ Terdapat perbedaan pendapat dari banyak klinisi yang secara rutin menganalisis dan melakukan manajemen abnormalitas servikal yang sesuai dengan *cervicogenic headache*. Istilah *cervicogenic headache* diadopsi oleh sejumlah organisasi, tetapi kriteria diagnostiknya belum dapat diterima secara universal sehingga sulit untuk memberikan data epidemiologi yang tepat.⁷ Adanya perdebatan mengenai diagnosis yang tepat pada kasus ini, menyebabkan penanganan yang diberikan juga masih berbeda-beda sesuai hasil diagnosis menurut klinisi.^{8,9} Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menghasilkan persamaan persepsi dalam pedoman diagnosis serta manajemen.¹⁰

Kasus *cervicogenic headache* membutuhkan pemeriksaan rontgen servikal yang dapat memberikan gambaran berupa pembentukan spur osteofit, penyempitan foramina intervertebra, kelengkungan vertebra, diskus intervertebralis, klasifikasi, serta perubahan korpus seperti osteofit dan fraktur.¹¹ Tidak terdapat perbedaan signifikan hasil rontgen servikal pada pasien dengan kecurigaan *cervicogenic headache* dibanding kontrol.¹² Penelitian lain menyebutkan bahwa presentasi klinis pada sebagian besar pasien dengan rontgen servikal yang abnormal menyerupai nyeri kepala primer.¹³ Di Poli Saraf RSUP Dr. Sardjito, didapatkan rata-rata 15 pasien setiap bulannya dengan kecurigaan *cervicogenic headache*, kemudian dilakukan pemeriksaan rontgen servikal. Kasus dengan klinis mengarah *cervicogenic headache* semakin banyak ditemukan, tetapi sedikit yang diagnosis sesuai, abnormalitas rontgen servikal merupakan salah satu yang mendukung diagnosis.¹⁴ Di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito, dalam sebulan permintaan foto polos vertebra servikal berkisar 30-40 pasien dengan hasil kelengkungan vertebra melurus hampir 40%, tetapi bukan dengan diagnosis *cervicogenic headache*.¹⁵

Pasien *cervicogenic headache* dengan nyeri leher dapat diukur secara subjektif dengan *visual analog scale* (VAS) dan adanya keterbatasan *range of motion* (ROM) leher mengindikasikan disabilitas atau keterbatasan fungsional leher. Disabilitas fungsional dari nyeri leher dapat dievaluasi dengan *Neck Pain Disability Index* (NPDI) yang memiliki nilai reliabilitas 0,95 dan validitas 0,88.¹⁶

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan adanya korelasi antara abnormalitas rontgen servikal dengan disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache*.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik potong lintang yang dilaksanakan pada bulan Desember 2017 sampai Mei 2018 di Poli Saraf RSUP Dr. Sardjito. Kriteria inklusi adalah pasien dengan keluhan nyeri kepala dan atau nyeri leher, secara klinis dan pemeriksaan fisik didiagnosis *cervicogenic headache* sesuai International Headache Society (IHS), berusia 18-59 tahun, bersedia ikut dalam penelitian, mengisi kuesioner dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi berupa nyeri kepala dan atau nyeri leher dengan kecurigaan infeksi intrakranial atau neoplasma, pasien dengan riwayat operasi vertebra servikal.

Teknik pengambilan sampel dengan cara berurutan, didapatkan total 69 subjek. Anamnesis dilakukan dengan fokus untuk mendapatkan informasi mengenai identitas, jenis kelamin, usia, lama menderita, riwayat trauma kepala serta membantu penegakan diagnosis sesuai kriteria IHS, serta memberikan kuesioner NPDI. Pemeriksaan fisik medis dilakukan satu kali dengan fokus utama menilai berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT), lingkaran leher, *Numeric Pain Scale* (NPS), *range of motion* (ROM), dan *trigger point*. Subjek diberikan pengantar untuk pemeriksaan rontgen servikal di bagian radiologi.

Variabel bebas berupa gambaran abnormalitas rontgen servikal posisi anterior-posterior, lateral, oblik yang terbagi menjadi derajat ringan, sedang, dan berat.¹⁷ Pembacaan rontgen dilakukan oleh 1 dokter spesialis radiologi yang sebelumnya sudah dilakukan evaluasi kesepakatan antara pembaca I dan II melalui uji Kappa dengan hasil 0,80. Variabel tergantung adalah disabilitas leher yang diukur dengan modifikasi NPDI versi bahasa Indonesia yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya.¹⁶ Variabel perancu yang dikendalikan adalah usia, jenis kelamin, lama menderita, riwayat trauma kepala, tinggi badan, berat badan, IMT, lingkaran leher, NPS, ROM, dan *trigger point*.

Penelitian ini mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Setiap pasien yang terlibat sebagai sampel penelitian ini diberikan penjelasan mengenai tujuan dan cara-cara penelitian yang akan dilakukan secara rinci serta menandatangani *informed consent* secara sukarela dan tidak terdapat *conflict of interest* dengan pihak sponsor manapun.

HASIL

Hasil penelitian didapatkan bahwa jumlah subjek perempuan sebanyak 48 (69,6%) dan laki-laki 21 (30,4%). Subjek penelitian berdasarkan usia 45,9±11,6 tahun, dengan rentang usia 20 hingga 59 tahun. Hasil penelitian mengenai lama menderita nyeri 2±2 tahun, dengan rentang 4 bulan hingga 10 tahun, 27 (39,1%) subjek dengan riwayat trauma kepala dan 42 (60,9%) tanpa riwayat trauma kepala. Tinggi badan reratanya 159,5±7,2 cm dengan rentang antara 144 hingga 177 cm, sedangkan berat badan rerata 58,5±11,4 kg dengan rentang 36 hingga 100 kg. IMT 21,69±3,68 kg/m², dengan rentang 15 hingga 35,9 kg/m². Lingkar leher reratanya 37,4±4,2 cm dengan rentang 30 hingga 48 cm. NPS 4,7±1,8 dan rentang 2 hingga 10. ROM bebas 34 (49,3%) subjek dan terbatas 35 (50,7%). *Trigger point* positif 48 (69,6%) dan negatif 21 (30,4%) subjek. Derajat abnormalitas rontgen servikal ringan 38 (55,1%), sedang 10 (14,5%), berat 21 (30,4%) subjek. Skor NPDI reratanya 22,2±15,4, rentang persentase 2 hingga 74% (tabel 1).

Hasil analisis bivariat antara variabel bebas dengan NPDI, masing-masing menyatakan bahwa jenis kelamin memiliki arah korelasi positif dengan NPDI walaupun tidak bermakna secara statistik ($p = 0,067$; $r = 0,587$). Hal serupa pada berat badan ($p = 0,228$; $r = 0,147$), IMT ($p = 0,156$; $r = 0,202$) dan lingkar leher ($p = 0,199$; $r = 0,157$). Usia terhadap NPDI memiliki arah korelasi negatif dan tidak bermakna secara statistik ($p = 0,457$; $r = -0,091$), juga tinggi badan ($p = 0,920$; $r = -0,012$). Analisis bivariat riwayat trauma kepala memiliki arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi lemah dan bermakna secara statistik ($p = 0,002$; $r = -0,365$), serupa pada *trigger point* ($p = 0,004$; $r = -0,342$). Hasil analisis bivariat lama menderita terhadap NPDI, didapatkan hasil signifikan dengan arah korelasi positif ($p = 0,007$; $r = 0,320$). Begitu pula NPS ($p = 0,000$; $r = 0,558$), ROM ($p = 0,000$; $r = 0,558$). Hasil analisis bivariat antara variabel bebas utama yaitu derajat abnormalitas rontgen servikal terhadap NPDI didapatkan hasil signifikan, arah korelasi positif, kekuatan korelasi sedang ($p = 0,000$; $r = 0,454$) (tabel 2).

Lama menderita, riwayat trauma kepala, berat badan, IMT, lingkar leher, NPS, ROM dan *trigger point* dapat

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

		N	%	Rerata±SD	Min-maks
Jenis Kelamin	Perempuan	48	69,6		
	Laki-laki	21	30,4		
Usia				45,9±11,6	20-59
Lama menderita				2,0±2,0	0,3-10
Riwayat trauma kepala	Tidak	42	60,9		
	Ya	27	39,1		
Tinggi badan				159,5±7,2	144-177
Berat badan				58,5±11,4	36-100
Indeks massa tubuh				21,69±3,68	15-35,9
Lingkar leher				37,4±4,2	30-48
NPS				4,7±1,8	2-10
<i>Range of motion</i>	Terbatas	35	50,7		
	Bebas	34	49,3		
<i>Trigger point</i>	Positif	48	69,6		
	Negatif	21	30,4		
Derajat abnormalitas rontgen servikal	Ringan	38	55,1		
	Sedang	10	14,5		
	Berat	21	20,4		
NPDI				22,2±15,4	2-74

Ket: NPDI=Neck Pain Disability Index, NPS=Numeric Pain Scale.

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap NPDI

Variabel bebas	r	p
Jenis kelamin	0,067	0,587
Usia	-0,091	0,457
Lama menderita	0,320	0,007*
Riwayat trauma kepala	-0,365	0,002*
Tinggi badan	-0,012	0,920
Berat badan	0,147	0,228
Indeks Massa Tubuh (IMT)	0,156	0,202
Lingkar leher	0,157	0,199
<i>Numeric Pain Scale</i> (NPS)	0,558	0,000*
<i>Range of Motion</i> (ROM)	0,558	0,000*
<i>Trigger point</i>	-0,342	0,004*
Derajat abnormalitas rontgen servikal	0,454	0,000*

* $p < 0,05$

menjadi variabel perancu dengan nilai $p < 0,25$, sehingga dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi linier. Berdasarkan hasil analisis multivariat, variabel berat badan dan NPS memiliki hubungan signifikan dengan disabilitas nyeri leher. Berat badan ($p = 0,041$; $\beta = 0,580$; 95%CI -1,097–(-0,035), menunjukkan peningkatan berat badan 1 kg akan meningkatkan NPDI sebesar 0,580. NPS ($p = 0,000$; $\beta = 4,176$; 95%CI 2,720-5,633, menunjukkan peningkatan NPS 1 satuan akan meningkatkan NPDI sebesar 4,176. Derajat abnormalitas rontgen servikal sebagai variabel bebas utama, tidak menunjukkan hasil bermakna ($p = 0,544$; $\beta = 1,095$; 95%CI -2,496–4,687. Hasil $R^2 = 0,534$ menunjukkan berat badan dan NPS mempengaruhi NPDI sebesar 53,4% (tabel 3).

Tabel 3. Hasil analisis multivariat terhadap NPDI

Variabel	β	p	95% CI	R ²
Lama menderita	1,316	0,055	(-0,027) – (2,660)	
Riwayat trauma kepala	-1,601	0,611	(-7,870) – (4,668)	
Berat badan	0,580	0,041*	(-1,097) – (-0,035)	
Indeks Massa Tubuh (IMT)	1,687	0,044	0,043 - 3,313	
Lingkar leher	0,971	0,021	0,150 - 1,793	0,534
Numeric Pain Scale (NPS)	4,176	0,000*	2,720 - 5,633	
Range of Motion (ROM)	3,907	0,335	(-4,139) – (11,95)	
Trigger point	0,941	0,785	(-5,939) – (7,821)	
Derajat abnormalitas rontgen servikal	1,095	0,544	(-2,496) – (4,687)	

* $p < 0,05$

DISKUSI

Berdasarkan hasil analisis bivariat antara derajat abnormalitas rontgen servikal terhadap NPDI didapatkan hasil signifikan dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi sedang. Hasil ini sesuai dengan penelitian Shimohata *et al.*¹⁹ dengan $p < 0,001$, dan menyatakan bahwa berdasarkan karakteristik nyeri pada pasien *cervicogenic headache*, nyeri ringan pada *cervicogenic headache* berkaitan dengan lesi servikal bagian bawah. Penelitian lain menyatakan bahwa pasien dengan *cervicogenic headache* selalu mengalami lesi yang panjang pada vertebra servikal.¹³ Pada analisis multivariat didapatkan bahwa abnormalitas rontgen servikal tidak bermakna terhadap disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache* dengan hasil $p = 0,544$. Sesuai penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa temuan radiologis pada *cervicogenic headache* sulit ditegakkan secara signifikan, kekurangan ini membuat sulit untuk menarik kesimpulan mengenai hubungan temuan radiologi terhadap *cervicogenic headache*.⁸ Ditambahkan pada penelitian lain bahwa pemeriksaan penunjang berupa imaging seperti pemeriksaan rontgen tidak dapat mengkonfirmasi diagnosis *cervicogenic headache*, tetapi dapat mendukung untuk penegakan diagnosis setelah anamnesis lengkap dan pemeriksaan fisik neurologis.¹⁸ Begitu juga pada hasil penelitian lainnya yang menyatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada gambaran hasil rontgen servikal pada pasien *cervicogenic headache* dengan kontrol sehat.¹² Secara keseluruhan hasil analisis bivariat penelitian ini, hampir sama dengan kesimpulan penelitian sebelumnya yang menyatakan data penelitian ini menunjukkan bahwa nyeri leher, keterbatasan ROM, dan nilai NPDI yang tinggi merupakan faktor risiko untuk kejadian *cervicogenic headache*.¹⁹

Hasil analisis multivariat tersebut, dapat dijelaskan melalui mekanisme timbulnya nyeri pada *cervicogenic headache*, akibat adanya kelainan servikal terutama yang berasal dari saraf C1-C3 pada sendi servikal di mana masukan nosiseptif berasal dari struktur anatomi yang berasal dari tulang belakang yang disebut daerah

oksipital.² Adanya perlekatan jaringan suboksipital ke duramater pada pertemuan antara servikal dan kranial dan traksi mekanik pada jaringan ini dapat menyebabkan pergerakan atau pergeseran dura. Hal ini yang menunjukkan peran dura sebagai struktur nosiseptif. Peningkatan kadar sitokin proinflamatori IL-1 β dan TNF- α selama proses mekanik, sehingga mengaktifkan agen produksi nyeri seperti substansi P dan kalsitonin.¹³ Mekanisme tersebut yang dapat menjelaskan hasil bermakna pada semakin meningkatnya nyeri yang diukur menggunakan skala NPS. Hasil NPS sesuai dengan penelitian dengan $p < 0,0001$,²⁰ berbanding terbalik pada penelitian dengan hasil yang tidak signifikan $p = 0,961$.⁸ Pasien dengan *cervicogenic headache* menunjukkan adanya penurunan kualitas hidup serta kehilangan pada domain fungsi fisik, hal ini pula yang menyatakan bahwa semakin nyeri pasien menunjukkan NPDI yang semakin tinggi atau berat.²⁰

Cervicogenic headache berhubungan dengan kaku leher dan nyeri leher, hal ini berhubungan pula dengan karakteristik anatomi vertebra servikal pada masing-masing subjek.²¹ Antropometri berupa berat badan berpengaruh pada timbulnya nyeri leher yang menyebabkan *cervicogenic headache*. Pasien dengan berat badan berlebih atau obesitas akan terjadi peningkatan konsentrasi *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) yang merupakan mediator nyeri, disertai peningkatan sitokin sebagai mediator inflamasi.²² Penelitian lain justru menyatakan bahwa berat badan tidak berpengaruh secara signifikan dengan disabilitas leher yang diukur menggunakan *Neck Disability Index* dengan nilai $p = 0,887$.²³

Keterbatasan penelitian ini adalah risiko kesalahan yang dipengaruhi oleh daya ingat pada saat pasien menyatakan riwayat trauma yang pernah dialami dapat mempengaruhi hasil. Masih banyak faktor lain yang mempengaruhi disabilitas leher namun belum dilakukan penelitian seperti faktor emosional, provokasi nyeri, pekerjaan yang terkait faktor risiko. Penggunaan kuesioner yang terkadang jawaban yang diberikan oleh subjek tidak menunjukkan keadaan sesungguhnya.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat korelasi antara abnormalitas rontgen servikal dengan disabilitas leher pada pasien *cervicogenic headache*.

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini berupa rekomendasi untuk dilakukan penelitian populasi yang dapat menggunakan subjek kontrol pada subjek yang sehat, sehingga memperkecil munculnya bias serta mempertimbangkan variabel lain yang dapat mempengaruhi NPDI selain yang sudah diteliti saat ini, seperti faktor emosional, provokasi nyeri, pekerjaan yang terkait faktor risiko dan perlu dilakukan penelitian mengenai *cervicogenic headache* dengan disabilitas nyeri kepala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang E, Wang D. Treatment of cervicogenic headache with cervical epidural steroid injection. *Current Pain and Headache Reports*. 2014;18(9):442.
2. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009;8(10):959-968.
3. Rana MV. Managing and treating headache of cervicogenic origin. *Medical Clinics*. 2013;97(2):267-280.
4. Rubinstein SM, Leboeuf-Yde C, Knol DL, Koekkoek TE, Pfeifle CE, Van Tulder MW. Predictors of adverse events following chiropractic care for patients with neck pain. *Journal Manipulative and Physiological Therapy*. 2008;31:94-103.
5. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1998;38(6):442-445.
6. Dumas JP, Arsenaault AB, Boudreau G, Magnoux E, Lepage Y, Bellavance A, et al. Physical impairments in cervicogenic headache: traumatic vs. nontraumatic onset. *Cephalalgia*. 2001;21(9):884-893.
7. Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin R, editors. *Tension-type and cervicogenic headache: pathophysiology, diagnosis, and management*. United States of America: Jones and Bartlett Publishers; 2010.
8. Halderman S, Dagenais S. Cervicogenic Headaches: a critical review. *Spine Journal*. 2001;1(1):31-46.
9. Sjaastad O, Bakketeig LS. Prevalence of cervicogenic headache: Vågå study of headache epidemiology. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008;117(3):173-180.
10. Christensen ST, Hartvigsen J. Spinal curves and health: a systematic critical review of the epidemiological literature dealing with associations between sagittal spinal curves and health. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2008;31(9):690-714.
11. Jackson R. The classic: the cervical syndrome. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010;468(7):1739-1745.
12. Farmer PK, Snodgrass SJ, Buxton AJ, Rivett DA. An investigation of cervical spinal posture in cervicogenic headache. *Physical Therapy*. 2015;95(2):212-222.
13. Bir SC, Nandab A, Patrab D, Maitib, Liendoa C, Alirezaa M, et al. Atypical presentation and outcome of cervicogenic headache in patients with cervical degenerative disease: a single-center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017;159:62-69.
14. Sunjoyo A, Gofir A, Setyopranoto I. Profil pasien nyeri kepala primer yang datang ke poliklinik saraf RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2013 [thesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014.
15. Bowo ET, Faisal A, Riyanto BUD. Validitas kelengkungan vertebra hasil foto polos proyeksi lateral pada spasme muskulus paraspinal [thesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2011.
16. Wicaksana HD, Yudiyanta, Dananjoyo K. Reliabilitas dan Validitas Neck Disability Index [thesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2018.
17. Azzahro RF, Majdawati A. The Relationship Between Symptoms and Level Of Cervical Plain Two-View In Patient with Cervical Syndrome [thesis]. Yogyakarta: Universitas Muhammadiyah Yogyakarta; 2013.
18. Biondi DM. Cervicogenic headache: diagnostic evaluation and treatment strategies. *Current Pain and Headache Reports*. 2001;5(4):361-368.
19. Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. The clinical features, risk factors, and surgical treatment of cervicogenic headache in patients with cervical spine disorders requiring surgery. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(7):1109-1117.
20. Andrade-Ortega JA, Cerón-Fernández E, Ribeiro-González M, García-Llorent R, Almécija-Ruiz R, Delgado-Martínez AD. Pain, disability and quality of life in chronic nonspecific neck pain. *Physical Medicine and Rehabilitation-International*. 2016;3(4):1094.
21. Blizzard L, Grimmer KA, Dwyer T. Validity of a measure of the frequency of headaches with overt neck involvement, and reliability of measurement of cervical spine anthropometric and muscle performance factors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81(9):1204-1210.
22. Huang Q, Liang X, Wang S, Mu X. Association between body mass index and migraine: a survey of adult population in China. *Behavioural Neurology*. 2018;2018.
23. Cai C, Ming G, Ng LY. Development of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain who are likely to benefit from home-based mechanical cervical traction. *European Spine Journal*. 2011;20(6):912-922.

Studi determinan caregiver terhadap kualitas hidup penderita demensia

Caregiver determinant study on the quality of life of people with dementia

Resa Budi Deskianditya*, Astuti**, Yudiyanta**

*KSM Saraf, Rumah Sakit Orthopaedi Purwokerto, Banyumas

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

ABSTRACT

Keywords:
dementia,
caregiver,
quality of life

Dementia is a chronic degenerative disease with poor prognosis and depends on caregivers. The goal of dementia care is to improve or maintain their quality of life (QoL). Caregiver's role is very important, because it can affect the frequency and type of therapy. Long-term cognitive and physical disability in people with dementia also increase the burden on caregiver. This study aims to assess the determinants of caregivers which may affect the QoL of people with dementia. This was a cross-sectional study. Subjects were dementia patients at the Memory Clinic of RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjects and caregivers were interviewed to fill in the questionnaire data, Dementia Quality of Life (DEMQOL), Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI), and Geriatric Depression Scale (GDS). Analysis was performed using Pearson/Mann-Whitney/T test, followed by linear regression tests.

Seventy six people with dementia included in this study, with majority diagnosis was vascular dementia (53.9%), and the average DEMQOL Career score was 80.58 ± 17.62 and 81.82 ± 20.80 for DEMQOL Proxy. Bivariate correlation test showed a significant relationship between caregiver age, gender, family relationship, burden (ZBI), and depression (GDS) with the QoL people with dementia ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, the caregiver's age was related to the QoL of people with dementia based on the DEMQOL career ($\beta = 0.270$; $p = 0.001$) and DEMQOL proxy ($\beta = 0.271$; $p = 0.001$) and caregiver burden related to the QoL of dementia patients based on DEMQOL career ($\beta = -0.629$; $p = 0.000$) and DEMQOL proxy ($\beta = -0.661$; $p = 0.000$).

In conclusion, caregiver's burden and caregiver's age were significantly related to the QoL of people with dementia.

ABSTRAK

Kata kunci:
demensia,
caregiver,
kualitas hidup

Demensia adalah penyakit degeneratif yang bersifat kronis, memiliki prognosis buruk karena bersifat progresif sehingga akan sangat bergantung pada caregiver. Tujuan perawatan demensia adalah meningkatkan atau mempertahankan kualitas hidup penderitanya. Peran caregiver sangat penting karena dapat mempengaruhi frekuensi dan tipe terapi, selain itu adanya disabilitas kognitif dan fisik jangka panjang pada penderita demensia juga meningkatkan beban pada caregiver. Penelitian ini bertujuan untuk menilai determinan caregiver yang berhubungan terhadap kualitas hidup penderita demensia.

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional, dengan subjek penderita demensia rawat jalan di Klinik Memori RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi. Wawancara dilakukan kepada penderita dan caregiver untuk pengisian data kuisisioner, Dementia Quality of Life (DEMQOL), Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI), dan Geriatric Depression Scale (GDS). Analisis dilakukan dengan uji Pearson/Mann-Whitney/T test, dilanjutkan dengan uji regresi linier.

Didapatkan 76 penderita demensia, mayoritas adalah demensia vaskular (53,9%) dengan rerata nilai DEMQOL Career adalah $80,58 \pm 17,62$ dan DEMQOL Proxy adalah $81,82 \pm 20,80$. Hasil uji korelasi bivariat menunjukkan hubungan signifikan antara usia, jenis kelamin, hubungan keluarga, beban (ZBI), dan depresi (GDS) pada caregiver dengan kualitas hidup penderita demensia ($p < 0,05$). Pada uji multivariat, usia caregiver berhubungan dengan kualitas hidup penderita demensia berdasar DEMQOL career ($\beta = 0,270$; $p = 0,001$) dan DEMQOL proxy ($\beta = 0,271$; $p = 0,001$) serta beban caregiver berhubungan dengan kualitas hidup penderita demensia berdasar DEMQOL career ($\beta = -0,629$; $p = 0,000$) dan DEMQOL proxy ($\beta = -0,661$; $p = 0,000$). Simpulan penelitian ini adalah determinan caregiver yang berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita demensia adalah beban caregiver dan usia caregiver.

Correspondence:
deskianditya@gmail.com

PENDAHULUAN

Demensia adalah penyakit degeneratif yang bersifat kronis dan dibutuhkan perawatan jangka panjang karena adanya keterbatasan fisik dan kognitif pada penderitanya.¹ Penderita demensia akan memiliki prognosis yang buruk karena akan mengalami progresivitas dalam penurunan daya ingat, disorientasi, kesulitan untuk mempelajari hal baru, mengalami keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari dan hubungan sosial, hingga akhirnya muncul gejala gangguan perilaku pada tahap lanjut dari penyakit demensia. Oleh karena itu, penderita demensia akan sangat bergantung pada *caregiver*.²

Progresivitas penyakit demensia akan menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya.¹ Kualitas hidup dianggap sebagai sebuah indikator efektivitas intervensi psikososial dan farmakologis pada penderita demensia.³ Untuk dapat mencapai keberhasilan dalam usaha meningkatkan kualitas hidup penderita demensia melalui berbagai intervensi, maka diperlukan identifikasi mengenai faktor-faktor yang berpengaruh (determinan) terhadap kualitas hidup penderita.⁴

Hingga saat ini belum terdapat suatu konsensus mengenai determinan kualitas hidup penderita demensia.⁵ Berbagai studi terdahulu mengenai faktor determinan kualitas hidup masih menjadi diskusi dan perdebatan mengenai validitas dan kemanfaatannya.⁶ Studi oleh Raggi *et al.*,⁷ menyebutkan terdapat tiga determinan kualitas hidup demensia, yaitu kondisi penderita demensia, *caregiver*, dan pelayanan medis profesional.

Peran *caregiver* sangat penting dalam perawatan penderita demensia.² Karena mayoritas penderita demensia tetap tinggal di rumahnya masing-masing.⁸ *Caregiver* dapat mempengaruhi perubahan yang penting dalam kehidupan penderita, serta mempengaruhi frekuensi dan tipe terapi yang akan diterima oleh penderita demensia.² *Caregiver* demensia menghadapi tantangan yang unik dalam menyediakan perawatan karena adanya disabilitas pada fungsi kognitif dan disabilitas fisik yang diderita oleh penderitanya. Tantangan lainnya yang juga harus dihadapi oleh *caregiver* demensia adalah durasi perawatan penderita demensia yang memakan waktu jangka panjang.⁹ *Caregiver* demensia memiliki beban tanggung jawab yang sangat besar, dalam membantu penderita demensia dalam aktivitas sehari-hari.⁸ Sepanjang pengetahuan penulis, sudah banyak studi yang meneliti mengenai determinan kualitas hidup penderita demensia, tetapi hingga saat ini belum terdapat penelitian mengenai karakteristik *caregiver* yang dapat memperbaiki luaran demensia. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui determinan *caregiver* yang memiliki hubungan dengan kualitas hidup pada penderita demensia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional, menggunakan desain potong lintang untuk mencari determinan *caregiver* yang memiliki hubungan dengan kualitas hidup pada penderita demensia. Variabel bebas adalah beberapa karakteristik *caregiver* berupa usia, jenis kelamin, tingkat pendapatan, tingkat pendidikan, hubungan keluarga, pelatihan, beban, dan depresi. Variabel tergantung adalah kualitas hidup penderita demensia.

Subjek pada penelitian ini adalah penderita demensia yang menjalani rawat jalan di Klinik Memori RSUP Dr. Sardjito yang memenuhi kriteria inklusi berupa pasien dengan diagnosis demensia, nilai *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ≥ 10 , terdapat *caregiver* yang melakukan perawatan sehari-hari saat pengambilan data, dan bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi adalah penderita demensia yang mendapat terapi psikotropika dalam 1 bulan sebelumnya, gangguan komunikasi berat, dan penderita demensia yang tidak kontrol rutin dalam 3 bulan terakhir. Subjek yang memenuhi kriteria di atas, kemudian dilakukan pencatatan data kuisioner dengan melakukan wawancara kepada penderita dan *caregiver* berupa data diagnosis, jenis kelamin, tingkat pendapatan, tingkat pendidikan, hubungan keluarga, dan pelatihan *caregiver*.

Caregiver yang menjadi subjek penilaian adalah orang yang menghabiskan waktu paling lama bersama dengan penderita demensia, yang memberikan dukungan fisik dan mental kepada penderita, yang paling banyak membantu penderita demensia menjalani aktivitas dasar sehari-hari, serta yang paling memahami mengenai kondisi penderita demensia saat ini.¹⁰ Beban pada *caregiver* diukur menggunakan alat ukur *Zarit Caregiver Burden Interview* (ZBI) *Scale* berbahasa Indonesia yang memiliki konsistensi internal yang tinggi dan uji reliabilitas yang baik.¹¹ Terdiri dari 22 item pertanyaan dengan nilai ZBI bervariasi antara 0 hingga 88 dengan skor yang lebih tinggi mengindikasikan beban yang lebih berat.¹¹ Depresi pada *caregiver* diukur menggunakan alat ukur *Geriatric Depression Scale* (GDS) versi pendek berbahasa Indonesia, dengan nilai yang lebih tinggi menunjukkan tingkatan depresi yang lebih tinggi.¹² Alat ukur ini telah dilakukan uji validitas dan reliabilitas dengan nilai sensitivitas 84% dan spesifitas 95% dan nilai reliabilitas 0,817 yang menunjukkan nilai baik.¹³

Kualitas hidup penderita demensia diukur menggunakan alat ukur *Dementia Quality of Life* (DEMQOL) yang terdiri dari 2 kuisioner, yaitu DEMQOL *career* yaitu penderita menilai kualitas hidupnya sendiri, dan DEMQOL *proxy*, *caregiver* menilai kualitas hidup penderita demensia. Nilai DEMQOL yang lebih tinggi menunjukkan kualitas hidup yang lebih baik.¹⁴ DEMQOL versi bahasa Inggris

menunjukkan reliabilitas yang tinggi (konsistensi internal dan *test-retest*) dan memiliki validitas sedang pada pasien dengan demensia ringan atau sedang. DEMQOL *proxy* menunjukkan penerimaan yang baik dan konsistensi internal serta validitas sedang pada pasien demensia ringan, sedang, dan berat.¹⁴ DEMQOL versi bahasa Indonesia telah dilakukan uji reliabilitas yang menunjukkan hasil yang baik untuk menilai kualitas hidup penderita demensia pada praktik klinis.¹⁵

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dengan nomor: KE/FK/0780/EC/2018.

Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan menggunakan program komputer yang sesuai. Data variabel usia, beban, dan depresi merupakan data numerik, sedangkan jenis kelamin, tingkat pendapatan, tingkat pendidikan, hubungan keluarga, dan pelatihan merupakan data nominal. Analisis data bivariat pada penelitian ini menggunakan uji korelasi Pearson/Mann-Whitney/T-test untuk dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95%. Setelah dilakukan analisis bivariat, maka dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan regresi linier untuk menilai korelasi beberapa variabel bebas terhadap variabel tergantung.

