

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Hipoalbuminemia sebagai prediktor luaran buruk pada pasien *Guillain-Barre Syndrome* (GBS)

Yossy Catarina Budi Nur Syamsah, Indra Sari Kusuma Harahap, Paryono 153-159

Faktor-faktor prognostik pada glioma: sebuah tinjauan pustaka

Yudhanto Utomo, Kusumo Dananjoyo, Indarwati Setyaningsih 160-170

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

Distya Nugrahening Pradhani, Amelia Nur Vidyanti 171-175

Peran memantine dalam perbaikan afasia akibat stroke akut: sebuah *case series*

Mohamad Reza Hendratmoko, Ken Wirastuti 176-184

Hubungan nyeri kepala pada awal masuk rumah sakit dengan mortalitas pasien stroke

Gheanita Ariasthapuri, Paryono, Yudiyanta 185-191

Peran reseptor glutamat NMDA terhadap kejang pada stroke iskemik akut: *scoping review*

Budi Cahyono, Ismail Setyopranoto, Amelia Nur Vidyanti 192-198

Hipoalbuminemia sebagai prediktor luaran buruk pada pasien *Guillain-Barre Syndrome* (GBS)

Hypoalbuminemia as a predictor for poor outcome in patients with Guillain-Barre Syndrome (GBS)

Yosy Catarina Budi Nur Syamsah*, Indra Sari Kusuma Harahap**, Paryono**

*SMF Saraf RSUP Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah

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

Abstract

Keywords:
Predictor, Guillain-Barre Syndrome, hypoalbuminemia, Medical Research Council score

Background: Guillain-Barre Syndrome (GBS) is a neuropathic disease with mortality in 1.9–15% of patients and morbidity in more than 80% of patients who can walk unaided after 6 months. Plasma exchange (PE) is one of the GBS therapies that has clinical efficacy in improving disability and reducing mortality. The variable mortality and morbidity of GBS drives the need for biomarkers as predictors of GBS prognosis. One biomarker of interest is albumin. The autoimmune process of GBS involves an acute systemic inflammatory reaction that causes hypoalbuminemia. PE also causes a significant decrease in albumin levels.

Objective: This study aimed to find association between hypoalbuminemia at admission as a predictor of poor outcome of GBS patients undergoing PE.

Methods: This study used a retrospective cohort design. The population of this study were GBS patients with PE therapy at Dr. Sardjito Hospital. The study was conducted by comparing the Medical Research Council (MRC) score at admission with the outcome of the MRC score in patients with normal albumin levels (≥ 3.5 mg/dl) and hypoalbuminemia (< 3.5 mg/dl).

Results: Of the 83 subjects, 16 subjects were hypoalbuminemia and 67 subjects had normal albumin levels at admission. The results of this study showed that hypoalbuminemia had a significant relationship with poor outcomes ($p=0.039$). Cut-off value of albumin levels with Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) curve were < 3.33 with specificity as a predictor of poor outcome was 94%.

Conclusion: This study showed that hypoalbuminemia can be a significant and independent predictor of poor outcome in GBS patients on PE therapy.

Abstrak

Kata kunci:
Prediktor, Guillain-Barre Syndrome, hypoalbuminemia, skor Medical Research Council

Latar Belakang: Guillain-Barre Syndrome (GBS) merupakan penyakit neuropati dengan mortalitas pada 1,9–15% pasien dan morbiditas lebih dari 80% pasien baru dapat berjalan tanpa bantuan setelah 6 bulan. Plasma exchange (PE) merupakan salah satu terapi GBS yang secara klinis memiliki efikasi dalam memperbaiki disabilitas dan mengurangi kematian. Mortalitas dan morbiditas GBS yang bervariasi mendorong kebutuhan akan biomarker sebagai prediktor prognosis GBS. Salah satu biomarker yang menarik untuk diteliti adalah albumin. Proses autoimun GBS melibatkan reaksi inflamasi sistemik akut yang menyebabkan hypoalbuminemia. Terapi PE juga menimbulkan penurunan kadar albumin secara signifikan.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan antara hypoalbuminemia saat admisi sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Populasi penelitian ini adalah pasien GBS dengan terapi PE di RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dilakukan dengan membandingkan skor Medical Research Council (MRC) saat admisi dengan luaran skor MRC pada pasien dengan kadar albumin normal ($\geq 3,5$ mg/dl) dan hypoalbuminemia ($< 3,5$ mg/dl).

Hasil: Dari 83 subjek, sebanyak 16 subjek hypoalbuminemia dan 67 subyek dengan kadar albumin normal saat admisi. Hasil penelitian ini menunjukkan hypoalbuminemia berhubungan signifikan dengan luaran buruk ($p=0,039$). Berdasarkan nilai cut-off kadar albumin dengan kurva Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) $< 3,33$ spesifisitas prediktor luaran buruk adalah 94%.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan hypoalbuminemia dapat sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE secara signifikan dan independen.