HASIL

Diperoleh 84 penderita demensia yang memenuhi kriteria inklusi, 8 penderita dieksklusi karena memiliki gangguan komunikasi (5) dan menggunakan obat-obatan psikotropika (3). Total 76 penderita demensia menjadi subjek penelitian ini. Pada karakteristik subjek (tabel 1), didapatkan bahwa 27,6% subjek memiliki diagnosis demensia Alzheimer, 53,9% adalah demensia vaskular, 11,8% adalah demensia tipe campuran, dan 6,6% terdiagnosis sebagai demensia tipe lainnya. Nilai rata-rata DEMQOL *career* pada penelitian ini adalah $80,58 \pm 17,62$ dan DEMQOL *proxy* adalah $81,82 \pm 20,80$.

Karakteristik *caregiver* berdasarkan nilai median usia *caregiver* pada penelitian ini adalah 60, 81,6% tidak memiliki kesulitan ekonomi, 64,8% memiliki tingkat pendidikan >SMA, mayoritas *caregiver* (64,5%) merupakan pasangan dari penderita (suami/isteri) dan 81,6% *caregiver* tidak pernah mengikuti pelatihan *caregiver*. Nilai median beban adalah 18 dan median depresi adalah 1.

Dari hasil analisis bivariat (tabel 2), didapatkan bahwa kualitas hidup berhubungan bermakna dengan usia *caregiver* berdasarkan nilai DEMQOL *career* ($r = 0,408$; $p = 0,000$) dan DEMQOL *proxy* ($r = 0,416$; $p = 0,000$), dengan arah korelasi positif yang menunjukkan semakin tinggi usia *caregiver* maka akan semakin tinggi

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek

Variabel	Jumlah	Persentase (%)	Median (Min-Maks)	Rerata (SD)
Diagnosis				
Demensia Alzheimer	21	27,6		
Demensia vaskular	41	53,9		
Demensia tipe campuran	9	11,8		
Demensia lainnya	5	6,6		
Kualitas hidup				
DEMQOL <i>Career</i>				$80,58 \pm 17,62$
DEMQOL <i>Proxy</i>				$81,82 \pm 20,80$
Jenis kelamin				
Perempuan	51	67,1		
Laki-laki	25	32,9		
Tingkat pendapatan				
Tidak memiliki kesulitan	62	81,6		
Kesulitan ekonomi	14	18,4		
Tingkat pendidikan				
> SMA	52	68,4		
≤ SMA	24	31,6		
Hubungan keluarga				
Pasangan	49	64,5		
Anak	20	26,3		
Keluarga lain	3	3,9		
Bukan keluarga	4	5,3		
Pelatihan				
Pernah	14	18,4		
Tidak pernah	62	81,6		
Usia			60 (21-83)	
Beban (ZBI)			18 (0-89)	
Depresi (GDS)			1 (0-12)	

kualitas hidup berdasarkan nilai DEMQOL *career* ($R^2 = 0,167$) dan DEMQOL *proxy* ($R^2 = 0,173$). Analisis lebih lanjut terhadap faktor usia dilakukan dengan melihat rerata nilai DEMQOL berdasarkan dekade kelompok usia *caregiver*. Pada analisis *post-hoc* didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) nilai rerata kualitas hidup antara kelompok usia 60-69 tahun dibanding kelompok usia yang lebih muda, sehingga dapat disimpulkan bahwa usia *caregiver* terbaik untuk meningkatkan kualitas hidup penderita demensia adalah usia 60-69 tahun.

Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara beban *caregiver* (ZBI) dengan kualitas hidup penderita yang dinilai menggunakan DEMQOL *career* ($r = -0,688$; $p = 0,000$) maupun DEMQOL *proxy* ($r = -0,720$; $p = 0,000$) (tabel 2), dengan korelasi arah negatif yang menunjukkan semakin rendah nilai ZBI *caregiver* yang menunjukkan semakin rendah beban yang dimiliki *caregiver* maka akan semakin tinggi nilai kualitas hidup berdasarkan nilai DEMQOL *career* ($R^2 = 0,473$) dan DEMQOL *proxy* ($R^2 = 0,518$). Terdapat juga hubungan yang bermakna secara statistik antara depresi pada *caregiver* yang dinilai menggunakan GDS

Tabel 2. Analisis bivariat korelasi variabel numerik *caregiver* terhadap kualitas hidup penderita demensia

Variabel	DEMQOL <i>career</i>		DEMQOL <i>proxy</i>	
	r	p	r	p
Usia	0,408	0,000*	0,416	0,000*
Beban (ZBI)	-0,688	0,000*	-0,720	0,000*
Depresi (GDS)	-0,435	0,000*	-0,387	0,001*

Keterangan: *bermakna secara statistik ($p < 0,05$), ZBI = *Zarit Caregiver Burden Interview*, GDS = *Geriatric Depression Scale*

dengan kualitas hidup berdasarkan DEMQOL *career* ($r = -0,435$; $p = 0,000$) maupun DEMQOL *proxy* ($r = -0,387$; $p = 0,001$) (tabel 2), dengan arah korelasi negatif yang menunjukkan semakin rendah depresi berdasarkan nilai GDS *caregiver* maka akan semakin tinggi kualitas hidup penderita berdasarkan nilai DEMQOL *career* ($R^2 = 0,189$) dan DEMQOL *proxy* ($R^2 = 0,150$).

Terdapat perbedaan bermakna nilai rerata kualitas hidup berdasarkan nilai DEMQOL *career* dengan jenis kelamin *caregiver* ($p = 0,031$) dan hubungan keluarga dengan nilai kualitas hidup berdasarkan DEMQOL *proxy* ($p = 0,041$) (tabel 3).

Dari hasil analisis multivariat didapatkan 2 variabel yang secara statistik berhubungan bermakna dengan kualitas hidup yaitu beban *caregiver* ($\beta = -0,629$; $p = 0,000$ untuk DEMQOL *career* dan $\beta = 0,166$; $p = 0,000$ untuk DEMQOL *proxy*), dan usia ($\beta = 0,270$; $p = 0,001$ untuk DEMQOL *career* dan $\beta = 0,271$; $p = 0,001$ untuk DEMQOL *proxy*) (tabel 4).

Tabel 4. Analisis multivariat determinan *caregiver* terhadap kualitas hidup penderita demensia

Variabel	DEMQOL <i>career</i>		DEMQOL <i>proxy</i>	
	Beta	p	Beta	p
Usia	0,270	0,001*	0,271	0,001*
Jenis kelamin	0,087	0,312	0,048	0,557
Hubungan keluarga			-0,139	0,190
Pendapatan	0,054	0,543	0,000	0,998
Pelatihan	-0,037	0,662	-0,025	0,726
Beban <i>caregiver</i> (ZBI)	-0,629	0,000*	-0,661	0,000*
Depresi (GDS)	-0,095	0,332	0,022	0,816

Keterangan: *bermakna secara statistik ($p < 0,05$)

Tabel 3. Analisis bivariat komparatif variabel nominal *caregiver* terhadap kualitas hidup penderita demensia

Variabel	DEMQOL <i>career</i>		DEMQOL <i>proxy</i>	
	Rerata	p (95%CI)	Rerata	p (95%CI)
Jenis kelamin				
Laki-laki	75,00	0,031*	75,96	0,086
Perempuan	83,31		84,69	(-18,71- -1,26)
Tingkat pendapatan				
Tidak memiliki kesulitan	81,74	0,228	83,74	0,089
Kesulitan ekonomi	75,42	(-4,04-16,67)	73,29	(-1,65-22,56)
Tingkat pendidikan				
>SMA	80,69	0,935	81,92	0,948
≤SMA	80,33	(-8,36-9,09)	81,58	(-9,96-10,64)
Hubungan keluarga				
Pasangan	84,29	0,101	86,76	0,041*
Anak	73,95		71,90	
Keluarga lain	75,67		78,67	
Bukan keluarga	72,00		81,82	
Pelatihan				
Pernah	86,71	0,095	88,79	0,167
Tidak pernah	79,19		80,24	(-3,64-20,73)

Keterangan: *bermakna secara statistik ($p < 0,05$)

PEMBAHASAN

Hasil analisis multivariat membuktikan adanya hubungan bermakna antara beban yang dirasakan oleh *caregiver* dengan kualitas hidup penderita, dengan arah korelasi negatif yang berarti semakin tinggi beban yang dirasakan akan semakin rendah kualitas hidup penderita demensia. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Andrieu *et al.*,¹ yang menunjukkan beban yang dimiliki *caregiver* secara independen berhubungan dengan kualitas hidup penderita demensia yang lebih rendah. Beberapa studi pendahulu telah menunjukkan hasil yang konsisten dengan hasil penelitian ini. Bahkan beberapa literatur sudah mempelajari mengenai intervensi dan pelatihan kepada *caregiver* untuk mengatur tingkat beban dan stres yang dialaminya.¹² Diharapkan dengan kemampuan mengatasi tingkat beban pada *caregiver* maka akan memperbaiki bukan hanya kualitas hidup *caregiver*, tetapi juga kualitas hidup penderita demensia.¹

Usia *caregiver* juga berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita demensia pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh yang mendapatkan hubungan bermakna antara usia *caregiver* yang lebih tua dengan kualitas hidup penderita demensia yang lebih baik. Usia yang lebih tua dianggap memiliki kemampuan adaptasi yang lebih baik untuk menangani penderita karena memiliki pengalaman yang lebih serta lebih dapat menerima kondisi penderita demensia.¹⁶ *Caregiver* yang lebih muda dianggap akan mengalami beban yang lebih berat ketika melakukan perawatan terhadap penderita demensia.¹⁷ Orang tua dianggap memiliki tuntutan yang lebih rendah dibanding usia dewasa lainnya dan orang tua dianggap lebih memberikan keuntungan untuk menjadi *caregiver*.¹⁸ Tingkat stres juga dapat berkurang dengan bertambahnya usia dan risiko yang lebih rendah untuk mengalami kegelisahan serta kecemasan dibanding usia muda. Selain itu, *caregiver* dengan usia yang lebih muda dianggap memiliki beban yang lebih berat dibanding usia lanjut.¹⁶

Hasil analisis bivariat pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara jenis kelamin *caregiver* dengan penilaian kualitas hidup oleh penderita demensia. *Caregiver* laki-laki lebih merasakan beban dalam hal hubungan sosial, perasaan inkompetensi, dan dependensi. Hal ini diperkirakan karena adanya keterbatasan waktu yang dimiliki oleh *caregiver* laki-laki untuk berinteraksi dengan penderita demensia karena tanggung jawabnya dalam bekerja dan memberi nafkah.¹⁹ Dibandingkan dengan laki-laki, *caregiver* perempuan mengalokasikan waktu 50% lebih banyak untuk memberikan perawatan.²⁰ Alasan ini pula yang menyebabkan jenis kelamin hanya berhubungan bermakna pada kualitas hidup yang dinilai oleh pasien sendiri (*career*), tetapi tidak bermakna pada penilaian

berdasarkan *caregiver* (*proxy*). Selain itu, perempuan juga umumnya mengambil tanggung jawab yang lebih banyak dalam memberikan perawatan pada keluarga, sesuai dengan pandangan kebudayaan yang diterima oleh masyarakat. Perempuan dinilai lebih sesuai sebagai *caregiver* dibanding pria.²¹

Faktor sosial ekonomi berupa tingkat pendapatan dan tingkat pendidikan pada penelitian ini tidak terbukti berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Chen *et al.*,²² yang menyebutkan bahwa faktor sosial ekonomi seperti tingkat pendapatan dan tingkat pendidikan berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita demensia. Perbedaan ini diperkirakan karena adanya perbedaan populasi yang digunakan dalam penelitian ini dibanding penelitian oleh Chen *et al.*²² Studi oleh Chen *et al.*,²² menggunakan populasi berbasis masyarakat, sedangkan penelitian ini menggunakan populasi berbasis rumah sakit yang dianggap lebih homogen dalam hal sosio-ekonomi. Mayoritas *caregiver* demensia yang tidak membawa berobat anggota keluarganya yang menderita demensia ke rumah sakit memiliki tingkat pendapatan yang lebih rendah, tingkat pendidikan yang lebih rendah, kelas pekerjaan yang lebih rendah, dan hidup di daerah pedesaan.²²

Hubungan keluarga pada penelitian ini dinilai bermakna dalam mempengaruhi kualitas hidup penderita demensia berdasarkan penilaian oleh *caregiver*, tetapi tidak berhubungan berdasarkan penilaian oleh penderita sendiri. Hipotesis yang dapat menjelaskan perbedaan ini adalah bahwa penilaian kualitas hidup yang dilakukan oleh selain penderita sendiri akan memiliki beberapa bias yang melekat dengannya. Baik atau tidak kualitas hidup penderita diukur berdasarkan perspektif dan interpretasi melalui observasi yang tentu sangat dipengaruhi oleh hubungan antara penilai dan yang dinilai.^{23,24} *Caregiver* memiliki kecenderungan untuk mempertimbangkan faktor seperti hubungan keluarga, pernikahan, tempat tinggal (apakah anggota keluarga tinggal dalam satu rumah), dan hal-hal tersebut dinilai memberikan dampak yang lebih baik pada anggota keluarga lain termasuk yang menderita demensia.²⁵

Pelatihan *caregiver* pada penelitian ini tidak terbukti berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita demensia. Hal ini sesuai dengan sebuah studi metaanalisis yang menyebutkan bahwa terdapat bukti yang lemah bahwa intervensi dan dukungan berupa pelatihan kepada *caregiver* memberikan manfaat untuk perbaikan kualitas hidup penderita demensia. Hal ini disebabkan oleh beberapa hal, di antaranya adalah bahwa intervensi psikososial secara umum menunjukkan hambatan yang besar, isi dan pelaksanaan intervensi psikososial harus bersifat subjektif dan multiinterpretasi.²⁶ Alasan berikutnya adalah durasi dan intensitas yang sangat

bervariasi diantara berbagai program pelatihan, dan yang terakhir adalah belum adanya konsesus mengenai kerangka teori mengenai pelatihan terhadap *family caregiver*.²⁶

Karakteristik diagnosis demensia pada penelitian ini berbeda dengan studi sebelumnya yang dilakukan oleh Aguirre *et al.*,²⁷ yang menyebutkan bahwa mayoritas demensia adalah Alzheimer (34,2 %), diikuti oleh demensia vaskuler (25%), dan 8,5% adalah demensia tipe lainnya. Di negara-negara Barat proporsi demensia Alzheimer mencapai 60% dan demensia vaskular 20%.²⁸ Namun demikian, sebuah studi di Swedia menunjukkan prevalensi yang serupa dengan penelitian ini, yaitu prevalensi demensia vaskular lebih banyak dibanding demensia Alzheimer.²⁹ Hal ini diperkirakan karena adanya perbedaan paparan faktor risiko serebrovaskular berupa hipertensi, merokok, obesitas, dan diabetes melitus. Perbedaan paparan inilah yang membuat pasien memeriksakan diri ke rumah sakit.²⁸ Oleh karena perbedaan paparan faktor risiko tersebut, pada penelitian yang dilakukan berbasis rumah sakit seperti pada penelitian ini menyebabkan prevalensi demensia vaskular lebih banyak dibanding demensia Alzheimer.

SIMPULAN

Beban *caregiver* dan usia *caregiver* merupakan determinan *caregiver* yang berhubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita demensia. Beban *caregiver* berbanding terbalik dengan kualitas hidup penderita demensia, sedangkan usia *caregiver* berbanding lurus dengan kualitas hidup penderita demensia.

KETERBATASAN

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan adalah tidak dapat menunjukkan hubungan sebab akibat secara langsung, populasi hanya terbatas pada penderita demensia ringan-sedang yang berobat ke rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andrieu S, Coley N, Rolland Y, Cantet C, Arnaud C, Guyonnet S, et al. Assessing Alzheimer's disease patients' quality of life: discrepancies between patient and caregiver perspectives. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(4):427-437.
2. Koca E, Taskapilioglu O, Bakar M. Caregiver burden in different stages of alzheimer's disease. *Archives of Neuropsychiatry*. 2017;54:82-86.
3. Sousa MFB, Santos RL, Arcoverde C, Simoes P, Belfort T, Adler I, et al. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. *International Psychogeriatrics*. 2013;25(7):1097-1105.
4. Jing W, Willis R, Feng Z. Factors influencing quality of life of elderly people with dementia and care implications: a systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;66:23-41.
5. Beerens HC, Zwakhalen SM, Verbeek H, Ruwaard D, Hamers JP. Factors associated with quality of life of people with dementia in long-term care facilities: a systematic review. *International Journal of Nursing Studies*. 2013;50(9):1259-1270.
6. Woods RT, Nelis SM, Martyr A, Roberts J, Whitaker CJ, Markova I, et al. What contributes to a good quality of life in early dementia? Awareness and the QoL-AD: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12(1):94.
7. Raggi A, Corso B, Minicuci N, Quintas R, Sattin D, De Torres L, et al. Determinants of quality of life in ageing populations: Results from a cross-sectional study in Finland, Poland and Spain. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159293.
8. Dreier A, Thyrian JR, Eichler T, Hoffmann W. Qualifications for nurses for the care of patients with dementia and support to their caregivers: a pilot evaluation of the dementia care management curriculum. *Nurse Education Today*. 2016;36:310-317.
9. Zhu CW, Scarmeas N, Ornstein K, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Health-care use and cost in dementia caregivers: longitudinal results from the Predictors Caregiver Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(4):444-454.
10. Omranifard V, Haghighizadeh E, Akouchekian S. Depression in main caregivers of dementia patients: prevalence and predictors. *Advanced Biomedical Research*. 2018;7.
11. Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ames D, Balshaw R, PRIME Study Group. Prevalence and predictors of burden in caregivers of people with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;22(8):756-765.
12. Camic PM, Williams CM, Meeten F. Does a 'Singing Together Group' improve the quality of life of people with a dementia and their carers? A pilot evaluation study. *Dementia*. 2013;12(2):157-176.
13. Nugraheni A, Sumarni DW. Pengaruh terapi tertawa terhadap depresi pada usia lanjut. *Jurnal Ilmu Keperawatan*. 2006;1(2006).
14. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood RH, Foley B, Smith P, et al. Development of a new measure of health-related quality of life for people with dementia: DEMQOL. *Psychological Medicine*. 2007;37(5):737-746.
15. Deskianditya RB, Astuti, Dahlan P. Studi reliabilitas alat ukur demensia quality of life versi Bahasa Indonesia. In: *Proceeding Book Musyawarah Kerja Nasional dan Pertemuan Ilmiah Perdossi*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press; 2017.
16. Chappell NL. Social determinants of health: do they apply to caregivers?. *International Journal of Health, Wellness & Society*. 2016;6(3).
17. Banerjee S, Smith SC, Lamping DL, Harwood RH, Foley B, Smith P, et al. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(2):146-148.
18. Thoits PA. Stress and health: Major findings and policy implications. *Journal of health and social behavior*. 2010;51(1_suppl):S41-S53.
19. Srivastava G, Tripathi RK, Tiwari SC, Singh B, Tripathi SM. Caregiver burden and quality of life of key caregivers of patients with dementia. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2016;38(2):133.
20. Moyser M, Burlock A. Time use: Total work burden, unpaid work, and leisure. *Women in Canada: A Gender-based Statistical Report*. 2018;30.
21. Pöysti MM, Laakkonen ML, Strandberg T, Savikko N, Tilvis RS, Eloniemi-Sulkava U, et al. Gender differences in dementia spousal caregiving. *International Journal of Alzheimer's disease*. 2012;2012.
22. Chen R, Lang L, Clifford A, Chen Y, Hu Z, Han TS. Demographic and socio-economic influences on community-based care and caregivers of people with dementia in China. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*. 2016;5:1-15.
23. Beerens HC, Zwakhalen SM, Verbeek H, Ruwaard D, Ambergen AW, Leino Kilpi H, et al. Change in quality of life of people with dementia recently admitted to long term care facilities. *Journal of Advanced Nursing*. 2015;71(6):1435-1447.
24. Barca ML, Engedal K, Laks J, Selbæk G. Quality of life among elderly patients with dementia in institutions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011;31(6):435-442.

25. Inouye K, Pedrazzani ES, Pavarini SC, Toyoda CY. Quality of life of elderly with alzheimer s disease: a comparative study between the patient s and the caregiver s report. *Revista Latinoamericana de Enfermagem*. 2010;18(1):26-32.
26. Schoenmakers B, Buntinx F, DeLepeleire J. Supporting the dementia family caregiver: the effect of home care intervention on general well-being. *Aging & Mental Health*. 2010;14(1):44-56.
27. Aguirre E, Hoare Z, Streater A, Spector A, Woods B, Hoe J, Orrell M. Cognitive stimulation therapy (CST) for people with dementia—who benefits most?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;28(3):284-290.
28. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer’s and Vascular Types. *BioMed Research International*. 2014;2014:908915.
29. Javanshiri K, Waldö ML, Friberg N, Sjövall F, Wickerström K, Haglund M, *et al*. Atherosclerosis, hypertension, and diabetes in Alzheimer’s disease, vascular dementia, and mixed dementia: prevalence and presentation. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2018;65(4):1247-1258.

Pengaruh *clinical pathway* terhadap perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Effect of clinical pathway on the improvement of clinical outcome among acute ischemic stroke patients in Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta

Nofie Artriawan*, Sri Sutarni**, Paryono**

*KSM Saraf, RSUD dr. Soeselo Slawi, Tegal

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

ABSTRACT

Keywords:
acute ischemic stroke,
clinical pathway,
NIHSS,
clinical outcome

Stroke is a neurological syndrome which has the biggest threat causing long-term disability. It is estimated that 25%-74% of 50 million stroke survivors will have physical, cognitive or emotional disorders and need total help for daily activity. However, there are many complex problems that arise in the treatment of strokes in hospitals that result in poor patient outcomes. Clinical pathway (CP) is an evidence-based system which can bridge the application of medical standard service on stroke patients that aim to improve the outcome.

The aims of this study was to determine the effect of clinical pathway implementation in improving the clinical outcome of acute ischemic stroke patients in the Stroke Unit of Sardjito General Hospital Yogyakarta.

This study used quasi-experimental design that compared the clinical outcome of acute ischemic stroke patients before and after the use of the clinical pathway in the Stroke Unit Sardjito general hospital. The sample of this study was taken with consecutive sampling method from the stroke registry for non-CP group and patients treated in the stroke unit for CP group. The diagnosis of ischemic stroke was obtained from the results of head CT scan and clinical outcome assessed from the calculation of NIHSS in and out of the Stroke Unit. Mann-Whitney analysis conducted to assess the effect of clinical outcome improvement and the use of clinical pathway.

In this study there were 50 acute ischemic stroke patients on each group. Based on gender there were 30 male patients and 20 female in the CP group and 27 male patients and 23 female in the non-CP group. Bivariate analysis showed there was no significant difference in the use of clinical pathway and clinical outcome improvement of acute ischemic stroke patients ($p=0.06$). However, there was a trend toward better NIHSS improvement in patients treated with clinical pathways. In the multivariate analysis, there was a significant difference in the onset of arrival ($p=0.04$), whereas no significant difference observed in the application of the clinical pathway ($p=0.068$). In this study, patients treated with clinical pathways had a trend of better NIHSS improvement, but no significant differences were found.

ABSTRAK

Kata kunci:
stroke iskemik akut,
clinical pathway,
NIHSS,
luaran klinis

Stroke adalah sindrom neurologi yang merupakan ancaman terbesar menimbulkan kecacatan jangka panjang. Terdapat banyak permasalahan kompleks muncul dalam perawatan stroke di rumah sakit yang berakibat pada buruknya luaran pasien. Clinical pathway (CP) adalah suatu sistem yang berbasis bukti dan dapat menjembatani penerapan standar pelayanan medik dalam pelayanan pasien stroke yang bertujuan untuk memperbaiki luaran pasien stroke.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penerapan CP dalam memperbaiki luaran klinis pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penelitian ini menggunakan rancangan kuasi eksperimental yang membandingkan luaran klinis pasien stroke iskemik akut sebelum dan setelah penerapan CP di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito. Sampel penelitian diambil dengan metode consecutive sampling dari register stroke untuk kelompok non-CP dan pasien yang dirawat di Unit Stroke untuk kelompok CP. Diagnosis stroke iskemik didapatkan dari hasil CT scan kepala dan luaran klinis dinilai dari perhitungan NIHSS masuk dan keluar Unit Stroke. Dilakukan analisis Mann-Whitney untuk menilai pengaruh perbaikan luaran klinis dan penerapan clinical pathway.

Pada penelitian ini didapatkan 50 pasien stroke iskemik akut pada tiap kelompok. Berdasarkan jenis kelamin terdapat 30 pasien laki-laki dan 20 wanita pada kelompok CP dan 27 pasien laki-laki dan 23 wanita pada kelompok non-CP. Pada analisis bivariat tidak didapatkan perbedaan

secara signifikan penerapan CP terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut ($p=0,06$), tetapi terdapat kecenderungan perbaikan NIHSS yang lebih baik pada pasien yang dirawat dengan CP. Pada analisis multivariat, didapatkan perbedaan signifikan pada awitan kedatangan ($p=0,04$) sedangkan pada penerapan CP tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,068$). Pada penelitian ini pasien yang dirawat dengan CP memiliki luaran klinis yang lebih baik dibanding tanpa *clinical pathway* namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.

Correspondence:

artriawan@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke adalah salah satu sindrom neurologi yang merupakan ancaman terbesar menimbulkan kecacatan jangka panjang dalam kehidupan manusia. Diperkirakan 25-74% dari 50 juta penderita stroke yang bertahan hidup memiliki gangguan fisik, kognitif atau emosional dan membutuhkan bantuan baik secara sebagian maupun keseluruhan untuk menjalani aktivitas sehari-hari.¹

Dalam perawatan pasien stroke di rumah sakit terdapat permasalahan kompleks yang muncul. Keterlambatan pasien datang ke rumah sakit, keterlambatan penanganan di IGD (Instalasi Gawat Darurat) dan komplikasi selama perawatan merupakan permasalahan umum yang sering dijumpai.² Penelitian di India terhadap 264 pasien stroke akut menunjukkan bahwa 25% pasien datang ke IGD dalam waktu <4 jam setelah awitan serangan.³ Penelitian di Jerman didapatkan bahwa hanya terdapat 15-60% dari pasien stroke iskemik akut yang datang ke IGD dalam waktu <3 jam dan hanya 14-48% yang datang dalam waktu <2 jam setelah awitan serangan.⁴ Pada pasien yang sudah berada di IGD, waktu pengerjaan CT *scan* kepala seringkali tidak dapat dilakukan dengan cepat. Waktu kedatangan pasien hingga menjalani CT *scan* kepala adalah 28 menit. Hal ini lebih lama dibandingkan rekomendasi waktu, yaitu 25 menit.⁵

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pelayanan stroke yang terorganisasi dalam unit stroke akan menurunkan kematian, menurunkan angka kecacatan, dan memperbaiki status fungsional pasien stroke. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang dirawat di Unit Stroke memiliki kecenderungan untuk tidak memiliki ketergantungan yang tinggi.⁶ Kajian sistematis dan studi metaanalisis yang membandingkan Unit Stroke dengan bangsal perawatan didapatkan hasil bahwa Unit Stroke meningkatkan kemandirian dan tingkat kelangsungan hidup serta mengurangi angka rawat inap ulang dan waktu rawat pasien stroke akut.⁷

Clinical pathway (CP) merupakan salah satu perangkat penunjang klinis yang lebih terpadu, terorganisasi dan komprehensif yang berisi tabel waktu yang berurutan tindakan klinis pada pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit.² Selain terorganisir, CP menerapkan *evidence based medicine* dalam perawatan pasien yang memiliki tujuan utama

meningkatkan kualitas pelayanan dan menurunkan biaya perawatan.⁸ Penerapan CP sebagai bagian dari standar prosedur operasional adalah sesuai dengan yang diatur dalam Permenkes Nomor 1438 tahun 2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran pasal 10 ayat 4 yang menyatakan SPO (standar prosedur operasional) disusun dalam bentuk Panduan Praktik Klinis (*clinical practice guideline*) yang dapat dilengkapi alur klinis (*clinical pathway*), algoritme, protokol, prosedur, atau *standing order*.

Dalam pelaksanaan CP tidak selalu berjalan sesuai perencanaan dikarenakan terdapat beberapa hambatan yang berasal dari penolakan dan ketidakseragaman pemahaman terhadap CP dari tenaga medis serta proses evaluasi pelaksanaan yang tidak berjalan dengan baik.⁹ Dalam beberapa penelitian sebelumnya didapatkan bahwa belum terdapat cara yang efektif untuk menerapkan CP. Strategi terbaik pelaksanaan CP disesuaikan dengan permasalahan yang terjadi pada tiap rumah sakit dan terdapat perencanaan proses evaluasi oleh tim yang terpadu.^{2,10}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penerapan CP dalam perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuasi eksperimental dengan rancangan penelitian *before-after design* untuk mengukur perbaikan klinis antar dua kelompok, yaitu kelompok intervensi yang merupakan pasien yang diikuti secara prospektif setelah penerapan CP dan kelompok kontrol yang merupakan pasien yang diidentifikasi sebelum pelaksanaan CP untuk stroke dari register stroke.

Variabel tergantungan adalah perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik yang dinilai dari selisih *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) masuk dan keluar pada masing-masing kelompok. Variabel bebas adalah penerapan *clinical pathway* stroke iskemik, usia, jenis kelamin, awitan, riwayat hipertensi, riwayat diabetes, riwayat dislipidemia, riwayat atrial fibrilasi, riwayat stroke, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, gula darah sewaktu (GDS), HbA1c, kolesterol

total, *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan kadar albumin.

Terdapat 100 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu berusia 18-80 tahun, diagnosis stroke iskemik ditegakkan dengan CT scan kepala dan menyetujui untuk mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi yang digunakan pada penelitian ini adalah data rekam medis tidak lengkap, pasien mengalami infeksi saat perawatan di Unit Stroke, pasien meninggal dalam perawatan di unit stroke, terdapat disabilitas prastroke, dan pasien pulang atas permintaan sendiri. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian pada manusia, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjad Mada.

Subjek yang memenuhi kriteria di atas kemudian dilakukan pencatatan jenis kelamin, usia, nilai NIHSS saat masuk dan keluar, pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan laboratorium meliputi GDS, HbA1c, kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, dan kadar albumin. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi. Data variabel usia, jenis kelamin, awitan, riwayat hipertensi, riwayat diabetes, riwayat dislipidemia, riwayat atrial fibrilasi, riwayat stroke, tekanan darah sistolik, tekanan darah, diastolik, GDS, HbA1c, kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, dan kadar albumin merupakan data nominal. Analisis data bivariate menggunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui interval kepercayaan (CI) dan nilai *p*. Pada analisis multivariat digunakan regresi linier untuk mendapatkan urutan kekuatan hubungan dari variabel-variabel yang berpengaruh terhadap variabel terikat.