Correspondence:
yosscatarina@gmail.com

PENDAHULUAN

Guillain-Barre Syndrome (GBS) merupakan penyakit neuropati akut yang ditandai dengan inflamasi dan demielinisasi pada sistem saraf perifer yang diakibatkan oleh autoimun.¹ Mortalitas dan morbiditas GBS bervariasi. Mortalitas GBS selama fase akut bervariasi antara 1,9–15% pasien, disebabkan karena kegagalan respirasi, gangguan otonom (kegagalan kardiovaskular, ensefalopati, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, dan *cerebral salt-wasting syndrome*), infeksi, dan komplikasi terkait terapi.^{2,3,4} Morbiditas pasca-GBS bervariasi, lebih dari 80% pasien GBS baru dapat berjalan tanpa bantuan setelah 6 bulan, dan sebanyak 33% pasien menunjukkan sembuh sempurna pada satu tahun pascaonset GBS.⁵

Terapi GBS yang secara klinis terbukti memiliki efikasi adalah *plasma exchange* (PE), yaitu pembuangan IgM dan pengurangan antibodi sampai <20% dalam 2–3 minggu. Terapi PE memiliki efikasi dalam kemampuan berjalan pada dua minggu setelah terapi, pemulihan kekuatan dalam satu tahun, mengurangi jumlah pasien yang membutuhkan ventilator dari 27% menjadi 14%, dan mengurangi kematian.^{6,7}

Mortalitas dan morbiditas GBS yang bervariasi mendorong kebutuhan akan *biomarker* sebagai prediktor prognosis GBS. Salah satu *biomarker* yang menarik untuk diteliti adalah kadar albumin. Albumin berfungsi untuk menangkap oksigen bebas, radikal nitrogen dan toksin.⁸ Proses autoimun GBS melibatkan reaksi inflamasi sistemik akut yang menyebabkan hipoalbuminemia. Sebanyak 14% pasien dengan GBS mengalami hipoalbuminemia dengan kadar albumin <3,5 g/dl.⁹ Terapi PE juga diteliti menurunkan kadar albumin dan konstituen protein lain secara signifikan.¹⁰ Penelitian mengenai hubungan hipoalbuminemia saat admisi dengan luaran klinis bersifat kontroversial. Pasien GBS yang menjalani terapi *plasmapheresis* dengan kadar albumin <3,5 g/dl memiliki luaran GBS *disability score* dan total skor *Medical Research Council* (MRC) lebih buruk dibandingkan dengan kadar albumin normal.¹¹ Hasil ini berbeda dengan penelitian pada 174 pasien GBS di Belanda yang mendapatkan terapi *intravenous immunoglobulin* (IVIG), kadar albumin serum sebelum tindakan tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran skor MRC.¹² Penelitian ini bertujuan membuktikan hipoalbuminemia saat admisi sebagai prediktor luaran buruk pasien GBS yang dilakukan PE di RSUP Dr. Sardjito dengan indikator selisih skor MRC.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan metode kohort retrospektif.

Subjek penelitian adalah pasien GBS dewasa yang mendapatkan terapi PE di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, periode Januari 2015 hingga November 2022. Subjek harus memenuhi kriteria inklusi: (1) pasien terdiagnosis GBS sesuai dengan kriteria Ashbury dan Cornblath dengan terapi PE, (2) berusia lebih dari 18 tahun, dan (3) memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang akan diteliti pada pasien ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah (1) pasien penurunan kesadaran yang tidak memungkinkan asesmen kekuatan, (2) pasien telah terdiagnosis neuropati perifer karena sebab lain sebelumnya baik primer maupun sekunder, (3) terdiagnosis *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* (CIDP) pada kunjungan atau perawatan selanjutnya, (4) riwayat diabetes melitus (DM), penyakit infeksi aktif atau sepsis sebelum admisi, (5) riwayat alergi atau autoimun jenis lain, (6) sirosis hati atau disfungsi hepar berat lain, (7) keganasan, gagal ginjal kronis atau sindroma nefrotik, *protein losing enteropathy* akibat limfangiektatis, penyakit Crohn maupun penyakit celiac, emboli pulmo, dan (8) pasien PE dengan kombinasi IVIG.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar albumin saat admisi yang dibedakan menjadi kadar albumin normal ($\geq 3,5$ g/dl) dan hipoalbuminemia (<3,5 g/dl). Variabel tergantung adalah luaran buruk yang dinilai dengan pasien meninggal dunia atau selisih skor MRC <6. Penentuan *cut-off* selisih skor MRC didasarkan pada penelitian Ceylan dan Sonkaya¹³ yang menyatakan bahwa selisih skor MRC yang dianggap bermakna adalah $\geq 5,6$. Variabel perancu adalah usia, onset gejala dengan admisi RS, riwayat infeksi *antecedent*, paresis nervus kranialis, subtype GBS, kortikosteroid, lama rawat, skor MRC saat admisi, onset PE, jumlah PE, jumlah leukosit, rasio netrofil limfosit (RNL), kadar natrium, kadar kalium, kejadian pneumonia, dan kejadian gagal napas. Data penelitian diperoleh dari catatan medis manual dan elektronik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Analisis data dilakukan dalam tiga tahapan, yaitu analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat akan ditampilkan dalam data deskriptif. Analisis bivariat antara kadar albumin dan luaran buruk menggunakan uji asosiatif, yang kemudian dilanjutkan dengan studi ROC untuk menentukan *cut-off*. Dari analisis bivariat dengan hasil *p-value* <0,25, akan dimasukkan ke dalam uji multivariat yaitu uji regresi logistik. Metode yang digunakan dalam uji regresi logistik adalah *backward*.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada nomor KE-FK-0865-EC-2022. Data penelitian terkait identitas subjek, rekam medis, dan lain-lain