HASIL

Didapatkan 100 subjek yang terbagi dalam 2 kelompok. Pada penelitian ini pada kedua kelompok didapatkan sebagian besar berusia >60 tahun (60% pada kelompok CP dan 52% pada kelompok non-CP) dan berjenis kelamin pria (60% pada kelompok CP dan 54% pada kelompok non-CP) (tabel 1). Berdasarkan awitan kedatangan mayoritas pasien datang dalam waktu >3 jam (80% pada kelompok CP dan 82% pada kelompok non-CP). Pada faktor risiko pasien didapatkan pada kedua kelompok sebagian besar subjek memiliki riwayat hipertensi (80% pada kelompok CP dan 78% pada kelompok non-CP), tanpa riwayat dislipidemia (58% pada kelompok CP dan 84% pada kelompok non-CP), tanpa fibrilasi atrium (82% pada kelompok CP dan 92% pada kelompok non-CP), dan bukan stroke rekuren (80% pada kelompok CP dan 82% pada kelompok non-CP), sedangkan pada diabetes didapatkan pada kelompok CP sebagian besar dengan riwayat diabetes (54%) dan pada kelompok non-CP sebagian besar tanpa riwayat diabetes (70%). Pada nilai NIHSS saat admisi didapatkan pada kedua kelompok sebagian besar subjek

datang dengan defisit neurologis ringan (66% pada kelompok CP dan 40% pada kelompok non-CP) dan defisit neurologis sedang (24% pada kelompok CP dan 38% pada kelompok non-CP).

Pada parameter klinis didapatkan pada kelompok mayoritas pasien datang dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (94% pada kelompok CP dan 78% pada kelompok non-CP), tekanan darah sistolik <90 mmHg (54% pada kedua kelompok) dan nilai gula darah sewaktu ≥ 110 mg/dL (68% pada kelompok CP dan 72% pada kelompok non-CP). Sebagian besar pasien

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Clinical Pathway		<i>p</i>	
	Ya n (%)	Tidak n (%)		
Usia	Rerata±SD	63,64±9,8	62,16±12,7	0,42
	< 60 tahun	20 (40)	24 (48)	
	> 60 tahun	30 (60)	26 (52)	
Jenis kelamin	Pria	30 (60)	27 (54)	0,54
	Wanita	20 (40)	23 (46)	
Awitan	≤ 3 jam	10 (20)	9 (18)	0,79
	> 3 jam	40 (80)	41 (82)	
Riwayat hipertensi	Ya	40 (80)	39 (78)	0,8
	Tidak	10 (20)	11 (22)	
Riwayat diabetes	Ya	27 (54)	15 (30)	0,01
	Tidak	23 (46)	35 (70)	
Riwayat dislipidemia	Ya	21 (42)	8 (16)	0,004
	Tidak	29 (58)	42 (84)	
Riwayat fibrilasi atrium	Ya	9 (18)	4 (8)	0,13
	Tidak	41 (82)	46 (92)	
Riwayat stroke	Ya	10 (20)	9 (18)	0,79
	Tidak	40 (80)	41 (82)	
Nilai NIHSS admisi	< 5	33 (66)	20 (40)	0,06
	6 - 14	12 (24)	19 (38)	
	15 - 24	4 (8)	8 (16)	
	> 24	1 (2)	3 (6)	
TD sistolik	≥ 140	47 (94)	39 (78)	0,02
	< 140	3 (6)	11 (22)	
TD diastolik	≥ 90	23 (46)	23 (46)	1
	< 90	27 (54)	27 (54)	
Gula darah sewaktu	≥ 110	34 (68)	36 (72)	0,66
	< 110	16 (32)	14 (28)	
HbA1c	≥ 7	29 (58)	23 (46)	0,23
	> 7	21 (42)	27 (54)	
Total kolesterol	≥ 200	15 (30)	27 (54)	0,01
	< 200	35 (70)	23 (46)	
HDL	≥ 40	23 (46)	44 (88)	0,00
	< 40	27 (54)	6 (12)	
LDL	≥ 75	41 (82)	42 (84)	0,79
	< 75	9 (18)	8 (16)	
Trigliserida	≥ 150	12 (28)	13 (26)	0,82
	< 150	36 (72)	37 (74)	
Albumin	Normal	43 (86)	42 (84)	0,77
	Hipoalbumin	7 (14)	8 (16)	

Keterangan: HDL =*high-density lipoprotein*, LDL =*low-density lipoprotein*, NIHSS =*National Institutes of Health Stroke Scale*, TD =tekanan darah.

pada kelompok CP datang dengan HbA1c ≥ 7 (58%) dan pada kelompok non-CP dengan nilai HbA1c < 7 (54%). Profil lipid pasien pada penelitian ini didapatkan pada kelompok CP sebagian besar pasien datang dengan nilai kolesterol < 200 mg/dL (70%) dan HDL < 40 (54%) dan pada kelompok non-CP dengan nilai kolesterol ≥ 200 mg/dL (54%) dan HDL ≥ 40 (88%). Mayoritas pasien pada kedua kelompok memiliki nilai LDL ≥ 75 (82% pada kelompok CP dan 84% pada kelompok non-CP), trigliserida < 150 (72% pada kelompok CP dan 74% pada kelompok non-CP) serta nilai albumin normal (86% pada kelompok CP dan 84% pada kelompok non-CP).

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap variabel tergantung

Variabel	n	Perbaikan NIHSS (Mean \pm SD)	p
<i>Clinical pathway</i>	Ya	50 2,16 \pm 2,48	0,06
	Tidak	50 1,24 \pm 2,18	
Usia	< 60 tahun	44 2,18 \pm 0,46	0,72
	> 60 tahun	56 2,02 \pm 1,04	
Jenis kelamin	Pria	57 1,86 \pm 4,93	0,39
	Wanita	43 1,67 \pm 4,3	
Awitan	< 3 jam	19 1,42 \pm 2,45	0,12
	> 3 jam	81 2,25 \pm 3,29	
Riwayat hipertensi	Ya	79 2,55 \pm 3,26	0,58
	Tidak	21 1,9 \pm 3,35	
Riwayat diabetes	Ya	42 2,13 \pm 3,61	0,63
	Tidak	58 1,95 \pm 1,93	
Riwayat fibrilasi atrium	Ya	13 2,62 \pm 3,7	0,5
	Tidak	87 2,01 \pm 3,28	
Riwayat stroke	Ya	19 2 \pm 2,62	0,93
	Tidak	81 2,11 \pm 3,48	
Riwayat dislipidemia	Ya	29 2,55 \pm 3,26	0,33
	Tidak	71 1,9 \pm 3,35	
TD sistolik	≥ 140	86 1,97 \pm 2,56	0,06
	< 140	14 0,93 \pm 0,91	
TD diastolik	≥ 90	46 1,98 \pm 2,76	0,59
	< 90	54 1,69 \pm 2,1	
Gula darah sewaktu	≥ 110	70 1,8 \pm 2,21	0,89
	< 110	30 1,87 \pm 2,88	
HbA1c	≥ 7	52 2,13 \pm 2,78	0,49
	< 7	48 1,48 \pm 1,93	
Total kolesterol	≥ 200	42 1,81 \pm 2,03	0,97
	< 200	58 1,83 \pm 2,63	
HDL	≥ 35	57 2,79 \pm 2,09	0,4
	< 35	43 1,34 \pm 2,77	
LDL	≥ 75	83 1,61 \pm 1,96	0,5
	< 75	17 2,82 \pm 3,89	
Trigliserida	≥ 150	25 1,52 \pm 1,76	0,94
	< 150	75 1,93 \pm 2,62	
Albumin	Normal	85 1,68 \pm 2,33	0,29
	Hipoalbumin	15 2,6 \pm 2,82	

Keterangan: HDL = *high-density lipoprotein*, LDL = *low-density lipoprotein*, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, TD = tekanan darah.

Dari hasil analisis bivariat (tabel 2) didapatkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada variabel penerapan *clinical pathway*, usia, jenis kelamin, anitan, riwayat hipertensi, riwayat diabetes, riwayat dislipidemia, riwayat atrial fibrilasi, riwayat stroke, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, GDS, HbA1c, kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida, kadar albumin ($p > 0,05$). Namun didapatkan adanya kemaknaan secara klinis yaitu terdapat kecenderungan perbaikan NIHSS pada pasien yang dirawat dengan CP, pasien berusia < 60 tahun, jenis kelamin pria, tanpa riwayat stroke, pasien yang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, pasien dengan nilai gula darah sewaktu < 110 mg/dL, nilai HDL ≥ 7 mg/dL, nilai LDL < 75 mg/dL, dan nilai trigliserida < 150 mg/dL.

Hasil analisis multivariat pada tabel 3 dengan menggunakan uji regresi linier metode *backward* diperoleh variabel yang berbeda bermakna terhadap perbaikan NIHSS adalah anitan kedatangan ($p = 0,04$) dengan koefisien regresi 0,98.

Tabel 3. Analisis multivariat

Variabel	B	Beta	p	95%CI
(Constant)	-1,66		0,216	
<i>Clinical pathway</i>	1,1	0,181	0,068	-0,084 - 2,3
Awitan	0,98	0,204	0,04	0,046 - 1,91

DISKUSI

Pada hasil analisis bivariat penelitian ini tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna secara signifikan antara penerapan CP terhadap perbaikan NIHSS. Hasil penelitian oleh Artriawan *et al.* mendapatkan bahwa penerapan CP dapat memperbaiki nilai NIHSS sebanyak 60% pada kelompok CP dan sebanyak 56% pada kelompok non-CP, tetapi hasil ini tidak signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,68$.

Kegagalan penerapan CP pada sebuah rumah sakit dapat disebabkan oleh beberapa faktor penghambat, antara lain hambatan dari tingkat pelaksana (dokter atau manajemen) atau organisasi (manajemen dan struktur institusional) dan dapat dipengaruhi faktor eksternal (aturan sosial dan kesehatan atau karakteristik pasien).^{9,12} Hambatan dalam pelaksanaan CP dapat muncul akibat faktor pemberi pelayanan klinis (dokter, perawat, ahli gizi, farmasis, dan fisioterapi), atau pimpinan RS. Hambatan yang paling umum dari sisi pemberi pelayanan klinis adalah kurangnya komitmen dalam pengisian dan pelaksanaan suatu CP. Hambatan dari sisi pimpinan RS adalah kurangnya dukungan terhadap pemberlakuan suatu CP. Hambatan dapat pula berasal dari sistem kesehatan yang lebih luas atau kebijakan pembiayaan kesehatan di rumah sakit.⁹

Pada analisis multivariat, hanya awitan kedatangan ke rumah sakit yang memberikan perbedaan secara bermakna

terhadap perbaikan NIHSS. Hasil penelitian oleh Matsuo *et al.*¹³ menyatakan bahwa perbaikan neurologis berhubungan dengan waktu pasien dibawa ke rumah sakit sejak sejak awitan kejadian stroke dengan nilai *odds ratio* (OR): 2,53; 2,28; 1,35 dengan nilai $p < 0,05$ pada kelompok pasien dengan awitan ≤ 3 jam dan nilai OR: 1,49; 1,34; 1,03 dengan nilai $p < 0,05$ pada kelompok pasien dengan awitan > 3 jam, berturut-turut setiap jam setelah awitan.

Penelitian oleh Matsuo *et al.*¹³ menyatakan bahwa pasien dengan kedatangan yang awal menunjukkan luaran klinis yang lebih baik dibanding pasien yang datang lebih lama. Hasil tersebut berkaitan dengan dilakukannya terapi trombolisis, tetapi tanpa trombolisis kedatangan awal tetap berhubungan dengan berkurangnya mortalitas dan disabilitas, meningkatkan perbaikan luaran klinis, dan perbaikan neurologis. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh semakin cepatnya inisiasi terapi antikoagulan, antiplatelet, tatalaksana tekanan darah, dan peran neuroprotektif dari statin, terapi suportif, dan terapi komplikasi.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa penerapan CP tidak signifikan terhadap perbaikan NIHSS. Hal ini dimungkinkan karena adanya variasi dalam pelaksanaan CP. Varians dalam tindakan medis untuk kondisi klinis yang sama ditentukan oleh banyak hal. Perubahan kondisi klinis, karakteristik pasien, kompleksitas masalah klinis, perbedaan sumber daya antar institusi merupakan sebab munculnya varians dalam pelayanan medis.^{2,14}

Sebuah CP memiliki target populasi tertentu yang mencakup secara optimal 60-80% pasien. Hal ini berarti terdapat kondisi klinis yang tidak tercakup dan dapat menimbulkan permasalahan selama perawatan sehingga menyebabkan variansi dari intervensi dan luaran.¹⁵ Salah satu penyebab munculnya varians adalah ketidakpatuhan klinisi terhadap standar pelayanan medik yang berlaku. Kesadaran yang kurang, kurang terbiasa dengan standar yang diberlakukan dan ketidaksepakatan dengan standar yang berlaku merupakan penyebab utama ketidaktaatan seorang dokter terhadap CP. Kondisi demografik pasien memberikan kontribusi terhadap luaran stroke, prognosis stroke berhubungan dengan usia, jenis kelamin, komorbiditas penyerta, status neurologis awal, dan status fungsional awal berperan secara signifikan mempengaruhi luaran stroke.²

Kelemahan penelitian ini adalah metode penelitian yang bersifat kuasi eksperimental (nonrandomisasi) sehingga terdapat risiko bias yang tinggi dan tidak memungkinkan adanya perlakuan yang sama antara kedua kelompok. Penggunaan data sekunder dari register stroke tidak dapat mengidentifikasi beberapa variabel bebas yang dapat mempengaruhi perbaikan NIHSS seperti lokasi dan luas infark, riwayat merokok, derajat kesadaran subjek saat masuk rumah sakit, awitan fisioterapi selama perawatan dan tidak memungkinkan *follow-up* terkait kondisi pasien setelah keluar dari rumah sakit untuk

menilai perkembangan kondisi neurologis dan apakah pasien mengalami stroke rekuren. Penelitian ini tidak dapat mengetahui pengaruh lama paparan faktor risiko vaskular yang dimiliki pasien terhadap derajat keparahan stroke saat admisi. Penelitian ini tidak dapat mengetahui peran asuhan lain selain asuhan medis dalam perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut di unit stroke. Peran asuhan lain seperti asuhan keperawatan, asuhan farmasi, dan asuhan gizi adalah suatu kesatuan yang terpadu dalam pelayanan pasien stroke iskemik di unit stroke.

SIMPULAN

Pada penelitian ini pasien yang dirawat dengan CP memiliki kecenderungan memiliki perbaikan NIHSS yang lebih baik dibanding tanpa CP, tetapi tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Carmo JF do, Morelato RL, Pinto HP, Oliveira ERA de. Disability after stroke: a systematic review. *Fisioterapia em Movimento*. 2015;28(2):407-418.
2. Pinzon RT. Evaluasi Penerapan Clinical Pathway untuk Perbaikan Proses Dokumentasi, Indikator Proses, Luaran Serta Analisis Varian pada Kasus Stroke Iskemik Akut [thesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2014.
3. Ashraf V V, Maneesh M, Praveenkumar R, Saifudheen K, Giriya AS. Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015;18(2):162-166.
4. Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR, Haass A, Grotta J. Streamlining of prehospital stroke management: The golden hour. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2013. page 585-596.
5. Peterson C. Decrease Arrival to CT Time to Improve Stroke Outcomes. Master's Projects and Capstones. 2015; 200.
6. Cadilhac DA, Kilkenny MF, Andrew NE, Ritchie E, Hill K, Lalor E. Hospitals admitting at least 100 patients with stroke a year should have a stroke unit: a case study from Australia. *BMC Health Services Research*. 2017;17(1):1-9.
7. Sun Y, Paulus D, Eyssen M, Maervoet J, Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: What's beyond the statistical significance? *BMC Medical Research Methodology*. 2013. page 1-11.
8. Mater W, Ibrahim R. Delivering quality healthcare services using clinical pathways. *International Journal of Computer Applications*. 2014;95(1):5-8.
9. Evans-Lacko S, Jarrett M, McCrone P, Thornicroft G. Facilitators and barriers to implementing clinical care pathways. *BMC Health Services Research*. 2010;10.
10. Sather EW, Svindseth MF, Sorthe I, Hagfonn G, Iversen VC. Barriers and success factors in clinical pathways: transition process between psychiatric inpatient care and community care. *European Journal for Person Centered Healthcare*. 2016;4(4):631-640.
12. Scheepers-Hoeks A, Grouls RJ, Neef C, Ackerman EW, Korsten EH. Efficient Decision Support Systems - Practice and Challenges in Biomedical Related Domain. *Efficient Decision Support Systems - Practice and Challenges in Biomedical Related Domain*. 2012. 31-44 page.
13. Matsuo R, Yamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, et al. Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3049-3056.
14. Huang D, Song X, Tian J, Cui Q, Yang K. Effects of clinical pathways in stroke management: A meta-analysis. *Neurology Asia*. 2015;20(4):335-342.
15. Cheah J. Clinical pathways-an evaluation of its impact on the quality care in an acute care general hospital in Singapore. *Singapore Medical Journal*. 2000;41(7):335-346.

Correlation of HbA1c level with electrodiagnostic parameters of diabetic autonomic neuropathy

Korelasi kadar HbA1c dengan parameter elektrodiagnostik neuropati otonom diabetikum

Isnaini Ashar*, Yudiyanta**, Ahmad Asmedi**

*Department of Neurology, Pringsewu Hospital, Lampung

**Department of Neurology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keyword:
HbA1c,
sympathetic skin
response,
R-R interval, diabetic
autonomic neuropathy

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a frequent complication of diabetes mellitus (DM). Serious consequences of DAN are diabetic ulcer and silent myocardial infarction, both can be assessed by examining the sympathetic skin response (SSR) and the R-R interval. The progression of DAN increases the complications and this condition is influenced by glycemic control (HbA1c). The aim of this study was to find the correlation between HbA1c levels and SSR and R-R intervals. This was a cross-sectional study. The HbA1c levels, SSR latency and amplitude and R-R interval at lower extremities in DM patients were assessed. The correlation between HbA1c levels, demographic and laboratory variables with SSR latency, SSR amplitude, and R-R interval were tested with Pearson/Spearman correlation test followed by linear regression test. There were 41 subjects, whose mean levels HbA1c, SSR latency, SSR amplitude, and R-R interval ratio were $8.7 \pm 3.02\%$, 2586.58 ± 778.69 ms, 0.51 ± 0.61 mV, 0.96 ± 0.28 , respectively. Significant bivariate correlations were found between HbA1c with SSR latency ($r = 0.312$; $p = 0.047$), HbA1c with R-R interval ratio ($r = -0.392$; $p = 0.011$), duration of DM with SSR latency ($r = 0.524$; $p = 0.000$), duration of DM with SSR amplitude ($r = -0.444$; $p = 0.003$), and duration of DM with interval R-R ratio ($r = -0.320$; $p = 0.041$). In the multivariate test, duration of DM correlated with SSR latency ($\beta = 0.417$; $p = 0.008$) and SSR amplitude ($\beta = -0.351$; $p = 0.021$), HbA1c with SSR latency ($\beta = 0.175$; $p = 0.248$) and HbA1c with the R-R interval ratio ($\beta = -0.298$; $p = 0.063$). In conclusion, both of HbA1c and duration of DM were positively correlated with SSR latency, and negatively correlated with the R-R interval.

ABSTRAK

Kata kunci:
HbA1c,
sympathetic skin
response,
interval R-R,
neuropati otonom
diabetikum

Neuropati otonom diabetikum merupakan komplikasi diabetes melitus (DM) cukup sering. Komplikasi neuropati otonom diabetikum yang cukup serius adalah ulkus diabetikum dan silent myocard infarction. Risiko kedua komplikasi tersebut dapat dinilai dengan pemeriksaan sympathetic skin response (SSR) dan interval R-R. Progresivitas neuropati otonom diabetikum meningkatkan komplikasi dan hal itu dipengaruhi oleh kontrol glikemik (HbA1c). Penelitian ini bertujuan menentukan korelasi antara kadar HbA1c dengan SSR dan interval R-R. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Subjek tersebut dilakukan pemeriksaan kadar HbA1c, pemeriksaan latensi dan amplitudo SSR ekstremitas bawah serta interval R-R. Korelasi antara kadar HbA1c, variabel demografi dan laboratorium dengan latensi SSR, amplitudo SSR dan interval R-R dengan uji korelasi Pearson/Spearman dilanjutkan uji regresi linier. Didapatkan 41 subjek dengan rerata kadar HbA1c $8,7 \pm 3,02$ %, latensi SSR $2586,58 \pm 778,69$ ms, amplitudo SSR $0,51 \pm 0,61$ mV, dan rasio interval R-R $0,96 \pm 0,28$. Hasil uji korelasi bivariat yang signifikan adalah HbA1c dengan latensi SSR ($r = 0,312$; $p = 0,047$), HbA1c dengan rasio interval R-R ($r = -0,392$; $p = 0,011$), durasi DM dengan latensi SSR ($r = 0,524$; $p = 0,000$), durasi DM dengan amplitudo SSR ($r = -0,447$; $p = 0,003$) dan durasi DM dengan rasio interval R-R ($r = -0,320$; $p = 0,041$.) Pada uji multivariat, durasi DM berkorelasi signifikan dengan latensi SSR ($\beta = 0,417$; $p = 0,008$) dan amplitudo SSR ($\beta = -0,351$; $p = 0,021$), untuk HbA1c dengan latensi SSR ($\beta = 0,175$; $p = 0,248$) dan untuk HbA1c dengan rasio interval R-R ($\beta = -0,298$; $p = 0,063$). Kesimpulan penelitian ini, HbA1c dan durasi DM berkorelasi positif dengan latensi SSR dan berkorelasi negatif dengan interval R-R.

Correspondence:
isnainiashar@gmail.com

INTRODUCTION

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM) but is less recognized and understood.¹ Its complication affects the autonomic nervous system and includes many organs, including cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, and sudomotor which results in increased morbidity and mortality.¹ Diabetic autonomic neuropathy can be a predictor of morbidity and mortality in providing prognostic information for death or disability due to impaired cardiovascular perfusion.^{2,3} Mortality in DM increase three times in patients who had cardiovascular autonomic neuropathy compared to those who did not.⁴

The prevalence of DAN reaches 90% in DM patients, with 60% of them being cardiovascular autonomic neuropathy.⁵ The prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy increases 35%-44% at the age of 40-70 years and 35%-65% in patients with prolonged diabetes.⁶ In neuropathy gastrointestinal, almost 10-20% of people with DM suffer gastrointestinal symptoms.⁷

The most frequent observed manifestation of DAN is cardiovascular autonomic neuropathy due to its life-threatening complications such as arrhythmia, silent myocardial ischemia, sudden death, and associated microangiopathy.⁶ In gastrointestinal neuropathy, the signs and symptoms are delayed gastric emptying, constipation, diarrhea, and abdominal pain.⁷ Neurogenic bladder or cystopathy can also be caused by DAN. Symptoms such as hesitancy, weak stream, and decreased detrusor activity (areflexia).^{1,8}

Peripheral sympathetic autonomic neuropathy is a distal neuropathy caused by microvascular dysfunction, with its clinical manifestations being loss of sweating (sudomotor) causing dry skin, increased callus formation, and ulcer risk.⁹ Sudomotor dysfunction as measured by sympathetic skin response (SSR) is associated with increased risk of diabetic foot ulcer. SSR loss increases 13.4 times the occurrence of diabetic ulcers in 4 years compared to diabetic patients whose normal SSR.¹⁰

The progression of autonomic neuropathy is influenced by glycemic control status, age, duration of DM, hypertension, and smoking.¹¹ HbA1c is an examination used for glycemic control markers in DM patients. The American Diabetic Association (ADA) recommends achieving HbA1c levels <7 as good blood glucose control in DM patients.¹² HbA1c levels in the blood describes glycemic control from 120 days before. Therefore, HbA1c levels are recommended to be measured every 3 months.¹³

Several studies that assessed the HbA1c correlation with DAN found that HbA1c significantly increased the risk of a decrease of heart rate variability.^{14,15,16} The early clinical indicator of DAN is a decrease in heart rate variability. Parasympathetic which regulates the

functional heart response due to changes in metabolic activity.¹⁷

There are many examinations to assess autonomic nerve function, for instance electrodiagnostic examination that can assess sudomotor and cardiovascular functions. Sudomotor autonomic functions can be assessed by sympathetic skin response (SSR) that records potential changes in the skin surface and represents sudomotor sympathetic activity.¹⁸ Electrodiagnostic examination can assess cardiovascular autonomic nerves based on variability in heart rate with interval examination R-R.¹⁹

The purpose of this study was to investigate the correlation between HbA1c levels and electrodiagnostic parameters of DAN, SSR and R-R intervals.

METHOD

This was a cross-sectional observational analytic study to find the correlation between HbA1c levels and the autonomic neuropathy that measured by SSR and R-R interval in type 2 DM patients. The independent variables in this study were HbA1c levels, age, duration of DM, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), and triglycerides level. The dependent variables were SSR latency, SSR amplitude, and R-R interval ratio.

Inclusion criteria were DM patients, ≥ 20 years-old, and willing to participate in this study. Subjects were DM patients who checked up in the Outpatient Department of Neurology at Dr Sardjito General Hospital, Yogyakarta. Exclusion criteria were subjects who had been diagnosed with neuropathy due to other previous causes (alcoholism, chemotherapy, chronic kidney disease), patients with arrhythmia, active lung disease, and taking anti-cholinergic drugs. This research had received approval from the Ethics Committee for Research in humans, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gadjah Mada University.

Subjects who met the above criteria were then recorded for gender, age, duration of DM, medications, and smoking status. Furthermore, examination of blood pressure, height, weight, and body mass index (BMI) were recorded. Laboratory tests, including HbA1c levels, total cholesterol levels, HDL levels, LDL levels, and triglyceride levels, were obtained from blood tests at the Clinical Pathology Laboratory Dr Sardjito Hospital.

Electrodiagnostic examinations were performed at the Electromedic Polyclinic of Dr Sardjito General Hospital. SSR latency and amplitude of lower extremity, along with R-R interval ratio by comparing interval R-R at rest and deep breathing were measured. In the SSR examination, the subject was in supine position. In this study only examination of the lower extremities was performed. Negative electrodes were placed on the soles

of the feet, positive electrodes were placed on the dorsum of the foot, grounding electrodes were placed on the legs. Short electrical stimuli, with a wave duration of 0.2 millisecond (ms) and an intensity of 15-25 milliamperes (mA) were given. Stimulations were given four times with 30 seconds interstimulus interval, latency was recorded. The stimulated nerve were the tibial nerve.

The R-R interval was recorded by placing a negative electrode in the right parasternal intercostal space 1 or 2, a positive electrode in the left anterior axillary line of the lowest rib, and a ground electrode in the right anterior axillary line at the lowest rib. The patient was in supine position. The recording was performed twice, during rest and deep breathing (breathing frequency 6 times/minute). Each recording was carried out for one minute, then the shortest R-R and the longest R-R were measured. The maximum R-R interval proportion to the minimum R-R interval was expressed as the expiration:inspiration (E:I), and this proportion was calculated separately at rest and during breathing using the formula: maximum R-R interval/minimum R-R interval (automatically measured by the device). The interval ratio R-R was calculated using the formula (value at deep breathing)D%/(value at rest)R%.

Data analysis and statistical calculations were computerized. Pearson/Spearman correlation test was used for bivariate analysis. Multivariate analysis with linear regression was performed to assess the correlation of several independent variables to dependent variables.

RESULT

The subjects of this study were 41 DM patients. In subject characteristics (table 1), it was found that the number of male subjects (56.10%) was higher than female (43.90%), and most subjects were nonsmokers (65.85%). The mean age of the subjects was 64.26±7.61 years, which was included in the elderly category. The average duration of suffering from DM was 10.05±6.90 years. The mean body mass index was 24.60±3.36% (normal category). There were 10 subjects suffering from hypertension in therapy, with a mean systolic blood pressure of 135.85±18.26 mmHg and a diastolic blood pressure of 81.82±8.27 mmHg.

The average subject had an HbA1c level of 8.7±3.02%. Hence, the average subject had not achieved good glycemic control. On examination of lipid profiles, the average total cholesterol and HDL levels were found in the normal range, but LDL and triglycerides were increased. The results of SSR examination on the lower extremities shown in Table 1, obtained a mean subject lengthening latency, but for normal amplitude. For R-R interval, the average subject had a low R-R interval ratio.

Table 1. Characteristics of subjects

Variable	n (%)	Average (SD)
Men	23 (56.1)	
Women	14 (34.15)	
Age		64.26±7.61 y.o
Duration of DM		10.05±6.90 y.o
Body mass index		24.60±3.36 %
Systolic blood pressure		135.85±18.26 mmHg
Diastolic blood pressure		81.82±8.27 mmHg
HbA1c		8.7±3.02 %
Total cholesterol		190.41±45.74 mg/dl
LDL		123.14±44.10 mg/dl
HDL		40.83±10.99 mg/dl
Triglyceride		168.17±83.86 mg/dl
R-R interval ratio		0.96±0.28
SSR latency lower extremity		2586.58±778.69 ms
SSR amplitude lower extremity		0.51±0.61 mV

Note: DM =diabetes mellitus, HDL =high density lipoprotein, LDL =low density lipoprotein, SSR =sympathetic skin response

From the results of the bivariate analysis (table 2), it was found that HbA1c was positively correlated with lower limb SSR latency ($r=0.312$; $p=0.047$). HbA1c also had a negative correlation with ratio of R-R interval ($r=-0.392$; $p=0.011$). There was a significant positive correlation between DM duration and lower limb SSR latency ($r=0.524$; $p=0.000$), and a significant negative correlation was found between the duration of DM and lower extremity SSR amplitude ($r=-0.447$; $p=0.003$) as well as R-R interval ratio ($r=-0.320$; $p=0.041$). No significant correlation was found between age, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and electrodiagnostic parameters of DAN, namely SSR latency, SSR amplitude and R-R interval (table 2). There was no sex differences in normal and abnormal electrodiagnostic results on SSR latency ($p=0.631$), SSR amplitude ($p=0.571$), and R-R interval ratio ($p=0.380$). In the smoking status variable, no difference was found between normal and abnormal groups with SSR latency ($p=0.386$), SSR amplitude ($p=0.588$), and R-R interval ratio ($p=0.944$).

In multivariate analysis (table 3), it was found that only the duration of DM was independently correlated with lower extremity SSR latency ($\beta=0.417$; $p=0.008$), while HbA1c did not significantly correlate with SSR latency ($\beta=0.175$; $p=0.248$). In Table 3 it was found that the duration of DM was independently correlated with lower extremity SSR amplitude ($\beta=-0.351$; $p=0.021$), while HDL did not correlate with lower extremity SSR amplitude ($\beta=-0.252$; $p=0.092$). Table 3 also shows that there are no independent variables correlated with R-R interval ratios, namely HbA1c ($\beta=-0.298$; $p=0.063$), DM duration ($\beta=-0.247$; $p=0.121$) and SBP ($\beta=-0.097$; $p=0.521$).

Table 2. Independent variable bivariate analysis with electrodiagnostic parameter of DAN

Independent Variable	SSR latency		SSR amplitude		R-R interval ratio	
	r	p	r	p	r	p
Age	-0.009	0.955	-0.141	0.380	-0.018	0.910
HbA1c	0.312	0.047*	-0.133	0.408	-0.392	0.011*
DM duration	0.524	0.000*	-0.447	0.003*	-0.320	0.041*
BMI	-0.112	0.486	0.108	0.502	0.078	0.626
SBP	0.114	0.478	-0.066	0.683	-0.216	0.174
DBP	0.002	0.990	0.033	0.836	0.012	0.942
Cholesterol	-0.036	0.822	0.101	0.531	0.082	0.612
LDL	-0.058	0.718	0.035	0.825	0.031	0.846
HDL	0.075	0.640	-0.263	0.097	-0.118	0.463
Triglyceride	0.072	0.656	0.079	0.625	0.032	0.842

*significant, p-value <0.05

Table 3. Bivariate analysis of independent variables with electrodiagnostic parameter of DAN

Independent Variables	SSR latency		SSR amplitude		R-R interval ratio	
	β	p	β	p	β	p
HbA1c	0.175	0.248			-0.298	0.063
DM duration	0.417	0.008*	-0.351	0.021*	-0.247	0.121
HDL			-0.252	0.092		
SBP					-0.097	0.521

*significant, p-value < 0.05

DISCUSSION

Bivariate analysis showed that HbA1c was correlated with increasing SSR latency and decreasing R-R interval ratio. It was found that DM patients with normal SSR results were lower in HbA1c levels compared with DM patients who had absent SSR.²⁰ Prolongation of SSR latency is an early sign of sympathetic small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy.²¹

The high level of HbA1c which indicates poor glycemic control is proportional to the decrease of nerve fibers innervation in the sweat glands causing sudomotor dysfunction in diabetic neuropathy.²² Symptoms of sudomotor denervation in diabetic neuropathy is decreased sweat production due to postganglionic nerve degeneration. Pathological changes in sudomotor innervation is followed by sudomotor symptoms.²² Hsiao et al.²³ studied heart rate variability measured with R-R intervals in DM patients. This study found that the higher the HbA1c level, the lower the heart rate variability. HbA1c is a glycemic control marker in patients with DM.¹⁴ High levels of HbA1c increase the formation of advanced glycation end-product (AGE).²³ AGE can deposit in each peripheral nerve component, such as collagen stroma, endothelial cells, pericytes, axonal basement membrane, and Schwann cells. The intensity of AGE deposition correlates with a decrease in myelin density, due to direct toxicity to nerve tissue along with endoneurial microangiopathy.²⁴

Previous study showed that BMI and total cholesterol levels had significant effect on heart rate variability.¹⁴ In this study, BMI did not significantly correlate with electrodiagnostic parameters of autonomic neuropathy. Overweight and obesity category in body mass index becomes a factor of DAN.²⁵ In contrary, the mean BMI in this study was in the normal category. No correlation in BMI variable was found in the this study. Hyperlipidemia causes an increase in oxidative stress and high LDL oxidation triggers an inflammatory reaction in the microvascular endothelium, thus developing neuropathy in the peripheral nervous system. In addition, the increase in oxidative stress also increases the local inflammatory reaction in peripheral nerves.²⁶ In this study, mean cholesterol level was in normal range and no correlation was found between the parameters of autonomic neuropathy.

In the multivariate test, only the duration of DM significantly affected SSR latency and SSR amplitude, while HbA1c did not significantly correlate with SSR latency, SSR amplitude and R-R interval. Although the results of multivariate analysis HbA1c did not significantly correlate with SSR latency, SSR amplitude and R-R interval, but HbA1c has an influence with SSR latency and R-R interval indicated by the strength of the bivariate analysis correlation. The results of this study indicate that DM patients with high HbA1c levels or poor glycemic control with a duration of DM more than 10 years correlate with the occurrence of autonomic sudomotor and cardiovascular diabetic neuropathy.

The duration of DM was positively correlated with SSR latency and negatively correlated with SSR amplitude. In addition, the duration of DM was also negatively correlated with the ratio of the interval R-R. The duration of DM is an independent factor in macrovascular and microvascular complications.²⁷ Another study found a very strong negative correlation between the duration of DM and changes in heart rate during normal breathing and deep breath (r = -0,908;

$p < 0.001$).²⁸ Variability in heart rate has a strong relationship with the duration of DM. In 5-10 years duration of DM, it showed loss of parasympathetic modulation, whereas in the 10-15 year period it showed a loss of sympathetic modulation.¹⁵

In the previous study, the duration of DM and age were risk factors for microvascular complications in DM, such as neuropathy and retinopathy.²⁷ Increasing age caused a decrease in noradrenergic neurotransmitters which are autonomic neurotransmitters in the cardiovascular system, resulting in a decrease in electrical stimulation and decreased cardiovascular innervation.²⁹ Hyperglycemia is the strongest hypothesis of diabetic neuropathy. Hyperglycemia leads to activation of protein kinase C, activation of the polyol pathway, and increased oxidative stress, resulting in a decrease in blood flow of neurons.⁶ Increasing exposure to hyperglycemia increases neuronal damage. Glycemic control (HbA1c) and the duration of DM are predictors of DM neuropathy, and nervous system changes have occurred from the initial diagnosis of DM which correlates with the severity of the disease and chronicity, so this is the target of therapy to prevent the development of neuropathy.³⁰ This explains the results of the a study in which the duration of DM and HbA1c levels were positively correlated with DAN.

CONCLUSION

HbA1c levels were positively correlated with SSR latency, and negatively correlated with the ratio of interval R-R. There is a tendency for an increase in HbA1c levels with a decrease in SSR amplitude, although not statistically significant.

LIMITATION

This study only found the correlation and the direction of correlation at one time. We could not explain the causative mechanism underlying the findings. Hence, causative research with a case-control or cohort design is needed.

REFERENCE

1. Verotti A, Prozioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;205(5):1-7.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Busui RP, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):639-653.
3. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation, and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(1):1-15.
4. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2014;5(1):17-39.
5. Manjula SR, Viwasbharathi N, Siddhartha K, Neeraja, Sudhakar K. Study of clinical evaluation of autonomic dysfunction in type 2 DM. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2015;10(1):55-61.
6. Karayannis G, Gamouzis G, Cokkinos DV, Skoularis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Review Cardiovascular*. 2012;10(6):747-765.
7. Busui RP, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.
8. Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital autonomic dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(12):119.
9. Bowling RL, Rashid ST, Boulton AJM. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(10):606.
10. Argiana V, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Screening for the high-risk foot of ulceration: tests of somatic and autonomic nerve function. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(4):294-301.
11. Rebrina SV, Barada A, Duvnjak S. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3):73-79.
12. Reddy SA, Sachan A, Srinivasa RP, Mohan A. Clinical applications of glycosylated hemoglobin. *The Journal of Clinical and Scientific Research*. 2012;2(1):22-33.
13. Gallagher EJ, Roith DL, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. *Journal of Diabetes*. 2009;1(1):9-17.
14. Hsiao JY, Tien KJ, Hsiao CT, Weng HH, Chung TC, Hsieh MC. The relationship between diabetic autonomic neuropathy and diabetic risk factors in a Taiwanese population. *The Journal of International Medical Research*. 2011;39(4):1155-1162.
15. Tarvainen MP, Laitinen TP, Lipponen JA, Cornforth DJ, Jelinek HF. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes – effect of hyperglycemia and disease duration. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;130(5):1-10.
16. Jun JE, Jin SM, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee MS, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):70.
17. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-441.
18. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2004;105(3):108-116.
19. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of the Japan Society of Physiological Anthropology*. 2016;35(1):22-39.
20. Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy its relationship to autonomic symptoms. *Saudi Medical Journal*. 2008;29(4):568-572.
21. Singh R, Pawar S, Bari A, Jain J. Role of sympathetic skin response in early diagnosis of diabetic neuropathy - a case-control study in rural population of Central India. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Science University*. 2012;7(2):115-118.
22. Luo KR, Chao CC, Hsieh PC, Lue JH, Hsieh ST. Effect of glycemic control on sudomotor denervation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):612-616.
23. Madonna R, Caterina RD. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes: Pathways of vascular disease in diabetes. *Vascular Pharmacology*. 2011;54(3-6):68-74.
24. Yagihashi S, Sima AAF. Diabetic autonomic neuropathy in BB rat: ultrastructural and morphometric changes in parasympathetic nerves. *Diabetes*. 1986;35(7):733-743.

25. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—The French Multicenter Study. *Metabolism*. 2003;52(7):815-820.
26. Wu S, He R, Xiong K. Detrimental impact of hyperlipidemia on the peripheral nervous system. *Neural Regeneration Research*. 2012;7(5):392–399.
27. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-2574.
28. Krishna BH, Reddy M, Singh SB, Kala S, Kumar K, Uma H, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetics: Correlation with duration of diabetes. *Biomedical Research*. 2014;25(3):307-310.
29. Docherty JR. Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. *Autonomic Neuroscience*. 2002;96(1):8-12.
30. El-Salem K, Ammari F, Khader Y, Dhaimat O. Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2009;26(1):50-53.

Kemoterapi temozolomide pada glioblastoma multiforme

Temozolomide chemotherapy for glioblastoma multiforme

Fidha Rahmayani*, Pernodjo Dahlan**, Subagya**

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

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

ABSTRACT

Keywords:

Glioblastoma multiforme, temozolomide, MGMT, methylation

Glioblastoma multiforme is the most common astrocytoma subtype in adult with the average incidence 3.2 new cases per 100.000 per year. This tumour has natural characteristic as aggressive, infiltrative and destructive whose giving variable symptoms depend on size of tumour; location, mass effect and increase intracranial pressure. The current standard of care for newly diagnosed GBM patients includes surgery, radiotherapy and adjuvant temozolomide (TMZ). Chemotherapy concomitant and adjuvant with TMZ treatment conferring a median survival time of 14.6 months compared with 12.1 months for patients receiving radiotherapy alone. TMZ is an imidazotetrazine derivate, has cytotoxic effect by methylates DNA specific position. TMZ is an orally available and rapidly absorbed intact, penetrates blood brain barrier and highly concentrated in cerebrospinal fluid.

One of the major challenges coming from temozolomide chemotherapy is resistancy to this alkylating agents. Mechanism of resistance to alkylating agents is mediated by the DNA repair enzyme O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) which repairs O-methylguanine adducts DNA result repair DNA lesion. MGMT promoter methylation status play an important role for predict respons of tumour GBM treated with TMZ so could be a strong prognostic biomarker in GBM.

ABSTRAK

Kata kunci:

Glioblastoma multiforme, temozolomide, MGMT, metilasi

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah subtype astrositoma yang paling sering dijumpai pada dewasa dengan rerata insiden sebanyak 3,2 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun. Tumor ini memiliki sifat dasar agresif, sangat invasif dan destruktif pada jaringan otak dan mengakibatkan manifestasi klinis yang bervariasi tergantung pada lokasi anatomis tumor, efek masa, serta peningkatan tekanan intrakranial. Standar penatalaksanaan GBM yang saat ini digunakan adalah dengan operasi reseksi, dilanjutkan dengan radioterapi dan kemoterapi.

Kemoterapi concomitant dan adjuvant dengan menambahkan temozolomide sepanjang dan setelah radioterapi menjadi terapi standar GBM sejak tahun 2005, yang dapat meningkatkan rerata kelangsungan hidup dari 12,1 bulan menjadi 14,6 bulan. Temozolomide adalah generasi kedua dari derivat imidazotetrazine, yang memiliki efek sitotoksik dengan mekanisme kerja memetilasi situs DNA spesifik. TMZ dikonsumsi per oral dan diabsorpsi secara cepat, menembus sawar darah otak, dan mencapai konsentrasi yang tinggi di dalam cairan otak.

Salah satu permasalahan kemoterapi TMZ adalah resistensi terhadap alkylating agent ini yang diperantarai protein O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). Mekanisme kerja protein ini adalah melepas gugus metil dari posisi O6-guanin pada basa DNA sehingga terjadi perbaikan lesi DNA. Pada GBM, status metilasi promotor gen protein ini memiliki peranan untuk menentukan respons sel tumor terhadap kemoterapi zat pengalkil dan dapat memprediksi keberhasilan kemoterapi TMZ pada pasien. Selain itu status metilasi promotor gen MGMT dapat digunakan sebagai dasar pemilihan terapi GBM, sehingga status metilasi MGMT dapat digunakan sebagai biomarker prognostik dan prediktif pada GBM yang diterapi dengan TMZ.

Correspondence:

fidhazone60@gmail.com

PENDAHULUAN

Glioma adalah tumor otak yang berasal dari sel glia yang paling sering ditemukan, dengan angka kejadian sekitar 51% dibandingkan dengan tumor otak primer yang lain. Astrocitoma adalah tipe tumor tersering dari glioma dengan frekuensi kejadian >75%.¹ Berdasarkan data Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), *Glioblastoma multiforme* (GBM) adalah sub tipe astrocitoma yang paling sering dijumpai pada dewasa, dengan rerata insiden sebanyak 3,2 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun.² Angka kejadian GBM meningkat seiring dengan pertambahan usia. Sepertiga total GBM terjadi pada usia lebih dari 65 tahun, sedangkan puncak insiden terjadi antara usia 65 sampai dengan 84 tahun. Tumor ini lebih sering terjadi pada laki-laki dengan rasio bervariasi antara 1,06 sampai 2.³

Glioblastoma multiforme memiliki gambaran histopatologis yang membedakannya dengan glioma *grade* lainnya, yaitu gambaran pleomorfik-hiperseluler dengan diferensiasi buruk, nukleus polimorfik dengan kemampuan mitotik tinggi, proliferasi mikrovaskular yang menyebabkan peningkatan aliran darah di sekitar tumor serta gambaran nekrosis. World Health Organization (WHO) menggolongkan tumor ini ke dalam astrocitoma *grade* IV yang menjadi penyebab 3-4% dari seluruh angka kematian terkait kanker.⁴

Glioblastoma multiforme memiliki manifestasi klinis yang bervariasi tergantung pada lokasi anatomis tumor, efek masa, serta peningkatan tekanan intrakranial. Gejala yang paling sering muncul adalah nyeri kepala dan kejang, sedangkan tanda neurologis yang paling sering ditemukan adalah hemiparesis, papiledema, gangguan mental, dan afasia.⁵

Penatalaksanaan kasus GBM sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain ukuran tumor, letak tumor, penyebaran tumor, serta *Karnofsky Performance Status* (KPS). Standar penatalaksanaan GBM yang saat ini digunakan adalah dengan operasi reseksi, dilanjutkan dengan radioterapi dan kemoterapi.⁶ Pembedahan tumor bertujuan untuk konfirmasi histopatologis dan mengurangi massa tumor yang menekan otak.⁷

Kemoterapi *concomitant* dan *adjuvant* dengan menambahkan temozolomide sepanjang dan setelah radioterapi menjadi terapi standar GBM sejak tahun 2005, yang dapat meningkatkan rerata ketahanan hidup dari 12,1 bulan menjadi 14,6 bulan.⁸ Temozolomide (TMZ) adalah zat pengalkil yang bersifat sitotoksik dan dapat menembus sawar darah otak dengan baik dengan pemberian secara oral.⁷ Mekanisme kerja TMZ dengan memetilasi situs DNA spesifik.

Penelitian terkini dalam European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC)

berhasil menyimpulkan bahwa penambahan TMZ selama radioterapi yang disebut sebagai *concomitant therapy*, diikuti 6 siklus bulanan TMZ yang dikenal dengan *adjuvant therapy* menghasilkan penambahan kelangsungan hidup yang signifikan dengan efek samping toksisitas yang cukup rendah pada pasien GBM.⁶

Salah satu permasalahan kemoterapi TMZ adalah resistensi terhadap zat pengalkil ini, sehingga diperlukan faktor prediktor keberhasilan kemoterapi TMZ, yaitu status metilasi gen promotor *methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase* (MGMT). Protein MGMT adalah protein yang berfungsi untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi pada DNA. Pada GBM, status metilasi protein ini memiliki peranan untuk menentukan respons sel tumor terhadap kemoterapi zat pengalkil dan dapat memprediksi keberhasilan terapi TMZ pada pasien. Selain itu, status metilasi MGMT dapat digunakan sebagai dasar pemilihan terapi GBM, sehingga status metilasi MGMT dapat digunakan sebagai biomarker prognostik dan prediktif pada GBM yang diterapi dengan TMZ.⁹ Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari kemoterapi TMZ pada GBM.

Glioblastoma multiforme

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak primer kelompok neuroepitel tersering dan tergolong neoplasma paling ganas. Frekuensi GBM sekitar 12-16% dari seluruh tumor intrakranial dan sekitar 54% dari seluruh tumor glioma. Insidensi GBM di negara-negara Eropa dan Amerika Utara berkisar antara 2-3 per 100.000 penduduk per tahun, sedangkan kejadian di Amerika Serikat menunjukkan insidensi sebesar 4,1 per 100.000 penduduk per tahun.¹⁰

GBM sering menyerang regio supratentorial, yaitu lobus frontal, temporal, parietal, dan oksipital serta jarang berlokasi di serebelum dan medula spinalis. Studi pada populasi di Los Angeles melaporkan insiden tumor ini tersering di lobus frontal diikuti lobus temporal dan parietal.²

GBM merupakan kelompok tumor yang dikenal sebagai astrocitoma. Astrocitoma diklasifikasikan menjadi *low grade* dan *high grade* menurut WHO. Klasifikasi ini digunakan salah satunya untuk menentukan prognosis, seperti astrocitoma lokal (*low grade astrocytomas*), antara lain *pilocytic astrocytoma*, *subependymal giant cell astrocytoma* dan *pleomorphic xanthoastrocytoma* mempunyai prognosis yang baik, sedangkan *high grade astrocytoma* memiliki prognosis yang buruk.¹¹

Tumor ini dapat timbul cepat secara *de novo*, tanpa lesi prekursor yang kemudian disebut sebagai glioblastoma primer. Di sisi lain, glioblastoma sekunder berkembang secara perlahan dari astrocitoma yang difus

(WHO grade II) atau *anaplastic astrocytoma* (WHO grade III).¹¹ Kriteria primer dan sekunder memiliki perbedaan dalam hal jalur genetik, usia pasien yang terkena dan perbedaan pada luaran. GBM primer menempati 80% dari seluruh kasus dan biasanya tampak pada pasien yang lebih tua (>50 tahun), dengan gambaran sebagai tumor agresif, sangat invasif, dan biasanya dengan riwayat perjalanan klinis penyakit yang cepat, kurang dari tiga bulan. GBM sekunder memiliki riwayat klinis yang berbeda. Tumor ini biasanya tampak pada pasien yang lebih muda (<45 tahun) dimulai dari astrositoma derajat rendah dan berkembang menjadi GBM dalam kurun waktu 5-10 tahun sejak diagnosis.

Manifestasi klinis GBM bervariasi serta bergantung pada usia pasien, lokasi tumor, ukuran tumor, dan tingkat pertumbuhan tumor. Tanda dan gejala tumor tersebut dapat berupa tanda fokal yang didasarkan pada lokasi anatomis tumor tersebut atau berupa tanda umum akibat peningkatan tekanan intrakranial dan efek massa.¹² Gejala yang paling sering ditemukan pada penderita GBM adalah nyeri kepala dengan persentase 56%. Nyeri kepala biasanya hilang timbul, tumpul, dan tidak berdenyut. Gejala ini hampir serupa dengan nyeri kepala tipe tegang dan masih dapat dibedakan melalui riwayat perjalanan penyakit. Dengan adanya peningkatan tekanan intrakranial maka nyeri kepala dapat diperberat dengan batuk bersin mengejan atau diprovokasi dengan menggunakan *valsava maneuver* serta ditemukan keluhan mual dan muntah. Apabila ditemukan gejala peningkatan tekanan intrakranial maka perlu untuk segera dilakukan pemeriksaan *neuroimaging*.

Gejala lain yang memerlukan penegakan diagnosis dengan *neuroimaging* adalah kejang pertama kali tanpa ada riwayat epilepsi sebelumnya. Kejang ditemukan pada 32% pasien GBM diikuti 10-20% ditemukan pada tumor maligna saraf pusat lainnya. Perubahan status mental terjadi pada 16-34% pasien GBM. Biasanya anggota keluarga menyadari perubahan status mental dari konsentrasi, memori, afek, kepribadian, atau inisiatif yang berkurang. Perubahan ini lebih nyata dibandingkan perubahan yang dialami pasien demensia sehingga memerlukan evaluasi lebih dalam. Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa 5-8% pasien GBM datang dengan awitan akut seperti stroke (*stroke-like presentation*) akibat adanya perdarahan intrakranial.¹³

Pemeriksaan diagnostik standar baku pada GBM antara lain pencitraan dengan menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI). MRI lebih sensitif untuk identifikasi tumor serta memberikan gambaran anatomis yang lebih detail dibandingkan *CT-scan*. MRI dapat melihat gambaran jaringan lunak dengan lebih jelas dan sangat baik untuk menilai tumor infratentorial, tetapi mempunyai keterbatasan dalam hal menilai kalsifikasi.²

Gambaran MRI memperlihatkan lesi hipointens khas dengan *enhancing rim* pada pemeriksaan *T1-weighted* yang memberikan penyangatan heterogen dengan pemberian kontras. Gambaran *enhancing rim* berasal dari susunan sel neoplasma densitas tinggi dengan abnormalitas permeabilitas pembuluh darah terhadap kontras. Daerah tepi yang menampakkan penyangatan adalah gambaran edema vasogenik yang tersusun dari sejumlah sel yang invasif.¹⁴

Teknik pemeriksaan MRI yang lebih jauh dapat membantu menilai derajat histopatologi glioma dengan menunjukkan perubahan secara fisiologis dan aktivitas metabolik sehingga membantu menentukan *grading* tumor dan digunakan juga untuk evaluasi serta monitor terapi. GBM memiliki karakteristik angiogenesis yang tinggi. Hal ini digunakan salah satunya sebagai sasaran terapi dan sebagai penanda sistem pengklasifikasian secara histologis.¹⁵

Pada pemeriksaan MRI konvensional *T1-weighted*, gambaran nekrosis dapat dengan mudah dilihat dengan penyangatan yang lebih sedikit, memberikan gambaran *rim* yang ireguler. Namun, gambaran nekrosis dapat menjadi perancu pada stadium awal mikronekrosis yang memberikan gambaran penyangatan yang lebih luas atau bahkan tidak didapatkan penyangatan sama sekali. Pemeriksaan *T2-weighted* menunjukkan daerah edema yang luas di sekelilingnya. Pada pemeriksaan *T1-weighted* dengan kontras, penyangatan tumor dapat dibedakan dengan sinyal hipointens edema, tetapi pada pemeriksaan *T2-weighted* edema menjadi hiperintens sehingga tidak dapat dibedakan dengan tumor. Daerah hipodens di tengah menunjukkan adanya nekrosis.¹⁶

Pemeriksaan pencitraan fungsional lainnya seperti *magnetic resonance spectroscopy* (MRS), *positron emission tomography* (PET) pada dasarnya jarang digunakan untuk mendiagnosis GBM. MRS digunakan untuk melihat aktivitas mitotik tumor serta dapat menghitung metabolisme otak dari gambaran peningkatan rasio puncak *choline-creatinin*, peningkatan puncak asam laktat serta penurunan puncak *N-asetilspartate* (NAA). Regio otak dengan tingkat proliferasi yang tinggi menjadi penanda untuk mendapatkan lokasi biopsi yang akurat.¹⁷

Penyebab pasti GBM belum diketahui, tetapi beberapa faktor diduga meningkatkan risiko terjadinya tumor ini. Paparan radiasi telah diketahui memiliki hubungan langsung terhadap perkembangan GBM. Faktor lainnya seperti penggunaan telepon seluler dan paparan terhadap pestisida diduga sebagai faktor risiko terjadinya GBM. Telepon seluler seperti diketahui menghasilkan sejumlah kecil radiasi elektromagnetik *non-ionizing*, tetapi penelitian tentang ini belum menghasilkan bukti yang akurat.¹⁸

Penelitian epidemiologi genetika menunjukkan adanya kasus glioma yang diturunkan. Salah satunya

yang terkait garis familial yang terjadi pada 5% dari keseluruhan kasus glioma. Lebih kurang 1% dari keseluruhan kasus diturunkan secara autosomal dominan, serta 2% diturunkan secara autosomal resesif. Beberapa sindroma yang diturunkan diduga memiliki keterkaitan dengan peningkatan kejadian GBM, antara lain sindroma *nevus* epidermal, sindroma Li-Fraumeni, neurofibromatosis tipe-1, serta sindrom Turcot. Namun demikian, hanya sindroma *nevus* epidermal dan sindrom Li-Fraumeni yang terbukti memiliki keterlibatan dengan peningkatan kejadian GBM, yang didasari dengan mutasi gen p53.³⁴

Sistem saraf pusat pada dewasa diidentifikasi memiliki *neural stem cell* atau sel progenitor glia yang mampu memperbaiki diri sendiri serta berdiferensiasi menjadi astrosit dan neuron sebagai respon terhadap jejas/*injury*. Hal ini mendasari mekanisme neuroplastisitas pada sistem otak. Temuan ini juga mendukung hipotesis bahwa sel progenitor glia awal dapat menjadi sasaran transformasi dalam pembentukan glioma.¹⁹

Mekanisme selanjutnya yang mendasari transformasi glia dengan sifat seperti *stem cell* adalah sel astrosit matur atau sel oligodendrosit matur yang terinduksi mengalami diferensiasi sebagai respon terhadap mutasi genetik. Hipotesis ini didukung beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa sel-sel matur tersebut dapat mengalami diferensiasi sebagai respon terhadap stimulus tertentu, sehingga sel matur dapat menjadi sasaran dalam gliomagenesis. Dalam pembentukan glioma, terjadinya mutasi genetik dapat memungkinkan terjadinya perubahan astrosit menjadi sel yang tidak matur. Sel pada tahapan tersebut masih memiliki kemampuan proliferasi dan migrasi. Kedua kemampuan tersebut merupakan sifat biologis tumor astrositoma.²⁰

Transformasi sel normal menjadi sel kanker melibatkan tiga kelompok gen, yaitu protoonkogen, *tumor suppressor gene* (TSG) dan *mutator gene*. Modifikasi protoonkogen menghasilkan onkogen selular yang menginduksi proliferasi sel. Perubahan ini diseimbangkan oleh TSG yang menghambat proliferasi. *Mutator genes* bekerja dalam replikasi DNA dan integritas gen. Adanya gangguan pada protoonkogen dan *tumor suppressor genes* bertanggung jawab dalam perkembangan GBM.²⁰

Onkogen yang terlibat dalam perkembangan GBM antara lain gen EGFR (*epidermal growth factor receptor*), CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*), PDGFR- α (*platelet-derived growth factor receptor*), dan MDM2 (*murine double minute 2*). TSG berperan sebagai pengatur perlambatan pembelahan sel. TSG yang terlibat dalam perkembangan GBM, antara lain gen TP53, CDKN2A/p16, PTEN (*phosphatase and tensin*) dan RB1 (retinoblastoma).²¹

Kemoterapi temozolomide

Standar pengobatan terkini pada kasus GBM adalah reseksi tumor diikuti radioterapi dan kemoterapi dengan menggunakan agen temozolomide.²² Karakteristik GBM adalah pertumbuhannya yang bersifat agresif sehingga hampir tidak mungkin untuk mengangkat tumor secara keseluruhan. Radioterapi dan kemoterapi diperlukan setelah dilakukannya operasi reseksi untuk meningkatkan efikasi pengobatan secara keseluruhan.²³

Beberapa penelitian mengungkapkan adanya peningkatan angka harapan hidup pada pasien GBM yang mendapatkan kemoterapi bersamaan radioterapi dilanjutkan kemoterapi adjuvan. Meta analisis membuktikan terjadi peningkatan 6-10% kelangsungan hidup satu tahun. Pengujian Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0525 menunjukkan efek terapi pemeliharaan temozolomide yang intensif (siklus 28 hari: 21 hari pengobatan diikuti oleh 7 hari tanpa pengobatan) setelah radioterapi standar ditambah temozolomide dengan aturan pemeliharaan standar (pengobatan 5 hari berurutan tiap siklus 28 hari) pada kelangsungan hidup pasien dengan glioblastoma. Rerata kelangsungan hidup untuk uji kohort tersebut (n=833) adalah 17,7 bulan dan rerata kelangsungan hidup tanpa perkembangan penyakit adalah 8,2 bulan.³

Meta-analisis yang dilakukan Wang *et al.*²⁴ membandingkan rerata kelangsungan hidup secara keseluruhan/*overall survival* (OS) dan kelangsungan hidup tanpa progresivitas/*progression free survival* (PFS) pada GBM kasus baru yang diterapi dengan radioterapi dan TMZ dibandingkan dengan radioterapi saja dalam kurun waktu dari tahun 2005 sampai 2014. Secara keseluruhan meta-analisis ini menunjukkan OS yang lebih lama pada pasien yang mendapat kombinasi radioterapi dan kemoterapi TMZ terutama dalam jangka panjang. Tidak didapatkan perbedaan signifikan pada PFS 6 bulan antara kedua perlakuan, tetapi didapatkan perbedaan signifikan pada PFS 1 tahun dan 2 tahun diantara grup kombinasi radioterapi dan TMZ dibandingkan radioterapi saja (tabel 1).

Agen kemoterapi secara garis besar bersifat sitotoksik dan sitostatik. Kemoterapi menurut asal dan mekanisme kerjanya terbagi menjadi empat golongan yaitu antimetabolit, *alkylating agent*, produk alamiah, dan hormon. Antimetabolit merupakan suatu golongan, senyawa alamiah atau sintetik yang berhubungan dengan unsur dasar asam nukleat sehingga dapat ikut serta dalam sistem transport dan proses metabolik sel sampai akhirnya berujung memblokir proses di dalamnya. *Alkylating agent* meliputi sejumlah turunan *nitrogen mustard* yang memiliki kesamaan ikatan kompleks dengan satu atau dua golongan alkil reaktif yang kemudian akan berikatan dengan basa DNA, terutama kelompok *guanine*. Produk alamiah terutama berfungsi

Tabel 1. Penelitian metaanalisis perbandingan radioterapi ditambah TMZ dibandingkan dengan radioterapi.²⁵

Studi	Jumlah subjek	Usia	Median Survival (95% CI, bulan)	Survival rate (%)	Median progression-free survival (95%CI, bulan)	Progression-free survival rate (%)
Athanassiou, 2005	RT-TMZ: 57 RT: 53	>50: 74% >50: 91%	13,4(9,5-17,1) 7,7(5,3-9,2)	80,2(0,5y),56,3(1y) 58,3(0,5y),15,7(1y)	10,8(8,08-14,69) 5,2(3,94-7,36)	57,9(1y) 17(1y)
Stupp, 2005	RT-TMZ: 287 RT:286	56(19-70) 57(23-71)	14,6(13,2-16,8) 12,1(11,2-13)	86,3(0,5y),61,1(1y), 26,5(2y), 84,2(0,5y), 50,6(1y), 10,4(2y)	6,9(5,8-8,2) 5(4,2-5,5)	53,9(0,5y),26,9(1y), 10,7(2y), 36,4(0,5y), 9,1(1y),10,5(2y)
D.W.K, 2006	RT-TMZ: 22 RT: 16	51,4(20-73)	14,9±10,08 8,3±4,8	NA	10,9±6,14 62±3,68	NA
Kocher, 2008	RT-TMZ: 29 RT: 33	59(34-67) 58(37-69)	14,5(12-17,2) 17,1(13,5-20,8)	NA	6,3(5,1-7,5) 7,6(6,8-8,4)	NA
Stupp, 2009	RT-TMZ: 287 RT: 286	>50: 74% >50: 91%	14,6(13,2-16,8) 12,1(11,2-13)	16(3y),12,1(4y),98(5y) 4,4(3y),3(4y),19(5y)	NA	6(3y),5,6(4y), 4,1(5y) 1,3(3y), 1,3(4y), 1,3(5y)
Muni, 2010	RT-TMZ: 22 RT: 23	63(53-77) 66(55-79)	9,4 7,3	95(0,5y),20(1y) 78(0,5y),5(1y)	5,5 4,4	78(0,5y) 5(0,5y)
Karacetin, 2011	RT-TMZ: 20 RT: 20	NA	19 11,5	NA	13 5	NA
Szczepanek, 2013	RT-TMZ: 28 RT: 30	55(18-65) 56(20-68)	16 12,5	92,3(0,5y),65,4(1y),30,8(1,5y),23,1(2y) 86,7(0,5y),63,3(1y),23,3(1,5y),6,7(2y)	NA	NA
Liu Gang, 2014	RT-TMZ: 28 RT: 30	45,6±6,8 46,7±5,9	NA	86,7(1y), 63,2(2y) 60(1y), 43,3(2y)	NA	NA

menghambat enzim topoisomerase. Kemoterapi hormonal adalah antihormon untuk meniadakan efek stimulasi pertumbuhan hormon alamiah.²⁶

Agen sitotoksik menginduksi kematian sel tumor secara langsung. Mekanisme agen sitotoksik, antara lain melalui alkilasi DNA, DNA *crosslinkage*, DNA *strand break*, dan mengganggu rantai mitosis. Agen sitotoksik lini pertama yang direkomendasi untuk terapi lini pertama GBM berdasarkan studi-studi metaanalisis, uji klinis maupun pedoman adalah TMZ, *carmustine* (BCNU) dan PCV (kombinasi *procarbazine*, *lomustine* (CCNU), dan *vincristine*).²⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Stupp *et al.*⁷, membuktikan bahwa pasien GBM berusia lebih dari 60 tahun yang mendapatkan terapi TMZ memiliki angka harapan hidup lebih lama dibandingkan dengan terapi standar radioterapi. Peningkatan harapan hidup ini berhubungan erat dengan status metilasi gen promoter MGMT.

Temozolomide pertama kali disintesis pada tahun 1984. Obat ini merupakan suatu *bicyclic heterocycle* yang secara kimiawi termasuk dalam golongan imidazotetrazinon. Karakteristik struktur kimia golongan ini merupakan gabungan dari suatu cincin imidazole yang berfusi dengan cincin tetrazinon yang mengandung ikatan tiga atom nitrogen. Adanya ikatan tiga atom nitrogen ini memungkinkan efek antitumor TMZ lebih besar dibandingkan dengan zat pengalkil generasi sebelumnya yang hanya memiliki ikatan dua atom nitrogen. Metilasi DNA merupakan mekanisme utama

yang memungkinkan terjadinya efek sitotoksik TMZ terhadap sel ganas.²⁸

Temozolomide tidak memerlukan metabolisme hepar dan konversi enzim untuk berubah menjadi metabolit antitumor potensial *methyltriazen imidazole carboximide* (MTIC) seperti agen kemoterapi lainnya. Uji stabilitas kimiawi menunjukkan bahwa TMZ secara spontan mengalami hidrolisis pada pH di atas 7. Setelah diabsorbsi melalui intestinal, posisi karbon elektropositif C4 dalam cincin tetrazinon akan mudah mengalami katalisis basa nukleofilik oleh air. Cincin ini akan terpecah dan kehilangan karbon dioksida sehingga menghasilkan formasi MTIC yang secara cepat akan mengalami degradasi menjadi bentuk turunan inaktif asam karboksilida, suatu ion kation metildiazonium yang sangat reaktif dan produk akhir *aminoimidazole-carboxamida* (AIC) yang akhirnya akan diekskresikan lewat ginjal. Kation metildiazonium merupakan agen aktif metilasi yang akan memindahkan kelompok metil membentuk rangkaian DNA yang termetilasi. Diantara beberapa pusat nukleofilik, ikatan O6-metilguanin memegang peranan penting terjadinya aktivitas antitumor sitotoksik temozolomide yang terhitung 5% dari total lesi DNA *adduct* dengan TMZ.²⁹

Agen kemoterapi ini secara cepat dan lengkap diabsorbsi setelah pemberian per oral serta mencapai konsentrasi puncak plasma dalam waktu satu jam. Keadaan ini berkaitan dengan sifat alami temozolomide yang lipofilik dan stabil dalam asam. Makanan di dalam lambung akan menurunkan tingkat absorpsi dan

memperpanjang waktu absorpsi TMZ. Pemberian obat ini setelah makanan tinggi lemak akan menurunkan rerata konsentrasi puncak plasma menjadi 32% dan meningkatkan waktu mencapai konsentrasi maksimum (*Tmax*) sampai dua kali lipat.²⁸

Analisis yang dilakukan pada agen TMZ secara konsisten menunjukkan bioavailabilitas obat ini tetap 100% setelah administrasi per oral dan tidak didapatkan akumulasi obat pada hari kelima setelah dosis pemberian 5 hari. Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal dalam plasma (*Tmax*) kurang lebih satu jam. Eliminasi waktu paruh (*t1/2*) sekitar 1,6-1,8 jam (tabel 2). Setelah diabsorpsi per oral, obat ini mengalami tiga proses eliminasi yang melibatkan ekskresi melalui ginjal, baik dalam bentuk obat yang tidak berubah maupun hasil degradasinya. Proses eliminasi yang utama adalah melalui hidrolisis yang tergantung pH untuk menjadi senyawa MTIC dan kemudian terdegradasi menjadi AIC. Eliminasi TMZ tidak bergantung dosis. Profil farmakokinetik TMZ pada pasien dengan gangguan fungsi hepar ringan sampai sedang adalah sama dengan pasien fungsi hepar normal.^{30,31}

Tabel 2. Parameter farmakokinetik temozolomide diberikan dengan dosis sekali sehari selama 5 hari³⁰

	<i>Adult Phase I study : Newlands et al.</i>	<i>Pediatric Phase I study : Estlin et al.</i>	<i>Pediatric Phase I study : Brada et al.</i>
<i>Tmax</i> (h)	0,33-2	0,33-3	0,33-2,5
<i>T1/2</i> (h)	1,6-1,8	1,7	1,6-1,8
<i>Clearance rate</i> (liters/h)	12		
<i>Oral bioavailability</i>	1,09		

Temozolomide memiliki rerata volume distribusi sebesar 0,4l/kg. Agen ini berikatan secara lemah dengan protein plasma. TMZ tidak terakumulasi dalam plasma setelah pemberian beberapa dosis maupun dosis berlanjut selama beberapa minggu. Penetrasi obat ini dalam memasuki sistem saraf pusat telah diteliti pada hewan percobaan dan menunjukkan kadar obat ini dapat mencapai otak dan cairan serebrospinal kurang lebih 30%-40% dari total konsentrasi dalam plasma. Uji farmakokinetik TMZ pertama kali pada manusia untuk menghitung penetrasi TMZ ke cairan serebrospinal dilakukan oleh Ostermann *et al.*³²

Temozolomide diberikan bersamaan dengan radioterapi (*concomitant therapy*) yang dilanjutkan dengan terapi adjuvan pada pasien yang baru pertama kali terdiagnosis GBM, dapat pula digunakan sebagai terapi tunggal pada kasus GBM *recurrent*. Pemberian kemoterapi GBM dapat dilakukan dengan berbagai pertimbangan klinis antara lain usia lebih dari 18 tahun, diagnosis GBM ditegakkan dengan pemeriksaan

histopatologis, memiliki nilai KPS ≥ 70 , data hematologis yang adekuat (neutrofil $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 100.00/\text{mm}^3$), fungsi ginjal yang baik (kreatinin serum $\leq 1,5$ kali batas atas normal), fungsi hepar adekuat (bilirubin serum total $\leq 1,5$ kali batas atas normal). Pasien yang mendapat terapi steroid dilakukan stabilisasi dosis atau penurunan dosis terlebih dahulu dalam waktu 7-14 hari sebelum pemberian kemoterapi temozolomide.⁷

Agen TMZ diberikan per oral satu kali sehari dapat ditelan bersama air. Sebaiknya pemberian obat ini tidak saat lambung kosong. Dosis TMZ dihitung berdasarkan *body surface area* (BSA) individu. Dosis yang direkomendasikan pada terapi *concomitant* adalah 75 mg/m²/hari diberikan selama tujuh hari dalam seminggu, dimulai saat hari pertama radioterapi sampai hari terakhir, tetapi tidak lebih dari 49 hari. Setelah henti terapi selama empat minggu, dilanjutkan terapi adjuvan dengan pemberian TMZ dosis awal 150 mg/m²/hari diberikan selama lima hari, dan diulang tiap 28 hari sekali sampai dengan enam siklus pemberian. Permulaan siklus kedua dari dosis 200 mg/m²/hari dengan mempertimbangkan efek toksisitas hematologis. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan pada hari ke-22 setelah pemberian dosis pertama TMZ dan diulang pada hari ke-28.³¹

Pemberian temozolomide yang direkomendasikan pada kasus GBM *recurrent* dimulai dari dosis 150mg/m²/hari apabila sebelumnya sudah pernah mendapatkan kemoterapi, atau 200 mg/m²/hari apabila sebelumnya belum pernah mendapat kemoterapi. Temozolomide dapat diberikan selama lima hari dan diulang setiap 28 hari. Dosis temozolomide dapat ditingkatkan, dipertahankan, atau diturunkan mulai pemberian pada siklus kedua dengan mempertimbangkan hasil evaluasi laboratorium nilai neutrofil dan trombosit. Dosis temozolomide pada siklus kedua atau berikutnya dapat ditingkatkan menjadi 200 mg/m²/hari apabila angka neutrofil $>1500/\text{mm}^3$ dan angka trombosit $>100.000/\text{mm}^3$. Dosis TMZ dapat diturunkan sebesar 50 mg/m²/hari apabila angka neutrofil $<1000/\text{mm}^3$, tetapi dosis tidak boleh kurang dari dosis terendah yang direkomendasikan yaitu 100 mg/m²/hari. Pemberian kemoterapi temozolomide dilakukan sampai dengan 6-10 siklus.²⁸

Efek samping yang paling sering dilaporkan pada pasien yang mendapat kemoterapi TMZ adalah mielosupresi seperti neutropenia dan trombositopenia ringan sampai sedang. Hal ini dihubungkan dengan besarnya dosis yang diberikan. Angka terendah neutropenia dan trombositopenia terjadi pada hari ke-21 sampai hari ke-28 setelah pemberian dosis pertama TMZ. Untuk mengendalikan dan menurunkan dosis dilakukan pada jadwal siklus pemberian selanjutnya.^{30,28}

Peranan status metilasi MGMT terhadap keberhasilan kemoterapi TMZ

Protein MGMT berperan penting dalam mekanisme resistensi TMZ dengan memindahkan grup alkil dari posisi O6-guanin yang berefek perbaikan lesi sitotoksik TMZ. Efek sitotoksik temozolomide bergantung pada keseimbangan antara tingkat pembentukan O6-metilguanin dengan tingkat perbaikannya. Konsentrasi TMZ intraseluler dan tingkat aktivitas MGMT berada pada posisi yang seimbang sehingga sel tumor yang memiliki tingkat aktivitas MGMT yang rendah akan makin sensitif terhadap TMZ.^{31,32}

Studi pendahuluan menunjukkan bahwa metilasi promotor MGMT berhubungan dengan peredaman gen epigenetik, penurunan ekspresi gen MGMT, dan kehilangan fungsi perbaikan DNA. Tumor dengan status promotor MGMT termetilasi lebih sensitif terhadap zat pengalkil, sedangkan tumor dengan status promotor MGMT tidak termetilasi artinya MGMT dalam jumlah yang tinggi lebih resisten terhadap zat pengalkil. Status promotor MGMT termetilasi berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien *high-grade glioma* yang diterapi dengan TMZ.²⁴

Methylguanine-DNA methyltransferase adalah protein yang pertama kali ditemukan pada bakteri yang memiliki fungsi memperbaiki kerusakan DNA. Aktivitas protein ini secara spesifik adalah menghilangkan grup metil/alkil dari rangkaian guanin posisi O6 serta mengubah guanin tersebut ke dalam bentuk normalnya kembali tanpa menyebabkan kerusakan untaian DNA. Dengan aktivitas MGMT maka protein ini menjadi salah satu faktor penting terhadap resistensi obat dan dapat menjadi target modulasi biokimia terhadap resistensi obat.²⁴

Implikasi status metilasi MGMT

Penelitian yang dilakukan oleh The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 26981-22981- National Cancer Institute of Canada (NCIC) CE.3 menyatakan bahwa dengan penambahan TMZ pada pengobatan standar yaitu radioterapi pada pasien GBM dengan status promotor MGMT termetilasi lebih menguntungkan dibandingkan pada pasien dengan status MGMT tidak termetilasi.³²

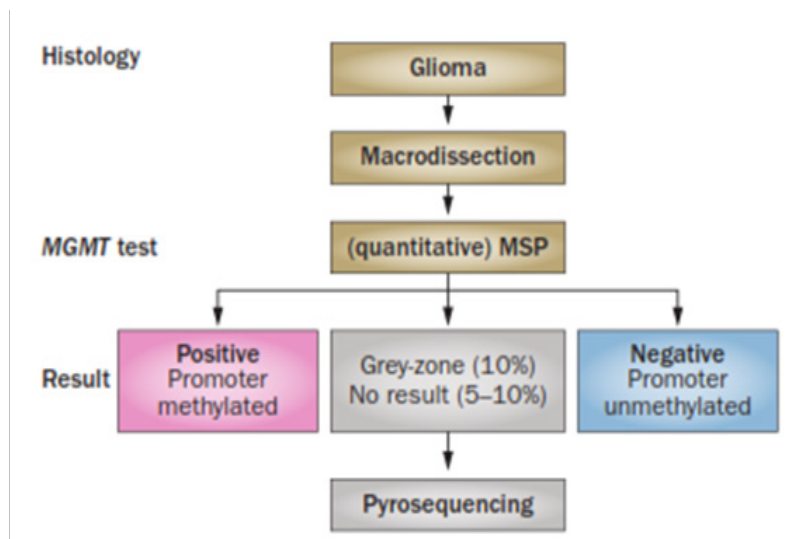
Pada tahun 2012, pengujian-pengujian yang disponsori oleh Neuro-oncology Working Group of the German Cancer Society dan Nordic Clinical Brain Tumour Study Group tidak hanya memberikan bukti kuat bahwa status metilasi MGMT berperan dalam memprediksi respon penanganan TMZ pada glioblastoma usia tua, tetapi juga mendemonstrasikan bagaimana penilaian MGMT dapat membantu pemilihan strategi penanganan yang tepat. Pengujian-pengujian ini

mengindikasikan bahwa monoterapi TMZ setidaknya sama efektifnya dengan radioterapi untuk pasien orang tua dengan glioblastoma dan rerata kelangsungan hidup lebih tinggi pada pasien glioblastoma dengan MGMT termetilasi yang diberikan TMZ daripada grup lainnya.³³

Uji metilasi promotor MGMT terstandardisasi harus bersifat sensitif, spesifik, dapat direproduksi, dan dapat dipakai pada jaringan yang difiksasi dengan formalin dan ditanam dalam parafin. *Methylation Specific PCR* (MSP) telah berkembang menjadi metode diagnostik berbasis DNA yang saat ini paling banyak digunakan untuk menilai metilasi promotor. MSP dapat dilakukan secara reliabel pada spesimen biopsi stereotaktis, sebagai contoh, dari pasien dengan glioma yang tidak dapat direseksi. Selain itu, MSP pada serangkaian spesimen biopsi stereotaktis telah menunjukkan distribusi homogen dari metilasi promotor MGMT pada glioblastoma. Bagaimanapun, MSP tidak dapat mendeteksi pola heterogenitas metilasi, terutama saat dilakukan pada DNA dengan kualitas rendah yang diekstraksi dari jaringan yang difiksasi dan ditanam. Sehingga dibutuhkan pemeriksaan lanjutan berupa *pyrosequencing* (Gambar 1). Nilai *cut-off* untuk membedakan antara glioma MGMT termetilasi dan MGMT tidak termetilasi biasanya ditetapkan sebagai titik terendah kurva distribusi logaritmik dari nilai metilasi kuantitatif yang didapat dari sejumlah besar hasil uji, yang merepresentasikan *cut-off* teknis.³³

Dengan masuknya pengujian metilasi promotor MGMT ke praktik klinis rutin, pengukuran kontrol kualitas eksternal dan internal perlu diperkuat karena baik hasil positif palsu maupun negatif palsu dapat membahayakan pasien.³⁴ Adapun tantangan pada pengujian status metilasi MGMT meliputi teknis terkait pengujian metilasi, termasuk permasalahan zona kelabu dan lebih penting lagi tidak adanya alternatif berbasis bukti untuk perawatan standar terkini pada glioblastoma. Kombinasi radioterapi dikombinasikan dengan TMZ, walaupun dengan bukti klinik memiliki OS dan PFS yang rendah tetap menjadi pilihan terapi mengingat tingkat keamanan dan tolerabilitas temozolomide.²²

Efek samping temozolomide dapat dibagi menjadi dua, yaitu hematologik dan nonhematologik. Sebuah studi di Korea menunjukkan efek samping hematologik yang paling sering terjadi adalah trombositopeni, anemia, dan peningkatan *aminotransferase* (AST)/ *alanine aminotransferase* (ALT).³⁵ Efek samping nonhematologik yang sering terjadi, antara lain mual, muntah, anoreksia, dan nyeri kepala. Pada beberapa kasus, temozolomide dapat menyebabkan anemia aplastik, myelosupresi serta kematian akibat gagal hati.³⁶ Gangguan gastrointestinal akibat pemakaian temozolomide dapat diatasi dengan pemberian kombinasi, baik secara kombinasi maupun terpisah, obat antagonis reseptor 5-HT₃ (ondansetron) dan



Gambar 1. Alur pemeriksaan metilasi MGMT.³³

antagonis reseptor dopamin (metoklopramid). Apabila terjadi toksisitas hematologik, dapat dipertimbangkan penundaan atau penghentian terapi temozolomide.³⁵

RINGKASAN

Glioblastoma multiforme adalah tumor otak astrocitoma yang menyebabkan angka kematian paling tinggi terkait kanker yang insidensinya semakin bertambah setiap tahunnya. Standar terapi pada GBM, antara lain dengan reseksi tumor dilanjutkan radioterapi dan kemoterapi. Terdapat peningkatan kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*) maupun kelangsungan hidup tanpa perkembangan penyakit (*progression free survival*) pada pasien GBM yang mendapatkan kemoterapi adjuvan temozolomide. Temozolomide adalah salah satu zat pengalkil yang dapat menembus sawar darah otak dan memiliki aktivitas terapi yang tinggi pada glioma ganas. Namun, selain memiliki efek terapeutik yang baik, GBM sendiri memiliki mekanisme resistensi terhadap agen ini melalui aktivitas protein *O-6 methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT). MGMT adalah protein yang berfungsi untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi pada DNA. Pada pasien GBM, status metilasi promotor gen ini memiliki peranan dalam menentukan responsivitas sel tumor pasien terhadap kemoterapi TMZ yang bekerja sebagai *alkylating agent*. Penilaian status metilasi gen promotor MGMT pada GBM dapat menjadi salah satu tes molekuler yang direkomendasikan pada praktik klinis rutin terutama dalam bidang neuroonkologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(10):2293-2299.
- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*. 2013;15(suppl_2):ii1-ii56.
- Armstrong TS, Wefel JS, Wang M, Gilbert MR, Won M, Bottomley A, et al. Net clinical benefit analysis of radiation therapy oncology group 0525: a phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4076–4084.
- Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO molecular medicine*. 2014;6(11):1359-1370.
- Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Management and Research*. 2014;6:149-170.
- Weller M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma. *Swiss Medical Weekly*. 2011;141:w13210.
- Hottinger AF, Stupp R, Homicsko K. Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme. *Chinese Journal of Cancer*. 2014;33(1):32-39.
- Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:357–367.
- Bobola MS, Alnoor M, Chen JY, Kolstoe DD, Silbergeld DL, Rostomily RC, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity is associated with response to alkylating agent therapy and with MGMT promoter methylation in glioblastoma and anaplastic glioma. *BBA clinical*. 2015;3:1-10.
- Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LAG, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(9):714–736.
- Porter A. A dead end: A review of glioblastoma multiforme. *Eukaryon*. 2012;8:64-8.
- Goldlust SA, Turner GM, Goren JF, Gruber ML. Glioblastoma multiforme: multidisciplinary care and advances in therapy. *Hospital Physician*. 2008;1:9-23.
- Zhang X, Zhang WE, Cao WD, Cheng G, Zhang YQ. Glioblastoma multiforme: Molecular characterization and

- current treatment strategy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;3(1):9-14.
14. Sanghera P, Rampling R, Haylock B, Jefferies S, McBain C, Rees JH, et al. The concepts, diagnosis and management of early imaging changes after therapy for glioblastomas. *Clinical Oncology*. 2012;24(3):216-227.
 15. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, Fukuoka H, Toya R, Nishimura S, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one-versus two-parameter pilot method. *Radiology*. 2009;251(3):838-845.
 16. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *BioMed Research International*. 2013;2013.
 17. Yu TG, Feng Y, Feng XY, Dai JZ, Qian HJ, Huang Z. Prognostic factor from MR spectroscopy in rat with astrocytic tumour during radiation therapy. *The British journal of radiology*. 2015;88(1045):20140418.
 18. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019;18(8):1061–1083.
 19. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2006;2(9):494-503.
 20. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes & Development*. 2001;15(11):1311-1333.
 21. Kleihues P, Ohgaki H. Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicologic Pathology*. 2000;28(1):164-170.
 22. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-996.
 23. Chang L, Su J, Jia X, Ren H. Treating malignant glioma in Chinese patients: update on temozolomide. *OncoTargets and Therapy*. 2014;7:235–244.
 24. Wang Q, Wei L, Shirley L, Jason SC, Olli AJ, Erika K, et al. Mechanisms of Chemoresistance in Malignant Glioma. 2014;27(3):380–392.
 25. Wang K, Wang YY, Ma J, Wang JF, Li SW, Jiang T, et al. Prognostic value of MGMT promoter methylation and TP53 mutation in glioblastomas depends on IDH1 mutation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;15(24):10893-10898.
 26. Minniti G, Muni R, Lanzetta G, Marchetti P, Enrici RM. Chemotherapy for glioblastoma: current treatment and future perspectives for cytotoxic and targeted agents. *Anticancer Research*. 2009;29(12):5171-5184.
 27. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1344-1355.
 28. Darkes MJM, GL Plosker, B Jarvis. Temozolomide: a review of its use in the treatment of malignant gliomas. *American Journal Cancer*. 2002;1(1):55–80.
 29. Koukourakis GV, Kouloulis V, Zacharias G, Papadimitriou C, Pantelakos P, Maravelis G, et al. Temozolomide with radiation therapy in high grade brain gliomas: pharmaceutical considerations and efficacy; a review article. *Molecules*. 2009;14(4):1561-1577.
 30. Newlands ES, GR Blackledge, JA Slack, GJ Rustin, DB Smith, NS Stuart, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045; M&B 39831; NSC 362856). *British Journal of Cancer*. 1992;65(2):287–291.
 31. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(7):2585-2597.
 32. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):997-1003.
 33. Wick W, Weller M, Van Den Bent M, Sanson M, Weiler M, Von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(7):372-385.
 34. Christians A, Hartmann C, Benner A, Meyer J, von Deimling A, Weller M, et al. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. *PloS One*. 2012;7(3):e33449.
 35. Bae SH, Park MJ, Lee MM, Kim TM, Lee SH, Cho SY, et al. Toxicity profile of temozolomide in the treatment of 300 malignant glioma patients in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(7):980.
 36. Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M. Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anti-cancer drugs*. 2012;23(10):1099-1106.

Peran diagnostik elektroensefalografi pada ensefalitis

Role of electroencephalography in the diagnosis of encephalitis

Hanandyasto Angganindya Pratama*, Ahmad Asmedi**, Damodoro Nuradyo**, Abdul Gofir**

*KSM Saraf, RSUD Cilacap, Cilacap, Jawa Tengah

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

ABSTRACT

Keywords:
encephalitis,
electroencephalography,
diagnosis

The diagnosis of autoimmune encephalitis is quite difficult because of the similarity in clinical, imaging, and laboratory findings in many types of autoimmune encephalitis as well as infectious encephalitis.

Despite the importance of CT Scan or Magnetic Resonance Imaging (MRI), EEG examination still has many advantages, especially in determining the functional status of brain. EEG recording findings in patients with viral and autoimmune encephalitis show several distinctive patterns that may be the clue to a specific etiology.

We searched literatures and journals to conclude the role of EEG in establishing the diagnosis of encephalitis.

ABSTRAK

Kata kunci:
ensefalitis,
elektroensefalografi,
diagnosis

Penegakan diagnosis ensefalitis autoimun merupakan suatu hal yang cukup sulit, dikarenakan oleh adanya kesamaan dalam temuan klinis, pencitraan, dan laboratorium pada banyak jenis ensefalitis autoimun dan juga ensefalitis infeksius.

Dengan adanya pemeriksaan penunjang lain berupa CT Scan atau Magnetic Resonance Imaging (MRI), keberadaan pemeriksaan EEG tetap memiliki kelebihan terutama dalam menentukan status fungsional otak. Gambaran EEG pada pasien dengan beberapa ensefalitis viral dan autoimun menemukan beberapa pola khas yang dapat menjadi petunjuk etiologi yang spesifik.

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk menyimpulkan peranan EEG dalam penegakkan diagnosis ensefalitis dari hasil pencarian dan analisis jurnal dan literatur yang mendukung.

Correspondence:

hanandyasto@gmail.com

PENDAHULUAN

Ensefalitis merupakan akibat dari inflamasi parenkim otak, yang dapat disebabkan oleh suatu infeksi atau kondisi autoimun. Diagnosis umumnya ditegakkan dengan kombinasi dari pemeriksaan klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, *neuroimaging*, dan temuan neurofisiologi. Ensefalitis harus dapat dibedakan dengan penyebab lain ensefalopati. Beberapa kriteria diagnostik ensefalitis, antara lain gambaran khas berupa demam, pleositosis pada liquor *cerebrospinal* (LCS), pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI), dan gambaran elektroensefalografi (EEG) yang mendukung ensefalitis serta bukan sebab yang lain. Pengetahuan klinisi tentang kondisi-kondisi yang menyerupai dengan ensefalitis juga menentukan dalam penegakan diagnosis.¹ Kesulitan dalam menegakkan diagnosis etiologis infeksi sistem saraf pusat dapat disebabkan oleh karena data yang ditemukan belum menunjukkan suatu penyebab yang spesifik.²

Pemeriksaan EEG telah menjadi pemeriksaan baku selama bertahun-tahun untuk mempelajari semua bentuk penyakit serebral.³ EEG dapat memberikan informasi yang membantu dalam tatalaksana penyakit, sehingga pemeriksaan EEG memiliki peran yang penting.⁴ Pemanfaatan pemeriksaan EEG masih menjadi bagian penting dalam pemeriksaan pasien dengan bangkitan atau yang dicurigai mengalami bangkitan. Walaupun terdapat pemeriksaan penunjang lain berupa *CT scan* atau MRI, keberadaan pemeriksaan EEG tetap memiliki kelebihan terutama dalam menentukan status fungsional otak.³ Keuntungan utama yang didapatkan dari pemeriksaan EEG adalah untuk menunjukkan keterlibatan serebral pada fase awal suatu penyakit.⁵

Pemeriksaan EEG sebagai indikator keterlibatan serebral biasanya menunjukkan abnormalitas latar belakang (*background*) yang ditemukan lebih dulu sebelum ditemukannya bukti keterlibatan parenkim dari pemeriksaan pencitraan.⁶ Pada beberapa kejadian yang

cukup jarang, gambaran EEG mungkin dapat memberi petunjuk untuk menegakkan diagnosis yang lebih spesifik.⁵ Pemeriksaan EEG dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis meningoensefalitis, walaupun temuan yang didapatkan mungkin tidak spesifik dan gambaran yang ditemukan konsisten dengan gambaran ensefalopati umum.⁷

Penegakan diagnosis ensefalitis autoimun merupakan suatu hal yang cukup sulit dikarenakan oleh adanya kesamaan dalam temuan klinis, pencitraan, dan laboratorium pada banyak jenis ensefalitis autoimun dan juga ensefalitis infeksius.⁸ Pemeriksaan EEG direkomendasikan dalam setiap kasus yang dicurigai sebagai ensefalitis akut karena pemeriksaan EEG dapat membantu membedakan ensefalitis fokal dengan suatu ensefalopati general.⁸ Sebagai contoh dalam hasil pemeriksaan EEG pada pasien dengan ensefalitis herpes virus, walaupun pada pemeriksaan awal tidak menunjukkan gambaran yang khas (perlambatan), pada tahap lanjut terdapat gambaran gelombang epileptiform 2-3 Hz periodik lateralisasi pada lobus temporal.²

Pada pasien dengan ensefalitis, dapat dijumpai sebanyak 15% kejadian bangkitan dan potensi untuk terjadinya suatu status epileptikus. Pada pasien dengan ensefalitis yang mengalami penurunan kesadaran, bangkitan dapat menandakan lesi yang masih bisa diterapi dan perlu segera diterapi begitu diagnosis bangkitan sudah ditegakkan. Pemeriksaan EEG perlu segera dikerjakan dan pemeriksaan EEG berkelanjutan direkomendasikan untuk meningkatkan kemungkinan diagnosis serta dapat digunakan untuk mengevaluasi pemberian obat antiepilepsi pada saat itu juga.¹

Pasien dengan ensefalitis dapat menunjukkan gambaran perlambatan EEG. Gambaran perlambatan EEG yang abnormal tersebut, didukung oleh klinis pasien yang mengalami kebingungan dan piroksia/demam, dapat membantu untuk mengonfirmasi diagnosis.⁴ Pada saat melakukan penegakan diagnosis ensefalitis, klinisi sering menemukan kesulitan dalam menentukan etiologi spesifik, terutama pada ensefalitis yang disebabkan oleh virus atau autoimun. Adanya demam yang ditemukan pada pemeriksaan fisik pasien masih belum cukup dalam menegakkan diagnosis ensefalitis, apalagi kondisi ensefalopati pada pasien dapat merupakan akibat dari infeksi sistemik atau sepsis, bukan hanya dari ensefalitis itu sendiri.² Penegakan diagnosis ensefalitis autoimun merupakan suatu hal yang cukup sulit. Hal ini disebabkan karena kesamaan dalam temuan klinis, pencitraan, dan laboratorium pada banyak jenis ensefalitis autoimun dengan ensefalitis infeksius.⁸

Ensefalitis

Secara klinis, pada dasarnya ensefalitis merupakan suatu kondisi ensefalopati yang ditambah dengan dua

atau lebih tanda berupa demam, bangkitan, defisit neurologis fokal, gambaran EEG yang sesuai, gambaran *neuroimaging*, atau ditemukannya pleositosis pada LCS.³ Pasien dengan meningitis viral biasanya datang dengan nyeri kepala, demam, dan tanda iritasi meningeal yang disertai dengan profil LCS yang menunjukkan suatu inflamasi. Nyeri kepala pada meningitis viral umumnya pada daerah frontal dan retroorbital, serta sering dikaitkan dengan fotofobia dan nyeri ketika menggerakkan bola mata. Klinisi dapat menemukan adanya kaku kuduk pada hampir semua kasus. Tanda lain yang mungkin menyertai seperti malaise, myalgia, anoreksia, mual serta muntah, nyeri perut, dan atau diare. Pasien mungkin dalam kondisi letargis atau mengantuk, tetapi umumnya kondisi penurunan kesadaran yang dalam seperti stupor dan koma sangat jarang ditemui hanya pada meningitis.⁴ Dengan dilakukannya anamnesis dan pemeriksaan yang baik, diagnosis akan dapat mengerucut pada suatu kecurigaan meningoensefalitis. Namun dengan ketajaman pemeriksaan sekalipun, masih diperlukan pemeriksaan penunjang sebagai alat konfirmasi diagnosis. Kombinasi dari pemeriksaan *neuroimaging*, pemeriksaan cairan serebrospinal, dan EEG. Pemeriksaan tersebut perlu dilakukan terutama di awal perjalanan penyakit.⁵

Ensefalitis dapat mengakibatkan adanya bangkitan simtomatik akut atau bangkitan simtomatik di suatu waktu tertentu di masa depan. Risiko dalam 20 tahun pasien mengalami bangkitan tak terprovokasi setelah mengalami ensefalitis dan bangkitan awal adalah sebesar 22%, 10% pada pasien dengan ensefalitis tanpa bangkitan di awal, kemungkinan sebesar 13% untuk pasien dengan meningitis bakterial dan bangkitan di awal, dan 2,4% pada pasien meningitis tanpa bangkitan awal.⁶ Di antara infeksi virus, ensefalitis herpes simpleks (HSE) memiliki frekuensi yang lebih besar dalam menyebabkan epilepsi dan epilepsi yang parah terjadi pada 50% pasien, sehingga pasien tersebut memiliki luaran yang lebih jelek dibanding yang tidak mengalami bangkitan. Di antara golongan flavivirus, *Japanese encephalitis* (JE) merupakan yang paling penting dan dikaitkan dengan bangkitan pada 27,8-46% pasien, terutama anak-anak.⁷

Penyebab paling umum pada ensefalitis anak secara global adalah *herpes simplex virus-1* (HSV1), *varicella zoster virus* (VZV), enterovirus, dan *Japanese encephalitis virus* (JEV) pada daerah endemik. Penyebab lain termasuk *acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM), *Epstein-Barr virus* (EBV), dan adenovirus pada anak, serta *herpes simplex virus-2* (HSV2) pada neonatus. *Human herpesvirus-6* (HHV6) dan HHV7 dikaitkan dengan kejang demam dan ensefalopati pada anak yang imunokompeten dan justru jarang menyebabkan ensefalitis pada orang-orang yang *immunocompromised*.⁸

Lebih dari 50% pasien dengan ensefalitis memiliki gambaran bangkitan. Pasien dengan bangkitan proporsinya sangat tergantung dari etiologi ensefalitis. Umumnya pasien dengan ensefalitis yang terkait antibodi mengalami bangkitan dalam perjalanan penyakitnya, sebagaimana lebih dari setengah pasien dengan HSE. Berlawanan dengan pasien dengan ADEM, VZV, dan *Mycobacterium tuberculosis* mengalami bangkitan dengan frekuensi yang lebih kecil.⁹ Bangkitan tanpa disertai dengan demam memberikan informasi kepada klinisi terhadap kemungkinan ensefalitis terkait antibodi karena gejala ini umum ditemui pada ensefalitis reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *voltage-gated potassium channel encephalitis*.⁹

Bangkitan epileptik

Bangkitan epileptik didefinisikan sebagai perubahan mendadak pada fungsi sistem saraf pusat yang merupakan akibat dari gelombang elektrik voltase tinggi, baik dengan frekuensi tinggi atau frekuensi rendah tersinkronisasi. Gelombang elektrik tersebut muncul karena adanya lesi di korteks serebri atau area subkortikal yang mengakibatkan eksitasi neuron.³ Bangkitan sendiri memiliki tiga syarat untuk terjadi: 1) populasi dari neuron yang tereksitasi secara patologis, dalam hal ini contohnya dapat berupa meningoensefalitis, 2) peningkatan aktivitas eksitatorik, dalam hal ini lebih cenderung glutaminergik, yang aktif melalui hubungan bolak balik untuk menyebarkan gelombang epileptik, 3) berkurangnya aktivitas inhibitorik, yaitu proyeksi GABAergik.³

Bangkitan parsial dapat muncul dari regio korteks tertentu yang kemudian menyebar ke area yang ada di sebelahnya, sehingga dikenal adanya fase inisiasi bangkitan dan fase propagasi.¹⁰ Fase inisiasi ditandai dengan dua kejadian yang terjadi bersamaan dalam neuron-neuron di otak: 1) potensial aksi dengan *burst* frekuensi tinggi dan 2) hipersinkronisasi. Aktivitas *burst* ini disebabkan oleh depolarisasi yang berlangsung lama pada membran neuronal karena influks kalsium (Ca^{2+}) ekstraselular sehingga menyebabkan terbukanya kanal sodium (Na^+), influks Na^+ , menyebabkan potensial aksi repetitif. Kejadian ini diikuti dengan adanya hiperpolarisasi setelah potensial yang dimediasi dari reseptor γ -*aminoobutiric acid* (GABA) atau kanal kalium (K^+) yang tergantung dari tipe sel. Sinkronisasi yang terjadi dari sejumlah neuron menghasilkan apa yang disebut gelombang *spike* pada pemeriksaan EEG.¹⁰

Elektroensefalografi pada ensefalitis

Abnormalitas pada pemeriksaan EEG merupakan salah satu kriteria diagnosis yang diperlukan dalam menegakkan ensefalitis. Walaupun demikian, gambaran

EEG yang didapatkan seperti perlambatan *background* masih kurang spesifik jika dikaitkan dengan etiologi ensefalitis.¹¹ Beberapa gambaran EEG diasumsikan memiliki keterkaitan dengan etiologi ensefalitis seperti *extreme delta brush* yang ditemukan pada ensefalitis antireseptor NMDA, gelombang epileptiform periodik pada ensefalitis HSV, dan perlambatan temporal dan gelombang epileptiform pada ensefalitis limbik.¹¹

Keuntungan utama yang didapatkan dari pemeriksaan EEG adalah untuk menunjukkan keterlibatan serebral pada fase awal dari suatu penyakit.⁵ Pemeriksaan EEG sebagai indikator keterlibatan serebral biasanya menunjukkan abnormalitas latar belakang (*background*) yang ditemukan lebih dulu sebelum ditemukannya bukti keterlibatan parenkim dari pemeriksaan pencitraan.⁶ Pada contoh kasus ensefalitis karena HSE, gambaran EEG fokal ditemukan pada 80% kasus dengan gambaran gelombang *sharp* dan perlambatan pada regio temporal.⁷ Pemeriksaan EEG perlu segera dikerjakan dan pemeriksaan EEG berkelanjutan direkomendasikan untuk meningkatkan kemungkinan diagnosis serta dapat digunakan untuk mengevaluasi pemberian obat antiepilepsi pada saat itu juga.¹

Elektroensefalografi pada ensefalitis *herpes simplex virus*

Gambaran EEG yang terlokalisasi di daerah temporal mungkin merujuk pada etiologi yang spesifik, misal pada ensefalitis HSV.⁸ Pemeriksaan EEG seawal mungkin akan membantu klinisi untuk membedakan ensefalitis dan ensefalopati, contohnya *periodic lateralised epileptiform discharge* (PLED) pada HSE atau gambaran perlambatan trifasik pada ensefalopati hepatikum.² Penemuan gambaran PLED pada pemeriksaan EEG biasanya merupakan indikasi adanya proses patologis fokal yang akut atau subakut, hampir selalu melibatkan korteks serebri, dan umum terjadi pada abnormalitas yang menyertai kondisi metabolik.¹² PLED umumnya bertahan beberapa hari hingga beberapa minggu, dan jarang sampai bertahan hingga tahunan.¹³ Terlepas dari penyebab munculnya gelombang PLED, gambaran ini memiliki risiko tinggi untuk terjadinya bangkitan yang kemudian dapat berubah menjadi gelombang dengan ritme iktal.¹⁴ Gelombang PLED umumnya trifasik dengan gelombang *sharp* yang diikuti dengan gelombang lambat. Durasi total dari gelombang ini adalah 100–300 milidetik, dan memiliki amplitudo yang lebih tinggi dari gelombang dasar, yaitu pada rentang 100–300 μV .¹²

Meskipun pemeriksaan EEG mungkin tidak spesifik dan akan lebih rumit dalam interpretasi ketika pasien mendapat obat-obatan sedatif, pemeriksaan ini dapat membantu untuk menunjukkan keterlibatan serebral pada fase awal dari ensefalitis, terutama pada anak-

anak yang menunjukkan ketidakjelasan gejala antara penyebab psikiatrik atau organik.⁵

Periodic lateralised epileptiform discharge (PLED) yang dapat ditemui di antara rentang 5 dan 10 hari pada perjalanan penyakit sering sesuai dengan HSV1. Meskipun hasil pembacaan EEG tersebut tidak patognomonik, tetapi temuan tersebut cukup berguna ketika hasil negatif ditemui pada pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) sedangkan kecurigaan terhadap ensefalitis HSV tinggi.⁵

Selain gambaran PLED, pemeriksaan EEG pada HSVE juga dapat ditemukan perlambatan difus dengan amplitudo tinggi yang tidak spesifik, kadang juga dapat dijumpai adanya aktivitas *spike and wave* pada lobus temporal.¹⁵ Saat ini gambaran EEG abnormal pada pasien HSVE akan memberikan informasi bernilai prognostik, di mana pasien yang memiliki gelombang *epileptiform* bilateral memiliki kecenderungan luaran yang lebih jelek.¹⁶

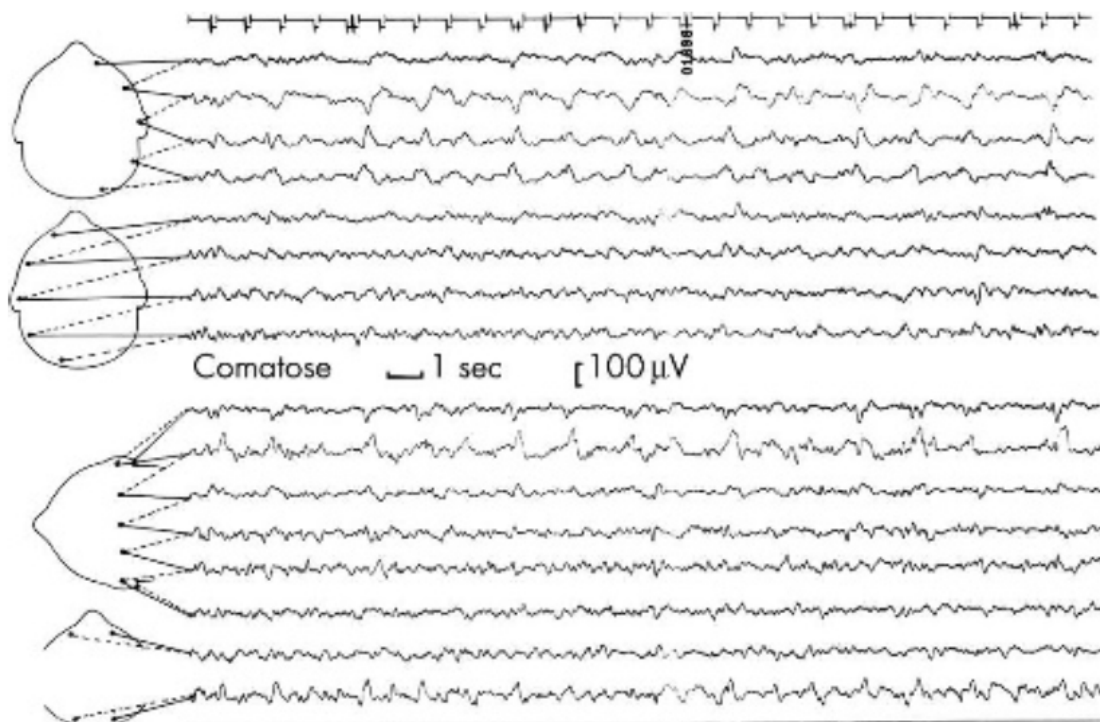
Elektroensefalografi pada *Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis*

Pemeriksaan EEG pada pasien dengan ensefalitis antireseptor NMDA menunjukkan hasil abnormal pada hampir semua pasien. Umumnya gambaran EEG yang ditemui berupa perlambatan difus pada latar belakang dengan rentang gelombang delta-theta, meskipun pada beberapa pasien gambaran perlambatan fokal mungkin saja ditemukan. Dari suatu penelitian juga ditunjukkan bahwa dari 30% pasien dengan ensefalitis antireseptor NMDA ini ditemukan adanya pola gelombang EEG

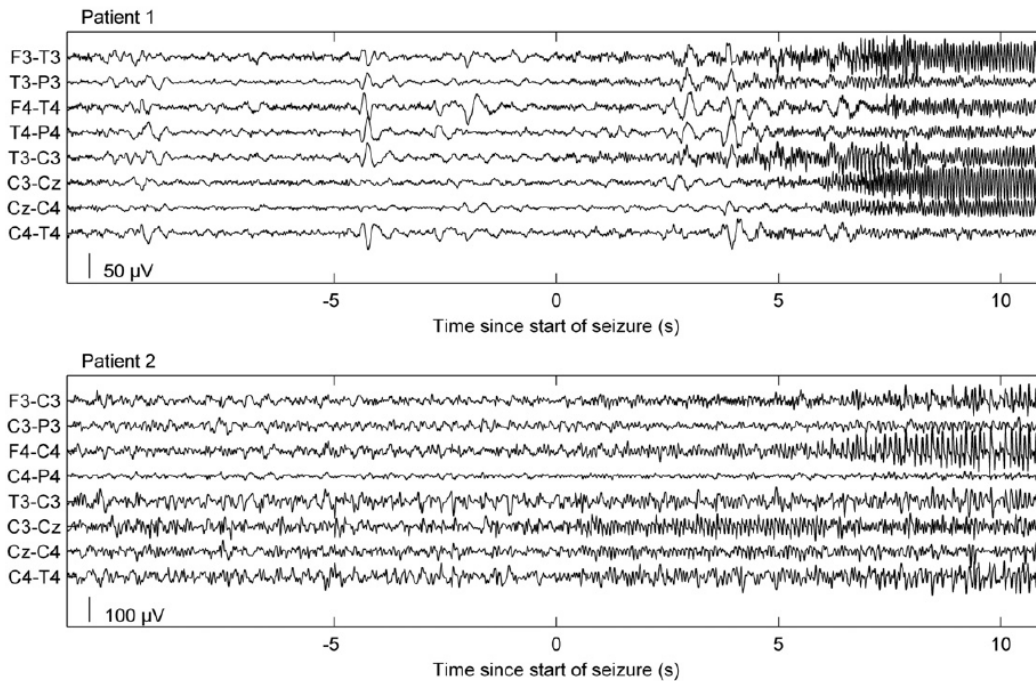
yang khas yang disebut *extreme delta brush*, karena gambaran gelombang tersebut merujuk pada pola *delta brush* (kompleks beta-delta) yang ditemukan pada bayi prematur. Jika pada gelombang yang ditemukan di neonatus merupakan gelombang yang simetris namun tidak sinkron dan jarang ditemui di regio frontal, *extreme delta brush* ini kombinasi terus menerus antara gelombang delta yang ditumpangi dengan aktivitas bergelombang cepat (gelombang beta) yang terjadi dengan simetris dan sinkron hampir di seluruh regio di otak. Gambaran *extreme delta brush* mungkin saja ditemukan pada anak-anak, tetapi keberadaannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Bangkitan elektrografik muncul pada hampir 60% pasien yang menderita ensefalitis antireseptor NMDA yang dilakukan pemeriksaan *continuous EEG*.¹⁷

Gambaran bangkitan fokal biasanya ditandai dari 3 fase: inisiasi, propagasi, dan terminasi. Umumnya gelombang dimulai dengan aktivitas cepat beramplitudo rendah. Aktivitas ini sesuai dengan gambaran “pendataran iktal”, yang kadang muncul sebelum onset bangkitan pada EEG *scalp*. Penyebab dari adanya “pendataran iktal” pada pola preiktal ini diperkirakan karena adanya disinhibusi dari neuron piramidal.¹⁸

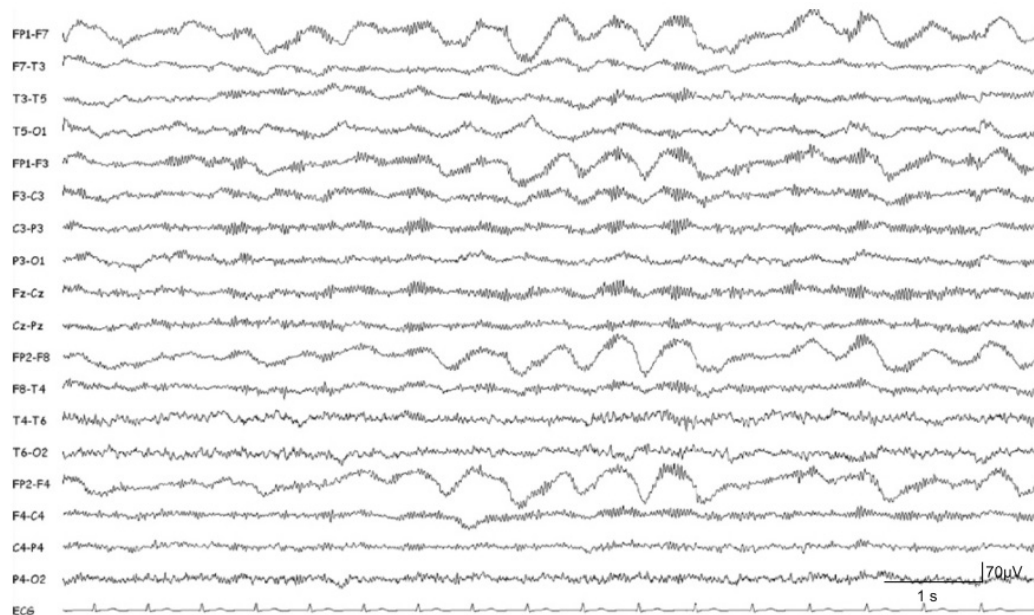
Selama fase propagasi bangkitan, gambaran yang tadinya berupa amplitudo rendah mengalami transisi ke aktivitas beramplitudo tinggi dengan aktivitas yang lebih lambat, bersamaan dengan penyebaran spasial. Berakhirnya bangkitan ditandai dengan berkurangnya aktivitas bangkitan pada pemeriksaan EEG yang mungkin diikuti dengan fase *post-ictal*.¹⁸



Gambar 1. Ensefalitis herpes simpleks: perlambatan pada sisi kiri dan *repetitive periodic epileptiform discharge*.¹⁶



Gambar 2. Pemeriksaan EEG yang dilakukan pada tahun 2015, yang diambil dari 2 pasien wanita. Pada 2 pemeriksaan EEG ini dapat diperhatikan adanya awalan bangkitan fokal yang segera diikuti dengan penyebaran pada seluruh elektroda.¹⁸



Gambar 3. Pola *extreme delta brush*.¹⁹

Extreme delta brush dapat ditemui pada pasien dengan ensefalitis antireseptor NMDA. Pada tahun 2015 didapatkan gambaran ini pada 33% pasien yang diamati. *Extreme delta brush* dapat tidak muncul pada pemeriksaan EEG di awal perjalanan penyakit. Gambaran EEG diawali dengan aktivitas menyerupai alfa yang diawali pada lobus temporal kiri, kemudian berpropagasi pada kedua hemisfer dan dalam beberapa jam pola bangkitan yang terbaca berubah ke gelombang *sharp* 3 Hz dari regio temporal yang berpropagasi ke

regio parietooksipital dan berevolusi menjadi gelombang beta ekksesif.¹⁹

Hampir semua pasien dengan *extreme delta brush* mengalami bangkitan berulang tanpa perbaikan tingkat kesadaran, yang didiagnosis sebagai status epileptikus dan pasien yang tidak memiliki *extreme delta brush* pada penelitian tersebut tidak mengalami status epileptikus. Sehingga disimpulkan keberadaan *extreme delta brush* ini dikaitkan dengan bangkitan yang mungkin menetap menjadi status epileptikus

yang dikaitkan dengan ensefalitis antireseptor NMDA.¹⁹

Elektroensefalografi pada ensefalitis limbik

Manifestasi neuropsikiatri dari ensefalitis limbik (misal: panik, marah, agresi, perubahan perilaku, paranoid, perubahan pola tidur, dan pseudodemensia) dapat menyamarkan dan *overlap* dengan karakteristik dari status epileptikus mesial temporal (limbik) atau ensefalitis limbik. Pada masa sekarang, ensefalitis limbik memang masih jarang terdiagnosis disebabkan karena gambaran neuropsikiatri yang dominan pada pasien dan gambaran EEG kulit kepala yang tidak mengindikasikan gambaran bangkitan.²⁰

Tantangan terbesar dalam menghubungkan gejala klinis pada ensefalitis limbik atau status epileptikus limbik karena kurangnya informasi yang dapat dikumpulkan pada pemeriksaan EEG di kulit kepala. Gambaran EEG yang mungkin ditemukan pada pasien dengan ensefalitis limbik adalah aktivitas gelombang epileptiform yang memanjang di hipokampus dan struktur mesial temporal yang lain, yang tidak terekam pada pemeriksaan EEG di kulit kepala.²¹ Gambaran EEG di kulit kepala berupa *rhythmic delta activity* (RDA) mungkin saja ditemukan pada pasien dengan ensefalitis limbik, namun gambaran tersebut kurang spesifik, sehingga penempatan elektroda secara semiinvasif di foramen ovale mungkin perlu dilakukan.²⁰

Elektroensefalografi pada *Japanese encephalitis*

Pada awal perjalanan penyakit, sulit membedakan gambaran klinis yang ditemukan pada *Japanese encephalitis* dan ensefalitis yang lain, kecuali untuk beberapa gambaran khas.²² Perubahan perilaku, bangkitan, dan status epileptikus lebih umum ditemui

pada pasien dengan ensefalitis HSV, sedangkan hilangnya refleks fokal dan gangguan gerak lebih umum ditemukan pada pasien yang menderita *Japanese encephalitis*. Keterlibatan kortikal merupakan prediktor yang signifikan untuk bangkitan dan perubahan perilaku yang ditemukan pada pasien.²² Keterlibatan lobus temporal pada *Japanese encephalitis* dilaporkan hanya sebesar 19%, yang diduga berperan pada perubahan perilaku dan bangkitan yang ditemukan pada pasien JE.²³ Gambaran pemeriksaan EEG yang dilakukan pada pasien dengan *Japanese encephalitis* dapat menemukan adanya perlambatan umum delta-theta. Namun, gambaran perlambatan delta lebih umum ditemui pada pasien dengan *Japanese encephalitis* dibanding pada pasien dengan ensefalitis HSV.²²

Elektroensefalografi pada ensefalitis *West Nile*

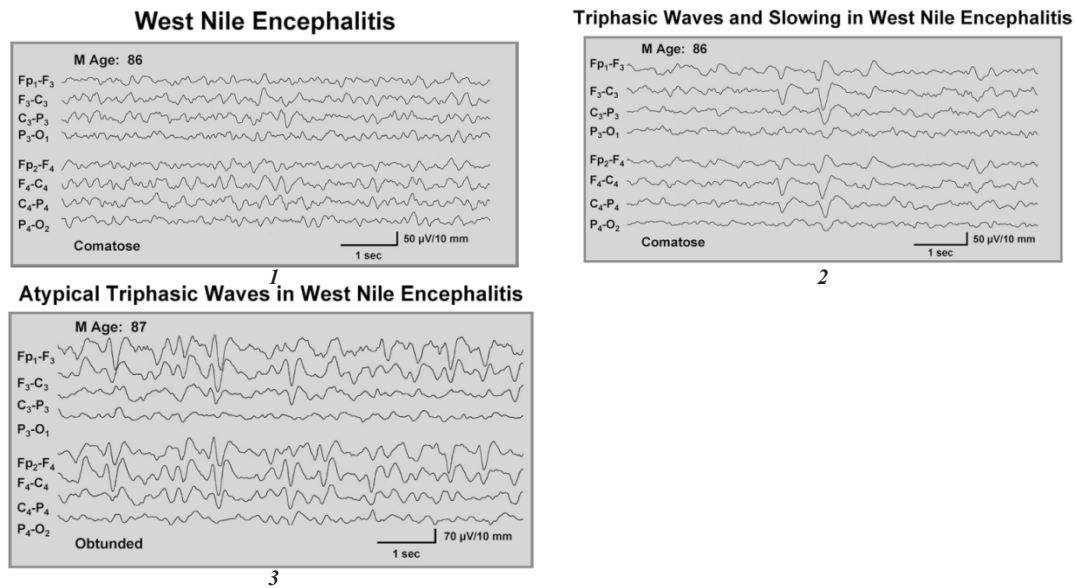
Karena telah banyak disebutkan di atas bahwa pemeriksaan EEG cukup berguna dalam membantu penegakkan diagnosis pasien dengan perubahan status mental, pemeriksaan pada pasien dengan infeksi virus *West Nile* pun dapat memberikan sedikit gambaran yang khas. Pada pemeriksaan EEG pada pasien dengan infeksi virus *West Nile*, semua pasien menunjukkan adanya perubahan status mental dan didapatkan gambaran EEG berupa perlambatan umum dengan derajat sedang sampai parah. Penelitian yang melibatkan 5 pasien menunjukkan ada 3 pasien yang memiliki gambaran gelombang trifasik pada pemeriksaan EEG.²⁴

RINGKASAN

Pemeriksaan EEG yang menjadi salah satu pemeriksaan yang rutin dilakukan dalam evaluasi pasien dengan ensefalitis memiliki kemampuan untuk mendeteksi kelainan fokal dan lateralisasi pada otak.



Gambar 4. EEG menunjukkan gambaran gelombang delta ritmik 2,5 – 3 Hz (RDA).²⁰



Gambar 5. Gambaran EEG pada ensefalitis *West Nile*. 1) Perlambatan umum sedang berat, dari latar belakang pemeriksaan EEG, 2) gelombang trifasik dan perlambatan yang jelas, 3) gelombang trifasik.²⁴

Gambaran EEG dapat menunjukkan adanya abnormalitas pada otak pasien meskipun pada pemeriksaan pencitraan belum ditemukan adanya kelainan.

Pemeriksaan EEG yang menunjukkan beberapa pola khas memiliki peran dalam penentuan agen penyebab yang spesifik dari suatu ensefalitis. Pola khas tersebut antara lain: 1) gambaran PLED pada ensefalitis herpes simpleks, 2) *extreme delta brush* pada ensefalitis antireseptor NMDA, 3) gelombang epileptiform yang memanjang di hipokampus dan struktur mesial temporal dengan penempatan elektroda semi invasif pada ensefalitis limbik, serta kemungkinan adanya gambaran *rhythmic delta activity* (RDA) di perekaman kulit kepala, 4) pasien dengan kecurigaan klinis *Japanese encephalitis* memiliki gambaran perlambatan delta yang lebih sering dijumpai dibanding dengan ensefalitis HSV, dan 5) gelombang trifasik pada ensefalitis virus *West Nile*.

DAFTAR PUSTAKA

- Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. *Neurology: Clinical Practice*. 2014;4(3):206–215.
- Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(924):575–583.
- Ford-jones EL, Macgregor D, Richardson S, Jamieson F, Blaser S. Acute childhood encephalitis and meningoencephalitis: Diagnosis and management. 1998;3(1):33–41.
- Roos KL, Tyler KL. Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema. In: Hauser SL, editor. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York: McGraw Hill; 2010. page 451–483.
- Iro MA, Kelly DF. Management and outcome of encephalitis in children. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*. Elsevier Ltd; 2015. page 490–497.
- Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. *Seizure*. 2009;18(8):583–587.
- Misra UK, Kalita J. Seizures in Japanese encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001;190(1–2):57–60.
- Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Internal Medicine Journal*. 2015;45(5):563–576.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(12):835–844.
- Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy. In: *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York: McGraw Hill; 2010. page 222–245.
- Mohammad SS, Soe SM, Pillai SC, Nosadini M, Barnes EH, Gill D, et al. Clinical Neurophysiology Etiological associations and outcome predictors of acute electroencephalography in childhood encephalitis. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(10):3217–3224.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields*. In: *Abnormal EEG patterns: epileptic and paroxysmal*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. page 235–260.
- Westmoreland BF, Klass DW, Sharbrough FW. Chronic periodic lateralized epileptiform discharges. *Archives of Neurology*. 1986;43(5):494–496.
- Stern JM. *Atlas of EEG Patterns*. Engel J, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A. Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *Journal of Infection*. 2012;64(5):449–477.
- Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Neurology in Practice*. 2005;76(2).
- Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoimmune Encephalitis in Children: An Update. *Indian Pediatrics*. 2020;57(7):662–670.
- Cooray GK, Sengupta B, Douglas P, Englund M, Wickstrom R, Friston K. Characterising seizures in anti-NMDA-receptor

- encephalitis with dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 2015;118:508–519.
19. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy and Behavior*. 2015;49:280–285.
 20. Kaplan PW, Rossetti AO, Kaplan EH, Wieser HG. Proposition: Limbic encephalitis may represent limbic status epilepticus. A review of clinical and EEG characteristics. *Epilepsy and Behavior*. 2012;24(1):1–6.
 21. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Research*. 2009. page 172–186.
 22. Kalita J, Misra UK, Mani VE, Bhoi SK. Can we differentiate between herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis? *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;366:110–115.
 23. Handique SK, Das RR, Barman K, Medhi N, Saharia B, Saikia P, et al. Temporal lobe involvement in Japanese encephalitis: Problems in differential diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(5):1027–1031.
 24. Rodriguez AJ, Westmoreland BF. Electroencephalographic characteristics of patients infected with West Nile virus. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2007;24(5):386–389.

Gambaran elektroensefalografi pada tumor otak

The electroencehalography profiles on brain tumor

Bethadina Purnamawati Prasetyo Dewi*, Samekto Wibowo**, Imam Rusdi **

*KSM Saraf, RS Pertamina Cilacap, Jawa Tengah

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

ABSTRACT

Keywords:
brain tumor,
electroencephalography
(EEG)

Electroencephalography (EEG) is a tool to record electrical activity in the brain. EEG is commonly used for determining the diagnosis of seizures or epilepsy by identifying any abnormalities in the brain such as lesions that trigger seizures.

One common cause of electrical activity disturbance in the brain is brain tumors. Brain tumors are intracranial lesions that are very likely to cause changes in the EEG profile. The presence of an EEG examination may be helpful in determining the extent of functional lesions resulting from brain tumors.

The purpose of this literature review is to provide an overview of the EEG on brain tumors from search literatures and analysis of supporting journals.

ABSTRAK

Kata kunci:
tumor otak,
elektroensefalografi
(EEG)

Elektroensefalografi (EEG) merupakan alat untuk merekam aktivitas listrik di otak. EEG biasa digunakan dalam menentukan diagnosis penyakit kejang dan epilepsi dengan mengidentifikasi setiap keabnormalan pada otak seperti lesi yang memicu serangan kejang. Adanya gangguan aktivitas listrik di otak salah satunya dapat disebabkan oleh tumor otak. Tumor otak merupakan lesi intrakranial yang sangat mungkin dapat menyebabkan perubahan gambaran EEG. Keberadaan pemeriksaan EEG dapat membantu dalam menentukan luasnya lesi fungsional akibat tumor otak.

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan gambaran EEG pada tumor otak berdasarkan hasil pencarian dan analisis jurnal dan literatur yang mendukung.

Correspondence:
dok.beth@gmail.com

PENDAHULUAN

Elektroensefalografi (EEG) merupakan salah satu alat untuk merekam aktivitas listrik di otak yang biasa digunakan dalam menentukan diagnosis penyakit kejang ataupun epilepsi.¹ Aktivitas listrik yang terdeteksi oleh EEG adalah penjumlahan dari perangsangan dan penghambatan aktivitas listrik di sinaps saraf (EPSP dan IPSP).² Salah satu penyebab gangguan aktivitas listrik di otak adalah tumor otak, sehingga tumor otak merupakan lesi intrakranial yang sangat mungkin dapat menyebabkan perubahan gambaran EEG.³

Tumor otak menimbulkan peningkatan tekanan intrakranial karena efek massa yang ditimbulkan akibat terjadinya edema vasogenik yang pada akhirnya akan menimbulkan abnormalitas aktivitas listrik di otak.³ EEG merekam aktivitas listrik abnormal tersebut dalam bentuk gambaran *burst suppression*, aktivitas gelombang delta seperti *polymorphic delta activity* (PDA).^{3,4,5} Pertanyaan yang muncul sekaligus menjadi tujuan penulisan ini adalah bagaimanakah bentuk abnormalitas EEG akibat tumor otak. Untuk itu, pada tulisan ini akan

disusun dan dibahas laporan-laporan yang berkaitan dengan gambaran EEG pada tumor otak.

PEMBAHASAN

Hasil penelusuran terhadap publikasi terkait tumor otak, didapatkan beberapa gambaran abnormalitas EEG.^{4,5,6} Aktivitas delta fokal adalah tanda klasik EEG pada gangguan lokal fungsi serebral.⁴ Lesi struktural sangat dicurigai jika terdapat aktivitas delta yang bersifat kontinu.⁴ Variasi gelombang EEG akibat lesi struktural dapat berupa variasi amplitudo, durasi, dan morfologi (polimorfik).⁵ Telah dilaporkan dalam beberapa penelitian bahwa *polymorphic delta activity* (PDA) merupakan gambaran abnormalitas EEG primer pada tumor otak.^{4,5} Sebaliknya, ditemukannya delta fokal tanpa gambaran radiologis abnormal, biasanya berhubungan dengan keadaan *post-ictal*, infark, atau trauma.

PDA yang persisten mengindikasikan lesi subkorteks (substansia alba) dengan penyebab lesi nonspesifik, dapat disebabkan oleh tumor, infark, abses, trauma, atau perdarahan.⁶ Kelainan tersebut akan mengganggu jaras

talamokortikal yang menuju ke neuron di daerah korteks dan akan menghasilkan gangguan fisiologis neuron.⁵ Neuron pada area tersebut akan menjadi abnormal, berupa, pola yang kacau (asinkron) pada bentuk, amplitudo, dan didapatkannya frekuensi lebih lambat dari normal yang tidak terpengaruh dengan tingkat kesadaran pasien.⁵ Hal tersebut terjadi oleh karena adanya lesi di subkorteks akan merubah ritme neuron di korteks.⁶ Lesi yang terbatas pada *cortical mantle* tidak menyebabkan terjadinya gelombang delta.⁵ PDA terdiri dari gelombang-gelombang delta (0,5-3,9 Hz) yang berbentuk *irregular*, yang mengindikasikan adanya lesi fokal pada *white matter* misalnya pada tumor otak.⁶

Gambaran EEG pada tumor otak juga dapat berupa *intermittent rhythmic delta activity* (IRDA) biasanya terjadi pada frekuensi 2-3,9 Hz dengan amplitudo antara 50-100 uV.⁵ Penelitian mengemukakan bahwa IRDA disebabkan oleh kelainan pada substansia grisea difus, sehingga tidak seperti PDA yang relatif tidak dapat dimodifikasi oleh rangsangan, IRDA sangat reaktif yang meningkat pada saat tutup mata atau hiperventilasi, berkurang dengan membuka mata dan beraktivitas.⁵ Mekanisme IRDA adalah akibat gangguan fungsi dari struktur-struktur substansia kelabu di daerah garis tengah dan terletak dalam (seperti talamus dan inti retikular di batang otak bagian atas), sehingga interaksi mereka dengan neuron korteks mengalami modifikasi.⁴ IRDA di daerah frontal dinamakan *frontal intermitten rhythmic delta activity* (FIRDA) yang banyak pada orang tua sedangkan IRDA di oksipital disebut *occipital intermitten rhythmic delta activity* (OIRDA) yang

banyak terjadi pada anak-anak.⁴ Gelombang IRDA yang terdapat pada bagian temporal disebut *temporal intermitten rhythmic delta activity* (TIRDA).⁴

Aktivitas beta yang abnormal berupa voltase asimetris jika amplitudo gelombang beta antara hemisfer kanan dan kiri berbeda sepertiga atau lebih.⁵ Berkurangnya aktivitas beta merupakan akibat dari disfungsi kortikal seperti pada tumor parekim atau peningkatan resistensi perbatasan medial korteks dengan perekaman elektroda di kulit seperti pada meningioma.⁵

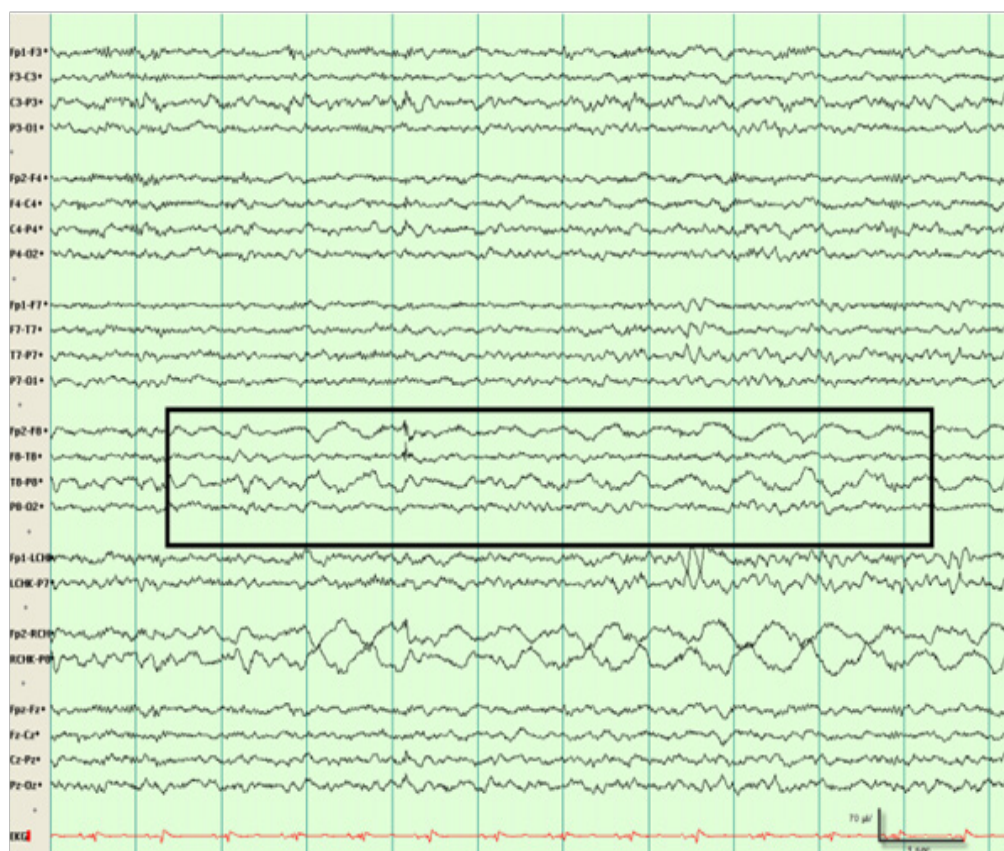
Gambaran EEG pada tumor otak juga dapat berupa gelombang epileptiform. Meskipun epileptogenesis pada tumor otak sebenarnya belum jelas, tetapi terdapat beberapa teori yang digunakan untuk menjelaskan mekanisme tersebut, dan kemungkinan penyebabnya melibatkan banyak faktor.⁶ Aktivitas epileptogenik berasal dari daerah sekitar tumor karena lesi tumor biasanya tidak mempunyai aktivitas listrik.⁷ Pada daerah tersebut terdapat ketidakseimbangan antara mekanisme inhibitorik dan eksitatorik intrakortikal yang didominasi oleh eksitatorik.^{6,7} Mekanisme epileptogenesis berhubungan dengan tipe tumor, morfologi jaringan peritumoral, lingkungan mikro, dan faktor genetik.⁸ Pasien tumor otak dengan kejang dapat menunjukkan gambaran interiktal pada EEG.^{9,10} Lamanya durasi kejang juga dapat berhubungan dengan luasnya daerah lesi di otak.¹¹ Gelombang *spike, sharp*, atau *spike-wave complexes* yang terjadi secara konsisten di area lokal, jarang ditemukan pada awal perjalanan tumor otak. Pasien kejang dengan tumor dapat terjadi *periodic lateralized epileptiform discharge* (PLED).⁵



Gambar 1. *Polymorphic Delta Activity* di hemisfer kiri pada pasien tumor otak.⁴



Gambar 2. *Frontal intermitten rhythmic delta activity* (FIRDA) pada pasien glioma subkortikal berusia 67 tahun.⁵



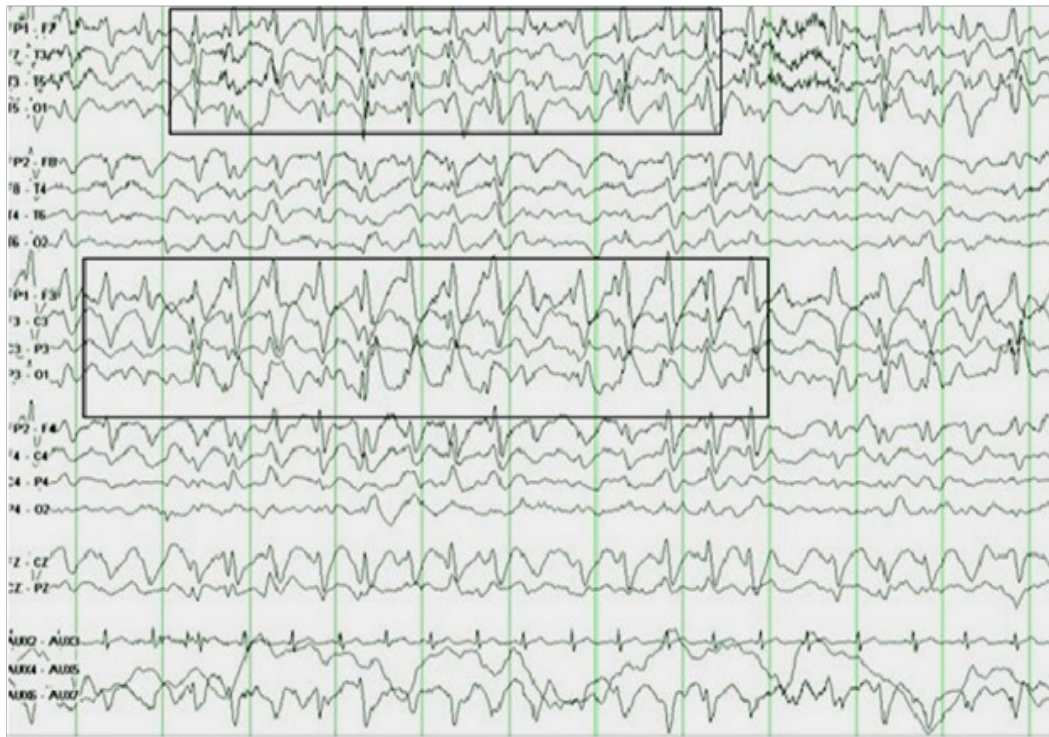
Gambar 3. *Temporal intermitten rhythmic delta activity* (TIRDA) pada pasien tumor glioblastoma berusia 46 tahun.⁵



Gambar 4. EEG dengan asimetris gelombang beta pada pasien tumor parenkim berusia 56 tahun.⁵



Gambar 5. PLEDs temporal kiri pada pasien tumor glioma berusia 51 tahun.⁵



Gambar 6. EEG menunjukkan gelombang *spike and slow central* kanan IEDs dan fokal lambat pada pasien tumor frontal kanan dengan kejang parsial.⁵

Pada tumor derajat rendah, karena perkembangannya lambat maka akan terjadi perubahan sel yang secara perlahan akan mengganggu neurotransmitter dan modulator di sinaps sehingga dapat menyebabkan epileptogenesis.⁸ Pada tumor derajat tinggi terjadi perubahan mendadak kerusakan jaringan melalui nekrosis jaringan dan terjadi endapan hemosiderin yang ditengarai memicu epileptogenesis. Proses mekanik desak ruang tumor menyebabkan menurunnya perfusi darah, terjadi hipoksia sel neuron, penumpukan asam laktat, perubahan PH yang menjadi asam, yang mengganggu fungsi sel neuron yang meliputi sinaps dan menginduksi peningkatan glutamat sehingga berperan dalam epileptogenesis.⁸

Interictal epileptiform discharge (IEDs) merupakan *spike waves* atau *complex polyspike waves*, dan *sharp waves*. Durasi *spike waves* 20-70 ms, *sharp waves* 70-200 ms.⁹ Adanya gelombang IEDs pada kejang telah ditemukan pada beberapa penelitian.¹²⁻¹⁷

Tumor infratentorial memberikan gambaran EEG yang berbeda dengan tumor supratentorial. Gambaran karakteristik tumor infratentorial adalah berupa perlambatan sinusoidal yang ritmik berfrekuensi 2-3 spd atau 4-7 spd, dapat bersifat terus menerus ataupun paroksismal.

Meningioma dengan lokasi ekstraaksial dapat menekan otak, tetapi hanya menyebabkan sedikit kerusakan jaringan otak. Meningioma pada anterior atau fossa kranial bagian tengah, kecuali dengan volume

besar, jarang mengubah gambaran EEG. Meningioma dengan bentuk cembung dapat mengubah gambaran EEG. Perlambatan fokal, FIRDA, atau asimetri beta dapat ditemukan. Gelombang epileptiform dapat terlihat pada sedikit pasien, meskipun kecenderungan terdapat kejang. Meningioma oksipital sering terdapat di tentorium dan menyebabkan perubahan fokal pada gambaran EEG.¹⁸

Tumor glioma berhubungan dengan 3 tipe sel glial pada otak, yaitu astrosit, oligodendrosit, dan sel endim. Pertumbuhan glioma yang lambat (glioma derajat rendah) seperti oligodendroglioma dan fibrillari astrositoma (kecuali tumor dengan struktur dalam) sering dapat dibedakan dari glioma derajat tinggi yang tumbuh cepat seperti anaplastik astrositoma dan *glioblastoma multiform*. Glioma oksipital sering memproduksi perubahan fokal, khususnya PDA dan abnormalitas ritme alfa.¹⁸

Pada tumor yang lebih jinak gambaran EEG yang terjadi adalah terlokalisasi dengan irama teta. Glioma biasanya menyebabkan kejang dan aktivitas epileptiform dapat terjadi sebelum terdapat perlambatan yang signifikan. Selain itu dapat terjadi gelombang delta secara intermitten dengan frekuensi 2-3,9 Hz dan fokal FDA dapat persisten terjadi. Gambaran EEG pada glioma derajat rendah antara lain perlambatan fokal dan fokal *epileptiform discharge*, sedangkan pada glioma derajat tinggi adalah perlambatan fokal dengan amplitudo tinggi, perlambatan difus, latar belakang perlambatan, IRDA, dan PLEDs.¹⁹

Pada tumor yang tumbuh cepat, keadaan abnormal dapat terjadi dan latar belakang gambaran EEG dapat terganggu dan tidak terorganisasi. Glioblastoma menghasilkan gelombang yang tersebar luas, lebih lambat dengan voltase 100-200 uV. Tumor menghasilkan gelombang PDA dengan perubahan irama dasar, juga adanya nekrosis yang banyak menyebabkan *flat* PDA (amplitudo rendah dan delta lambat).²⁰

Tumor glioneural biasanya terjadi pada anak-anak dan menempati 20% tumor anak. Tumor glioneural contohnya adalah tumor glioneurositik, sentral neurositoma, dissembrioplastik neuroepitelial tumor, desmoplastik infatil ganglioglioma, supratentorial primitif neuroektodermal tumor. Tumor glioneural biasanya epileptogenik tinggi. Pada EEG terdapat gambaran gelombang *spike* yang kontinu dan *spike-burst*.¹⁸

Tumor metastase pada otak terjadi umumnya berasal dari karsinoma paru, ginjal, melanoma, karsinoma khorionik. Saat terjadi metastase bilateral, perlambatan difus sering terjadi, walaupun biasanya asimetris, perlambatan dari lesi multipel bilateral, sulit dibedakan dengan kelainan toksik metabolik. Karsinomatosis meningeal biasanya menimbulkan perubahan yang berhubungan dengan situasi klinis. Saat deposit meluas dan menyebabkan ensefalopati, biasanya terjadi perlambatan difus.²¹

Metastase terisolasi biasanya menyebabkan abnormalitas yang lebih sedikit daripada glioma dengan ukuran dan lokasi yang sama. Gelombang lambat menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi, amplitudo lebih rendah, dan kurang persisten daripada glioma derajat tinggi dan latar belakang irama normal.²² Pada penelitian yang lain disebutkan pada metastase dapat terjadi perlambatan seperti gelombang delta dan teta dengan ciri fokal persisten, fokal intermitten, lateralisasi persisten, dan lateralisasi intermitten.²³

RINGKASAN

Tumor otak merupakan lesi intrakranial yang sangat mungkin dapat menyebabkan perubahan gambaran EEG. Gambaran EEG pada tumor otak dapat berupa gelombang non epileptiform dan gelombang epileptiform. Abnormalitas gambaran EEG pada tumor otak, bermacam macam, antara lain 1) *periodic delta activity* (PDA), 2) *intermitten rhythmic delta activity* (IRDA) yang dapat berupa *frontal intermitten rhythmic delta activity* (FIRDA), *occipital intermitten rhythmic delta activity* (OIRDA), *temporal intermitten rhythmic delta activity* (TIRDA), 3) *asymmetric beta activity*, 4) *periodic lateralized epileptiform discharge* (PLED), 5) *interictal epileptiform discharge* (IED)

DAFTAR PUSTAKA

1. Tatum IV WO, editor. Handbook of EEG interpretation. United States of America: Demos Medical Publishing; 2014.
2. St. Louis EK, Frey LC, Britton JW, American Epilepsy Society. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. United States of America: American Epilepsy Society; 2016.
3. Kreitzer N, Huynh M, Foreman B. Blood flow and continuous EEG changes during symptomatic plateau waves. Brain Sciences. 2018;8(1):14.
4. van Dellen E, Hillebrand A, Douw L, Heimans JJ, Reijneveld JC, Stam CJ. Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity. Neuroimage. 2013;83:524-532.
5. Sharanreddy M, Kulkarni PK. Can EEG test helps in identifying brain tumor?. International Journal of Health and Medical Engineering. 2013;7(11):703-708.
6. Andraus ME, Alves-Leon SV. Non-epileptiform EEG abnormalities: an overview. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2011;69(5):829-835.
7. Lothman EW. The neurobiology of epileptiform discharges. American Journal of EEG Technology. 2015;33(2):93-112.
8. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. The Lancet Neurology. 2007;6(5):421-430.
9. Selvitelli MF, Walker LM, Schomer DL, Chang BS. The relationship of interictal epileptiform discharges to clinical epilepsy severity: a study of routine EEGs and review of the literature. Journal of Clinical Neurophysiology. 2010;27(2):87-92.
10. Puspita JW, Soemarno G, Jaya AI, Soewono E. Interictal Epileptiform Discharges (IEDs) classification in EEG data of epilepsy patients. Journal of Physics: Conference Series. 2017;943:012030.
11. Jaseja H, Jaseja B. EEG spike versus EEG sharp wave: Differential clinical significance in epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2012;25(1):137.
12. Gajic D, Djurovic Z, Di Gennaro S, Gustafsson F. Classification of EEG signals for detection of epileptic seizures based on wavelets and statistical pattern recognition. Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications. 2014;26(02):1450021.
13. Kumar Y, Dewal ML, Anand RS. Epileptic seizure detection using DWT based fuzzy approximate entropy and support vector machine. Neurocomputing. 2014;133:271-279.
14. Bandarabadi M, Teixeira CA, Rasekhi J, Dourado A. Epileptic seizure prediction using relative spectral power features. Clinical Neurophysiology. 2015;126(2):237-248.
15. Song JL, Hu W, Zhang R. Automated detection of epileptic EEGs using a novel fusion feature and extreme learning machine. Neurocomputing. 2016;175:383-391.
16. Mursalin M, Zhang Y, Chen Y, Chawla NV. Automated epileptic seizure detection using improved correlation-based feature selection with random forest classifier. Neurocomputing. 2017;241:204-214.
17. Wang L, Xue W, Li Y, Luo M, Huang J, Cui W, et al. Automatic epileptic seizure detection in EEG signals using multi-domain feature extraction and nonlinear analysis. Entropy. 2017;19(6):222.
18. Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, Spliet WG, Van Huffelen AC, Van Rijen PC, Binnie CD. Electrographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. Epilepsia. 2006;47(9):1477-1486.

19. Ugorec I, Politsky J, Thompson S, Gruber M. EEG Characteristic of Low Grade and High Grade Glioma of the Central Nervous System. *Northeast Regional Epilepsy Group*. 2008;18:234.
20. Korinthenberg R, Scheuring B, Boos J, Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology*. 2002;39(6):566-572.
21. Atlanta G. *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures*. American Cancer Society. 2012;14:234.
22. Fischer-Williams M, Dike G. *Brain Tumors and Other Space-Occupying Lesions in Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 3rd edition. United States of America: Williams & Wilkins; 1993.
23. Rowan AJ, Rudolf ND, Scott DF. EEG prediction of brain metastases: A controlled study with neuropathological confirmation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1974;37(8):888-893.

Terapi sel punca pada penyakit Parkinson

Stem cells therapy for Parkinson's disease

Sili Putri Adisti*, Subagya**, Samekto Wibowo**

*KSM Saraf, RSUD Wonosari Gunungkidul, Yogyakarta

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

ABSTRACT

Keywords:
stem cell,
cell therapy,
Parkinson's Disease

Stem cells therapy is one of exciting potential for Parkinson's disease (PD) treatment because of the superiority for replacing dopamine (DA) neurons degeneration in substantia nigra of middle brain, which causes the motor symptoms and non-motor symptoms of PD. The purpose of this article is to review various theories and current studies about stem cell therapy for PD. The development of stem cells therapy for PD is quite slow because it has problems related to patient selection, safety, and ethical concerns. So far, there have been no stem cell research for PD publications for phase IV clinical trials according to United States Food and Drug Administration (FDA). Current researches have only reached phase I-III clinical trials, which some studies are still in the research process and not published yet. At present, stem cell researchers are still looking for the best method for transplanting stem cells in PD patients. Optimization of stem cell therapy for PD can be done by: 1) choosing the right donor stem cells, 2) inducing and selecting DA neurons appropriately, 3) conducting valid preclinical research, 4) optimizing the host brain environment. Further studies are needed to answer some crucial questions about the different issues in stem cell therapy. Accordingly, stem cell based therapy for PD also needs more evaluation in both basic and clinical study areas.

ABSTRAK

Kata Kunci:
sel punca,
terapi sel,
penyakit Parkinson

Terapi sel punca merupakan salah satu terapi potensial untuk penyakit Parkinson dikarenakan keunggulannya dalam menggantikan degenerasi neuron dopamin (DA) di substantia nigra otak tengah yang menyebabkan munculnya gejala motorik dan non-motorik dari penyakit Parkinson. Tujuan penulisan ini adalah untuk mengkaji pustaka berbagai teori dan penelitian terkini tentang terapi sel punca pada penyakit Parkinson. Pengembangan terapi sel punca untuk penyakit Parkinson cukup terkendala berkaitan dengan masalah pemilihan pasien, keamanan, dan etika. Sejauh ini, belum ada publikasi tentang penelitian sel punca pada penyakit Parkinson yang mencapai tahap IV menurut uji klinis Food and Drug Administration (FDA), Amerika Serikat. Penelitian saat ini baru mencapai tahap I-III, walaupun beberapa penelitian masih dalam berjalan dan belum dipublikasikan. Saat ini, para peneliti sel punca masih mencari metode terbaik untuk transplantasi sel punca pada pasien penyakit Parkinson. Optimalisasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson dapat dilakukan dengan: 1) memilih donor sel punca yang tepat, 2) menginduksi dan memilih neuron DA secara tepat, 3) melakukan uji preklinis yang valid, serta 4) optimalisasi lingkungan otak penerima. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjawab beberapa pertanyaan penting terkait berbagai masalah dalam terapi sel punca. Karenanya, terapi berbasis sel punca pada penyakit Parkinson juga membutuhkan evaluasi yang lebih terintegrasi baik pada penelitian dasar maupun klinis.

Correspondence:
adisti.akbar@gmail.com

PENDAHULUAN

Sel punca merupakan sel yang memiliki keunggulan berupa kemampuan memperbanyak diri (proliferasi) dan berubah menjadi jenis sel yang lebih spesifik (diferensiasi). Sifat tersebut tentu sangat bermanfaat bagi

terapi pasien-pasien dengan berbagai kondisi patologis dan trauma. Dalam hal terapi penggantian sel, sel punca memiliki keunggulan dapat mengganti sel yang hilang atau rusak, sekaligus mengubah perilaku sel lain di sekitarnya.¹

Salah satu pengembangan terapi sel punca yang terus diteliti adalah terapi untuk penyakit-penyakit neurodegeneratif yang dikarakterisasi dengan hilangnya sel-sel saraf secara progresif pada otak dan medula spinalis, yang terjadi secara sporadis maupun familial. Hipotesis patofisiologi penyakit neurodegeneratif disebabkan oleh pembentukan formasi protein atipikal yang memicu kematian sel.² Terapi saat ini untuk kondisi neurodegeneratif kebanyakan hanya berfokus pada penurunan gejala, sehingga diperlukan pengembangan terapi intervensi untuk menghentikan progresivitas penyakit sesuai dengan patofisiologinya dan mengganti sel-sel yang hilang.³

Penyakit Parkinson merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang berkontribusi terhadap angka morbiditas yang tinggi serta kualitas hidup pasien yang buruk.⁴ Penyakit ini menyerang 1-2% populasi di atas 60 tahun dan 3-5% populasi di atas 85 tahun.⁵ Saat ini terapi pengganti dopamin terus dikembangkan dan merupakan standar bagi penatalaksanaan penyakit Parkinson.⁶ Selain itu operasi stereotaktik, seperti *deep brain stimulation* (DBS) dan termokoagulasi, saat ini cukup menjanjikan bagi penatalaksanaan penyakit Parkinson.^{7,8} Sayangnya, walaupun gejala penyakit Parkinson dapat diatasi, tetapi progresivitas penyakit Parkinson tidak dapat dihentikan dengan obat pengganti dopamin atau DBS. Hal ini menyebabkan pasien dapat mengalami eksaserbasi gejala Parkinson kapan saja.⁹

Patologi penyebab utama progresivitas penyakit Parkinson adalah degenerasi dari sel-sel saraf dopaminergik di sistem nigrostriatal, hingga mencapai 60-80%.⁹ Berdasarkan patofisiologi tersebut, intervensi transplantasi sel punca merupakan terapi yang tepat untuk penyakit Parkinson. Penelitian sel punca untuk terapi penyakit Parkinson pada manusia telah dilakukan, tetapi publikasinya hanya terbatas sampai dengan fase pertama uji klinis. Penelitian masih terus berjalan sampai saat ini untuk mengevaluasi secara kritis metode terbaik untuk terapi sel punca pada penyakit Parkinson.⁴ Atas dasar hal tersebut, penulis mencoba menelaah berbagai teori dan penelitian terkini tentang terapi sel punca pada penyakit Parkinson.

PEMBAHASAN

Sejarah transplantasi sel untuk penyakit Parkinson dimulai dari penggunaan *fetal nigral cells* yang memberi terobosan efek yang bagus bagi pasien dengan adanya perbaikan gejala motorik sampai dengan hilangnya efek samping diskinesia akibat levodopa. Akan tetapi, prosedur ini terkendala persoalan etika karena sel diperoleh dari fetus yang diabortasi, serta terdapat kendala reaksi imunologi. Walaupun demikian, hal ini membuktikan bahwa terapi sel sebenarnya sangat efektif bagi perbaikan penyakit Parkinson.^{10,11}

Terapi sel punca merupakan terapi sel yang sumber selnya diyakini bisa menggantikan sel dopaminergik yang mati pada penyakit Parkinson. Sel punca mempunyai kemampuan untuk terus-menerus membelah, bereplikasi dan berdiferensiasi sesuai dengan garis keturunan beberapa sel. Keunggulan yang didapatkan dengan menggunakan sel ini adalah ketersediaan sel. Sel punca dapat dipanen dari berbagai tipe jaringan yang berbeda yang dihasilkan dari sel-sel yang berdiferensiasi.¹² Beberapa peneliti telah mengembangkan prekursor neuron dopaminergik manusia yang berasal dari berbagai sumber sel punca, antara lain: sel punca embrionik, sel punca pluripoten hasil induksi, sel punca saraf yang diperoleh dari janin atau manusia dewasa, dan sel punca mesenkimal.¹³ Pada penelitian dengan menggunakan hewan coba tikus, transplantasi sel punca neural memberikan perbaikan signifikan pada gejala motorik, sekaligus fungsi kognitif.¹⁴

Sel punca embrionik/ *embryonic stem cells* (ESC)

ESC merupakan sumber sel punca *pluripotent* alami yang diperoleh dari massa sel *blastocyst* dan didapatkan sekitar satu minggu setelah pembuahan embrio. ESC diyakini sebagai sumber terbaik untuk terapi penggantian sel.¹³

Baru-baru ini terdapat turunan dari ESC yang disebut dengan *parthenogenetic embryonic stem cells* (phESC). phESC diperoleh melalui aktivasi kimia atau elektrik dari oosit yang tidak dibuahi. Namun, kelemahan dari sel ini adalah penggunaan klinis yang kurang akurat dikarenakan terpengaruhnya perkembangan siklus sel dan diferensiasi sel.¹³

Meskipun ESC dianggap sebagai sumber paling optimal pada penggunaan klinis, tetapi terdapat beberapa masalah yang masih menjadi kendala. Masalah-masalah tersebut di antaranya, masalah etik karena diperlukan embrio sebagai sumber sel, probabilitas pembentukan tumor, ketidakstabilan fenotipik, dan risiko penolakan *host*.¹³

Sel punca pluripoten hasil induksi/ *induced pluripotent stem cells* (iPSC)

iPSC adalah sel yang telah diprogram ulang dari sel somatik dewasa untuk menjadi sel yang memiliki potensi *pluripotent*. iPSC memiliki kesamaan dengan ESC, di antaranya terdapat penanda *pluripotency*, morfologi sel, perubahan epigenetik, kemampuan berdiferensiasi menjadi semua sel di tiga lapisan asal (ektoderm, mesoderm, endoderm) dengan membentuk karakter teratoma, dan membuat *chimera* yang layak.¹³

Meskipun menjanjikan, iPSC memiliki tantangan dalam penggunaan klinis skala besar, yaitu kesulitan dalam menstabilkan memori epigenetik dari jaringan *autologous*, ketidakstabilan genom, risiko pembentukan

teratoma, dan masalah protokol penggunaan vektor virus untuk memprogram ulang sel.¹³

Alternatif penggunaan iPSC difokuskan pada konversi langsung dari fibroblast ke sel punca saraf/*induced neural stem cells* (iNSC) atau ke *induced dopaminergik neuron* (iDA) yang dapat menawarkan terobosan baru untuk transplantasi penyakit Parkinson.¹³

Sel punca saraf/ *neural stem cells* (NSC)

NSC adalah sel punca *multipotent* dengan kemampuan terbatas untuk berdiferensiasi ke sel-sel ektodermal, seperti neuron dan glia. NSC dapat dipanen dari janin, neonatus dan manusia dewasa, atau melalui diferensiasi sel punca *pluripotent* yang diarahkan.¹³

NSC dapat menghasilkan berbagai faktor neurotropik dan dapat bermigrasi secara luas, sehingga banyak peneliti mulai menyelidiki kegunaan NSC sebagai sarana pengiriman neurotrofin yang potensial.¹⁵

Sel punca mesenkimal/ *mesenchymal stem cells* (MSC)

MSC adalah sel punca multipoten yang dapat ditemukan di berbagai jaringan dewasa, termasuk sumsum tulang, jaringan adiposa, plasenta, dan pulpa gigi. MSC merupakan terobosan baru yang memberi harapan bagi kedokteran *regenerative* karena ketersediaan yang cukup banyak dari tubuh penerima sendiri, serta potensi proliferasi yang luas. MSC merupakan sel-sel stromal yang menunjukkan potensi diferensiasi *multilineage* ke sel-sel yang berasal dari mesoderm. Namun, beberapa penelitian menyebutkan sel ini juga mengandung potensi transdiferensiasi ke *lineage* saraf yang berasal dari ektodermal.¹³

Sel-sel progenitor saraf yang berasal dari MSC plasenta terbukti mampu berdiferensiasi menjadi neuron dopaminergik. Lebih lanjut, pada tikus model penyakit Parkinson sel-sel ini mampu menurunkan defisit neurologis motorik yang dibuktikan dengan penurunan perilaku rotasi asimetris.¹⁶ Selain itu, MSC memiliki kemampuan untuk meningkatkan perlindungan dan perbaikan dengan mensekresikan sejumlah faktor neurotropik, pertumbuhan (neurogenik), sinaptogenik, dan sitokin (termasuk VEGF, BDNF, HGF, IGF-1, TGF- β , β -NGF, FGF2, dan GDNF).^{4,13} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MSC protein pro dan antiapoptosis.^{17,18}

Di sisi lain, telah dilakukan penyuntikan sistemik MSC pada hewan yang cedera secara intratekal, dan MSC menunjukkan kemampuan migrasi ke daerah yang rusak di mana kemudian meningkatkan proses perbaikan. Terakhir, keuntungan terbesar dari penggunaan MSC adalah terhindarnya reaksi penolakan imunologis dikarenakan sel bersumber dari *autologous* dan tidak adanya pertentangan etis.¹³

Terlepas dari keunggulan-keunggulan tersebut, penggunaan MSC dalam uji klinis masih terbatas dikarenakan kesulitan dalam memperoleh populasi homogen karena MSC diisolasi dari beragam jaringan. Selain itu, belum terdapatnya verifikasi tentang kemampuan MSC untuk berintegrasi ke dalam sirkuit neural *host* dan membentuk koneksi sinaptik. Walaupun, beberapa uji klinis menggunakan isolasi MSC dari sumsum tulang atau jaringan adiposa telah disetujui.¹³

Uji preklinik sel punca pada model hewan coba penyakit Parkinson

Banyak peneliti berlomba untuk melakukan penelitian sel punca demi memperoleh metode terbaik untuk penyakit Parkinson. Sebelum uji klinis dilakukan pada manusia, tentunya penelitian preklinik harus dilakukan untuk melihat keamanan dan efikasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson. Berbagai uji preklinik menggunakan tikus, sel donor yang digunakan berasal sel punca embrionik, mesenkimal, maupun sel yang sudah berdiferensiasi menjadi sel punca neural yang berasal dari *ventral midbrain* tikus. Pada beberapa penelitian sel direkayasa untuk diarahkan menjadi sel dopaminergik, walaupun beberapa peneliti ada yang mencangkokkan langsung sel donor tanpa direkayasa. Dosis sel yang ditransplantasikan bervariasi, tetapi kebanyakan peneliti menggunakan dosis lebih dari 100.000 sel per μ L. Luaran yang diharapkan biasanya menggunakan tes *behavioural*, walaupun terdapat beberapa peneliti yang menambahkan tes elektrofisiologi, pengecatan imunohistokimia, pengecatan imunofluoresens, serta respon inflamasi sebagai parameter luaran yang lain (tabel 1).

Berbagai penelitian terapi sel punca pada penyakit Parkinson memberikan pemahaman lebih mengenai patomekanisme bagaimana terapi sel punca dapat memberikan perbaikan klinis penyakit Parkinson. Efek dari terapi sel punca pada penyakit Parkinson ini diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu jalur perbaikan langsung dan jalur perbaikan tidak langsung. Jalur perbaikan langsung meliputi: 1) neurogenesis endogen, 2) pelepasan dopamin, 3) reinervasi striatum, 4) integrasi sirkuit saraf, 5) penurunan respon inflamasi. Sedangkan jalur perbaikan tidak langsung adalah mekanisme perbaikan melalui faktor trofik.²⁶

Pada uji klinis, Palmer *et al.* dan Parmar meringkas parameter kunci yang harus dipenuhi untuk uji klinis transplantasi sel punca pada penyakit Parkinson.^{13,27} Sel punca yang akan dipakai harus memenuhi kriteria *quality control* dan *release criteria* untuk memastikan kualitas sel untuk proses produksinya yaitu 80% sel memiliki koekspresi marker midbrain, seperti FOXA2, LMX1A, EN1, dan CORIN. Kemudian sel tersebut tidak adanya marker pluripotensi dan ekspresi marker nonsaraf

Tabel 1. Beberapa uji preklinik sel punca pada model hewan coba penyakit Parkinson

Peneliti	Sel donor	Sel cangkok	Hewan	Rekayasa	Dosis	Luaran	Hasil
Yang <i>et al.</i> (2008) ¹⁹	hESC otak depan dan otak tengah	Sel dopaminergik, sel progenitor	tikus	FGF, Wnt 3a, TGFB3, BDNF, GDNF, Shh	Dihitung menggunakan <i>metamorph software</i>	Tes <i>behaviour</i>	Sel dopaminergik & sel progenitor bertahan 5 bulan, hasil cangkok lebih banyak mengekspresikan otak tengah, tidak proliferasif (tidak berpotensi menjadi tumor)
Kim <i>et al.</i> , (2002) ²⁰	ESC	Sel dopaminergik (ekspresi: Nurr1, WT)	tikus	FGF4, FGF8, Shh	160.000 sel/uL	Elektrofisiologi, tes <i>behavioral</i>	p <0,05 pada kelompok Nurr1 dengan luaran lebih baik
Wernig <i>et al.</i> , (2008) ²¹	Fibroblas tikus	Kultur iPSC (sel pluripoten disortir menggunakan fluoresens)	tikus	Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, FGF2	100.000-300.000 sel	Tes <i>behaviour</i> , pengecatan imunohistokimia Ki67 (penanda tumor)	Perbaikan tes <i>behaviour</i> setelah 4 minggu, membentuk formasi teratoma
Hargus <i>et al.</i> (2010) ²²	PD iPSC (sel dewasa pasien idiopatik Parkinson yang di <i>reprogramming</i>)	Sel dopaminergik	tikus	Oct4, Sox2, Klf4, protokol diferensiasi menggunakan <i>feeder cell</i>	122±24 sel dopaminergik per mm ³	Tes <i>behaviour</i> , pengecatan imunohistokimia	Mengekspresikan astrosit GFAP (+), molekul adesi sel neural L1, neuron postmitotik, hNCAM (+), Tidak ditemukan ubiquitin (+) dan α -synuclein (+), tidak membentuk formasi tumor
Mathieu <i>et al.</i> (2012) ²³	hMSC - <i>umbilical cord mesenchymal stromal</i>	hMSC	tikus	-	20.000 hMSC	Tes <i>behaviour</i> , respon inflamasi	Peningkatan monosit/makrofag, aktivasi mikroglia (neuroproteksi) (p <0,001)
Glavaski-Joksimovic <i>et al.</i> (2009) ²⁴	hMSC - sumsum tulang	Sel progenitor neural	tikus	NICD	6.000-21.000 sel/uL	Eksresi c-Fos, 5-HT-ir	Perbaikan degenerasi sel dopaminergik [c-Fos (+)] dan neuron 5-HT [5-HT-ir (+)]
Tan <i>et al.</i> (2014) ²⁵	NSC - Ventral midbrain tikus	Sel dopaminergik	tikus	TH, Brn4	20uL per 250mm x 4,6mm	Pengecatan DAT <i>immunofluorescence</i>	Gabungan TH dan Brn4 menghasilkan sel dopaminergik matur lebih banyak, Brn4 menginduksi ekspresi GDNF (menandakan maturasi & ketahanan sel dopaminergik)

Keterangan: BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*, Brn4: *brain-4*, ESC: *embryonic stem cells*, FGF: *fibroblast growth factor*, GDNF: *glial cell-derived neurotrophic factor*, GFAP: *glial fibrillary acidic protein*, hESC: *human embryonic stem cells*, hMSC: *umbilical cord mesenchymal stromal*, iPSC: *induced pluripotent stem cells*, Klf4: *Kruppel-like factor 4*, NICD: *notch intracellular domain*, NSC: *neural stem cell*, Nurr1: *nuclear receptor related-1 protein*, Oct4: *octamer-binding transcription factor 4*, PDiPSC: *Parkinson's disease induced pluripotent stem cells*, Shh: *Sonic hedgehog*, Sox2: *SRY box 2*, TGFB3: *transforming growth factor beta 3*, TH: *tyrosine hydroxylase*, WT: *Wilms' tumor suppressor gene*, DAT: *dopamine transporter*.

rendah.¹³ Kriteria yang lain berupa progenitor *forebrain* dan *hindbrain* rendah, seperti PAX6+, FOXG1+, GBX2+ dan memiliki kemampuan bertahan hidup.^{13,27}

Sel punca juga harus memiliki standar keamanan di bidang tumorigenitas, biodistribusi, dan toksikologi.¹³ Pada bidang tumorigenitas atau munculnya tumor, peneliti harus menyingkirkan sel-sel pluripoten atau kontaminan lainnya secara *in vitro*, serta memastikan tidak terdapat pembentukan tumor saat pengujian *in vivo* yang dilakukan pada tikus. Secara biodistribusi dan toksikologi, sel punca yang akan ditransplantasikan harus sesuai dengan standar pengujian *in vivo* bersertifikat *contract research organization* (CRO). Selain itu, sel punca harus tidak menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, tidak menimbulkan respon imunologis, serta tidak menyebabkan diskinesia (tabel 2).¹³

Efikasi untuk sel yang ditransplantasikan pun harus baik. Untuk mentransplantasikan sel punca diperlukan lebih dari 100.000 sel neuron dopaminergik. Sel-sel tersebut juga harus memiliki kemampuan untuk mengembalikan fungsi motorik dengan cara mampu

mengembalikan inervasi striatum, berasimilasi ke dalam sirkuit saraf penerima, serta menunjukkan perbaikan sempurna pada model lesi 6-hidroksidopamin yang diinduksi amfetamin. Kemudian sel-sel tersebut juga harus diujicobakan intranigral dan intrastriatal pada hewan coba tikus dalam jumlah besar.¹³

Pemilihan pasien Parkinson yang akan dijadikan peserta penelitian harus dilakukan secara acak. Pemilihan pasien tidak boleh menargetkan populasi yang rentan dan preferensi pemilihannya berdasarkan keadaan istimewa. Berikut kriteria yang harus dipenuhi dalam pemilihan pasien Parkinson dalam uji klinis transplantasi sel: tidak terdapat perubahan obat, tidak terdapat efek samping levodopa yang berat sebelumnya, usia <70 tahun, harapan hidup <15 tahun, responsif terhadap levodopa, tidak terdapat diskinesia berat, klinis Parkinson terukur signifikan, tidak terdapat gejala yang menyebabkan kesulitan dalam mengevaluasi efek samping terapi sebelumnya, dan menghindari pemilihan pasien terlalu dini setelah terdiagnosa (tabel 3).²⁸

Tabel 2. Ringkasan asesmen preklinik sel punca yang harus dipenuhi untuk terapi penyakit Parkinson

Proses Produksi	Keamanan	Efikasi
<p><i>Quality control dan release criteria</i> untuk memastikan kualitas sel</p> <ul style="list-style-type: none"> - 80% sel memiliki koekspresi marker midbrain, seperti FOXA2, LMX1A, EN1, dan CORIN - Tidak adanya marker pluripotensi - Ekspresi marker non-saraf rendah - Progenitor <i>forebrain</i> dan <i>hindbrain</i> rendah, seperti PAX6+, FOXG1+, GBX2+ - Memiliki kemampuan bertahan hidup 	<p>Tumorigenitas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menyingkirkan sel-sel pluripotent atau kontaminan lainnya secara in vitro - Memastikan tidak ada pembentukan tumor saat pengujian in vivo yang dilakukan pada tikus <p>Biodistribusi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standar pengujian in vivo bersertifikat CRO <p>Toksikologi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standar pengujian in vivo bersertifikat CRO <p>Efek Samping</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tidak menimbulkan efek yang tidak diinginkan - Tidak menimbulkan respon imunologis - Tidak menyebabkan diskinesia 	<p>Hasil</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diperkirakan jumlah sel cangkok neuron dopaminergik dewasa memerlukan 100.000 sel <p>Kemampuan untuk mengembalikan fungsi motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mampu me-reinervasi striatum - berasimilasi ke dalam sirkuit saraf <i>host</i> - Perbaikan sempurna pada model lesi 6-hidroksidopamin yang diinduksi amfetamin <p>Target jangka panjang: invasi spesifik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pencangkokan intranigral pada hewan coba tikus - Pencangkokan intrastriatal pada hewan coba dalam jumlah besar

Tabel 3. Kriteria pemilihan pasien Parkinson dalam uji klinis transplantasi sel

Tujuan	Kriteria
Meminimalkan risiko	Tidak terdapat perubahan obat Tidak terdapat efek samping levodopa yang berat sebelumnya Usia <70 tahun Harapan hidup <15 tahun
Mengoptimalkan manfaat	Responsif terhadap levodopa Tidak terdapat diskinesia berat
Kepentingan penelitian	Klinis Parkinson terukur signifikan Tidak terdapat gejala yang menyebabkan kesulitan dalam mengevaluasi efek samping terapi sebelumnya
Informed consent	Hindari pemilihan pasien terlalu dini setelah terdiagnosa

Saat ini, terdapat beberapa penelitian uji klinis penerapan terapi sel punca pada penyakit Parkinson langsung ke manusia yang sedang berlangsung dan tercatat dalam sebuah basis data dari seluruh dunia, yaitu *clinicaltrial.gov* (tabel 4). Sumber yang paling sering digunakan pada penelitian-penelitian ini adalah sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat, lemak, maupun sumsum tulang. Kebanyakan peneliti juga menggunakan tipe transplantasi alogenik, walaupun beberapa peneliti menggunakan sel yang berasal dari tubuh pasien sendiri atau autolog. Rute yang digunakan juga bermacam-macam, di antaranya melalui intranasal, intravena, intratekal, sampai dengan injeksi intraserebral atau intrastriatal langsung. Seluruh penelitian tersebut belum melewati fase IV uji klinis menurut Food and Drug Administration (FDA).²⁹

Fokus penting untuk mengoptimalkan terapi transplantasi penggantian sel pada penyakit Parkinson terletak pada sumber donor sel punca, protokol diferensiasi yang meliputi induksi dan seleksi neuron

dopaminergik, serta strategi transplantasi untuk aplikasi klinis sel punca yang didahului oleh penelitian preklinik dan strategi optimalisasi lingkungan otak penerima.^{30,31}

Beberapa tipe sumber sel induk seperti ESC, iPSC, NSC, dan MSC dapat diinduksi menjadi neuron dopaminergik (iDA) untuk terapi penggantian sel pada penyakit Parkinson. Masing-masing jenis sel memiliki keunggulan dan kerugian dalam hal efikasi, keamanan, serta kesediaannya. Bahkan sampai saat ini, masih diperdebatkan jenis sel mana yang akan menjadi solusi terbaik bagi terapi transplantasi penggantian sel di masa depan, meskipun beberapa peneliti percaya bahwa ESC dan iPSC adalah sel yang paling unggul untuk saat ini.³⁰

Diferensiasi *induced pluripotent stem cell* (iPSC) dimulai pada sel dengan densitas tinggi yang dikultur di fragmen laminin LM511-E8. Untuk memperoleh induksi neural yang efisien, penghambatan sinyal BMP dan sinyal TGF/Activin/Nodal diperlukan dengan cara menghambat SMAD1/5/8 dan SMAD 2/3 (penghambatan SMAD ganda). Selanjutnya, neuron dopaminergik diperoleh dari perkembangan sel di *floor plate* mesensefalon yang berkembang dari sel-sel saraf embrionik. Spesifikasi mesensefalon dikenali dengan aktivasi sinyal Wnt dan *fibroblast growth factor* 8 (FGF8), serta ventralisasi yang dipicu oleh Sonic Hedgehog. Kultur sel ini dilanjutkan dengan melakukan pemilahan menggunakan CORIN+. Sel yang telah dipilah dikultur kembali bersamaan dengan faktor neurotropik untuk pematangan sampai dengan hari ditransplantasi dengan estimasi waktu pada hari ke-12 sampai dengan hari ke-28.³¹

Dalam penelitian yang menggunakan protokol perolehan sel neuron dopaminergik tersebut kemudian diaplikasikan ke hewan coba monyet, terungkap bahwa kelangsungan hidup dan proliferasi neuron dopaminergik yang dicangkokkan tergantung pada tahap diferensiasinya. Diferensiasi yang panjang terhadap

Tabel 4. Uji klinis terapi sel punca pada pasien dengan penyakit Parkinson yang sedang berjalan²⁹

Sel punca	Sumber	Judul Penelitian	Nomor registrasi	Fase	Tipe – Rute transplantasi	Status	Lokasi penelitian
hNSC	Otak janin	<i>A Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Humal Neural Stem Cells For Parkinson's Disease Patient</i>	NCT03128450	II / III	Alogenik – injeksi intranasal	Perekrutan pasien berdasarkan undangan dari peneliti	Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Soochow University Suzhou, Jiangsu, China
hMSC	Tali pusat	<i>Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy In Parkinson's Disease</i>	NCT03550183	I	Alogenik – infus intravena	Perekrutan pasien	Hebei Newtherapy Bio-Pharma Technology Co., Ltd Shijiazhuang, Hebei, China
hMSC	Tali pusat	<i>Use Of Mesenchymal Stem Cells In Parkinson's Disease</i>	NCT03684122	I / II	Alogenik – injeksi intratekal & intravena	Perekrutan pasien	Cell Therapy Center, University of Jordan Amman, Jordan
hMSC	Sumsum tulang	<i>Allogenic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy For Ideopathic Parkinson's Disease</i>	NCT02611167	I / II	Alogenik – intravena	Penelitian masih berjalan, perekrutan pasien telah selesai	The University of Texas Health Science Center at Houston Houston, Texas, United States
Neuron	NPC sistem saraf pusat	<i>Transplantation Of Neural Stem Cell-Derived Neurons For Parkinson's Disease</i>	NCT03309514	I / II	Autologus – mikroinjeksi intracerebral	Belum dilakukan pekrutan pasien	Los Angeles Neurosurgical Institute, Los Angeles, California, United States
hiPS-NSC		<i>A Study On The Treatment Of Parkinson's Disease With Autologus Neural Stem Cells</i>	NCT03815071	I	Autologus	Belum dilakukan perekrutan pasien	
hDA	Otak janin	<i>Using (18F)FDOPA PET/CT To Monitor The Effectiveness Of Fetal Dopaminergik Grafts In Parkinson Disease Patients</i>	NCT02538315		Alogenik	Perekrutan pasien	University Of Saskatchewan Saskatoon, Saskatchewan, Canada
hNSC	hpNSC	<i>A Study To Evaluate The Safety Of Neural Stem Cells In Patient With Parkinson's Disease</i>	NCT02452723	I	Autologus – injeksi intracerebral	Perekrutan pasien	Dept of Neurology, The Royal Melbourne Hospital Melbourne, Victoria, Australia
hNPC	hpESC	<i>Safety And Efficacy Study Of Human ESC-Derived Neural Prekursor Cells In The Treatment Of Parkinson's Disease</i>	NCT03119636	I / II	Alogenik – injeksi intrastriatal stereotaktik	Perekrutan pasien	The first affiliated hospital of Zhengzhou university Zhengzhou, Henan, China
hASC	Jaringan lemak	<i>Outcomes Data Of Adipose Stem Cells To Treat Parkinson'a Disease</i>	NCT02184546		Autologus	Penelitian sedang berjalan, perekrutan pasien telah selesai	StemGenex San Diego, California, United States
hBMSC	Sumsum tulang	<i>Alzheimer's Autism And Cognitive Impairment Stem Cell Treatment Study</i>	NCT03724136		Autologus – injeksi intravena atau intranasal topikal	Perekrutan pasien	The Healing Institute Margate, Florida, United States & Euro-Arabian Hospital Dubai, Sharjah, United Arab Emirates
hBMSC	Sumsum tulang	<i>Neurologic Stem Cell Treatment Study</i>	NCT02795052		Autologous-injeksi intravena atau intranasal topikal	Perekrutan pasien	The Healing Institute Margate, Florida, United States & Euro-Arabian Hospital Dubai, Sharjah, United Arab Emirates
hASC	Jaringan lemak	<i>Autologous Stem/Stromal Cells In Neurological Disorders And Disease</i>	NCT03297177		Autologus – infus intravena	Belum perekrutan	Regeneris Medical Inc North Attleboro, Massachusetts, United States

neuron dopaminergik mengurangi tumorigenisitas sel yang dicangkok dan meningkatkan fungsinya. Penelitian ini juga dilengkapi dengan penunjang pencitraan, seperti MRI dan PET khusus untuk primata. Melalui penelitian pengamatan skala besar dan jangka panjang, diperoleh hasil bahwa kemurnian neuron dopaminergik sel donor sangat penting. Sehingga, pemilahan menggunakan CORIN+ dengan kepadatan neuron dopaminergik matang lebih tinggi dan frekuensi proliferasi yang rendah dapat meningkatkan perbaikan motorik tanpa pembentukan tumor.³¹

Agar transplantasi sel saraf berhasil, sel-sel yang dicangkok harus dapat bertahan hidup, membentuk neurit, dan bersinapsis dengan neuron penerima. Oleh karena itu, hasil transplantasi tidak hanya dipengaruhi oleh kualitas sel donor, tetapi juga kondisi lingkungan otak penerima. Telah diteliti sebelumnya bahwa otak orang dewasa memiliki potensi endogen untuk merekrut sel progenitor atau sel punca untuk perbaikan fungsi saraf yang rusak. Sinyal seperti itu tentunya dapat mengubah kelangsungan hidup dan pematangan sel-sel progenitor yang dicangkokkan. Pembentukan sinaptik antara neuron dopaminergik yang dicangkokkan dengan induk neuron striatal penting untuk mengembalikan fungsi neuron yang hilang pada pasien Parkinson. Pemberian estradiol-2-benzoat dapat mengaktifasi integrin $\alpha 5$ yang dapat memfasilitasi pemulihan lesi pada hewan coba tikus via formasi sinaps antara neuron dopaminergik donor dengan neuron striatal penerima. Penemuan ini bermakna bahwa penambahan faktor terlarut dapat memodifikasi lingkungan otak penerima untuk memaksimalkan fungsi neuron dopaminergik donor.³¹

RINGKASAN

Perkembangan terapi sel punca pada penyakit Parkinson cenderung lambat karena memiliki kendala terkait permasalahan yang berhubungan dengan pemilihan pasien, keamanan, dan permasalahan etis. Sejauh ini, belum terdapat publikasi mengenai penelitian sel punca pada penyakit Parkinson sampai dengan fase IV menurut uji klinis FDA. Penelitian saat ini baru mencapai fase I-III dengan status sebagian masih dalam proses penelitian dan belum dipublikasikan.

Saat ini, penelitian sel punca masih terus dilakukan guna memperoleh metode yang tepat untuk mentransplantasikan sel punca pada pasien Parkinson. Optimalisasi terapi sel punca pada penyakit Parkinson adalah dengan dengan cara: 1) memilih sel punca donor yang tepat, 2) menginduksi dan melakukan seleksi neuron dopaminergik dengan tepat, 3) melakukan penelitian preklinik yang valid, 4) optimalisasi lingkungan otak penerima.

DAFTAR PUSTAKA

1. Raaijmakers MHGP. Overview of stem cells. In: Tirnauer JS, editor. UpToDate. USA: UpToDate; 2019.
2. Pen AE, Jensen UB. Current status of treating neurodegenerative disease with induced pluripotent stem cells. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;135(1):57–72.
3. Khurana V, Tardiff DF, Chung CY, Lindquist S. Toward stem cell-based phenotypic screens for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(6):339–350.
4. Aaroe AE, Hencheliff C. Promises and Challenges of MSC-Based Therapies: Parkinson Disease and Parkinsonism. In: *A Roadmap to Non-Hematopoietic Stem Cell-based Therapeutics*. Elsevier; 2019. page 297–320.
5. Han F, Baremberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, et al. Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*. 2015;4(1):16.
6. Sethi KD. The impact of levodopa on quality of life in patients with Parkinson disease. *The Neurologist*. 2010;16(2):76–83.
7. Vitek JL, Bakay RAE, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2003;53(5):558–569.
8. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67–81.
9. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell therapy for Parkinson's disease. *Cell Transplantation*. 2017;26(9):1551–1559.
10. Lindvall O, Gustavii B, Åstedt B, Lindholm T, Rehncrona S, Brundin P, et al. Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease. *The Lancet*. 1988;332(8626–8627):1483–1484.
11. Madrazo I, León V, Torres C, Aguilera MC, Varela G, Alvarez F, et al. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1988;318(1):51.
12. Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease & movement disorders*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 576 page.
13. Palmer C, Coronel R, Bernabeu-Zornoza A, Liste I. Therapeutic Application of Stem Cell and Gene Therapy in Parkinson's Disease. In: Singh S, Joshi N, editors. *Pathology, Prevention and Therapeutics of Neurodegenerative Disease*. Singapore: Springer Singapore; 2019. page 159–171.
14. Goldberg NRS, Caesar J, Park A, Sedgh S, Finogenov G, Masliah E, et al. Neural stem cells rescue cognitive and motor dysfunction in a transgenic model of dementia with Lewy bodies through a BDNF-dependent mechanism. *Stem Cell Reports*. 2015;5(5):791–804.
15. Marsh SE, Blurton-Jones M. Neural stem cell therapy for neurodegenerative disorders: The role of neurotrophic support. *Neurochemistry International*. 2017;106:94–100.
16. Park S, Kim E, Koh S-E, Maeng S, Lee W, Lim J, et al. Dopaminergic differentiation of neural progenitors derived from placental mesenchymal stem cells in the brains of Parkinson's disease model rats and alleviation of asymmetric rotational behavior. *Brain Research*. 2012;1466:158–166.
17. Park H-J, Shin JY, Lee BR, Kim HO, Lee PH. Mesenchymal stem cells augment neurogenesis in the subventricular zone and enhance differentiation of neural precursor cells into dopaminergic neurons in the substantia nigra of a parkinsonian model. *Cell Transplantation*. 2012;21(8):1629–1640.
18. Stemberger S, Jamnig A, Stefanova N, Lepperdinger G, Reindl M, Wenning GK. Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: immunomodulation

- and neuroprotection. Schuelke M, editor. PLoS ONE. 2011;6(5):e19808.
19. Yang D, Zhang Z-J, Oldenburg M, Ayala M, Zhang S-C. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells*. 2008;26(1):55–63.
 20. Kim J-H, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*. 2002;418(6893):50–56.
 21. Wernig M, Zhao J-P, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(15):5856–5861.
 22. Hargus G, Cooper O, Deleidi M, Levy A, Lee K, Marlow E, et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(36):15921–15926.
 23. Mathieu P, Roca V, Gamba C, del Pozo A, Pitossi F. Neuroprotective effects of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in an immunocompetent animal model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2012;246(1–2):43–50.
 24. Glavaski-Joksimovic A, Virag T, Chang QA, West NC, Mangatu TA, McGrogan MP, et al. Reversal of Dopaminergic Degeneration in a Parkinsonian Rat following Micrografting of Human Bone Marrow-Derived Neural Progenitors. *Cell Transplantation*. 2009;18(7):801–814.
 25. Tan X, Zhang L, Zhu H, Qin J, Tian M, Dong C, et al. Brn4 and TH synergistically promote the differentiation of neural stem cells into dopaminergic neurons. *Neuroscience Letters*. 2014;571:23–28.
 26. Fu M-H, Li C-L, Lin H-L, Chen P-C, Calkins MJ, Chang Y-F, et al. Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease. *SpringerPlus*. 2015;4(1):597.
 27. Parmar M. Towards stem cell based therapies for Parkinson's disease. *Development*. 2018;145(1):dev156117.
 28. Hurst SA, Mauron A, Momjian S, Burkhard PR. Ethical criteria for human trials of stem-cell-derived dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *AJOB Neuroscience*. 2015;6(1):52–60.
 29. National Library of Medicine (U.S.). *ClinicalTrials.gov*. ClinicalTrials.gov.
 30. Zhu B, Caldwell M, Song B. Development of stem cell-based therapies for Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(11):955–962.
 31. Takahashi J. Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic. In: *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2017. page 213–226.

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

Björk 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