akan dirahasiakan dan tidak disebarluaskan ke publik. Dalam penelitian menggunakan inisial dan bukan nama asli pasien, serta penyimpanan data pasien yang khusus dan hanya bisa diakses oleh peneliti.

HASIL

Karakteristik dasar subjek penelitian

Penelitian ini melibatkan 83 subjek yang telah masuk ke dalam kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Subjek penelitian ini sebagian besar adalah kelompok usia <50 tahun yaitu sebanyak 48 (69,9%). Rerata usia pasien pada penelitian ini adalah

39,61±18,07 tahun. Kadar albumin saat admisi dalam penelitian ini sebagian besar menunjukkan angka normal yaitu pada 67 pasien (80,7%) dengan rerata 3,95±0,61 gr/dl (2,06–5,06). Skor MRC saat admisi menunjukkan 68,7% pasien memiliki skor MRC >30; dengan rerata 37,52±13,02. MRC saat *discharge* menunjukkan rerata peningkatan yaitu 45,05±13,97. Selisih MRC pada subjek penelitian sebagian besar adalah ≥6 yaitu sebesar 60,2 % subjek. Pasien GBS yang meninggal dunia adalah sebanyak 4,8% yang diklasifikasikan menjadi luaran buruk pada penelitian ini. Data lengkap analisis deskriptif tercantum pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

		Mean±SD atau Median (Min-max)	n	%
Usia		39,61±18,07		
Klasifikasi usia	≥50 tahun		25	30,1%
	<50 tahun		58	69,9%
Riwayat infeksi	Ya		46	55,4%
	Tidak		37	44,6%
Onset gejala	>7 hari		50	60,2%
	≤7 hari		33	39,8%
Paresis nervus kranialis	Ya		27	32,5%
	Tidak		56	67,5%
Subtipe GBS	Demielinisasi		40	48,2%
	Aksonopati		43	51,8%
Penggunaan kortikosteroid	Ya		62	74,7%
	Tidak		21	25,3%
Onset PE	>28 hari		12	14,5%
	<28 hari		71	85,5%
Jumlah PE	3 kali		14	17,1%
	6 kali		68	82,9%
Jumlah leukosit	≥11 ribu		40	48,2%
	<11 ribu		43	51,8%
RNL	≥4,4		44	53,0%
	<4,4		39	47,0%
Kadar glukosa	≥180 mg/ dl		6	7,2%
	<180 mg/ dl		77	92,8%
Kadar natrium	<135 mmol/L		26	31,3%
	≥135 mmol/L		57	68,7%
Kadar kalium	>3,5 mmol/L		6	7,2%
	<3,5 mmol/L		77	92,8%
Albumin (mmol/L)		3,90±0,61		
Kadar albumin	<3,5 mmol/L		16	19,3%
	≥3,5 mmol/L		67	80,7%
Lama rawat	>18 hari		33	39,8%
	≤18 hari		50	60,2%
Pneumonia	Ya		23	27,7%
	Tidak		60	72,3%
Gagal napas	Ya		17	20,5%
	Tidak		66	79,5%
Meninggal dunia	Tidak		79	95,2%
	Ya		4	4,8%
Skor MRC admisi		37,52±13,02		
Skor MRC admisi	≤30		26	31,3%
	>30		57	68,7%
Skor MRC <i>discharge</i>		45,05±13,97		
Selisih skor MRC	<6		33	39,8%
	≥6		50	60,2%

Keterangan: SD: standar deviasi; GBS: *Guillain Barre Syndrome*; MRC: *Medical Research Council*; PE: *plasma exchange*; RNL: rasio limfosit neutrofil.

Analisis bivariat hubungan variabel bebas dengan luaran pada pasien GBS dengan PE

Analisis dilanjutkan dengan analisis bivariat. Analisis bivariat dilakukan pada tahap awal untuk melihat hubungan antara variabel-variabel yang mempengaruhi skor MRC saat *discharge* pada GBS dengan PE untuk mendapatkan risiko relatif (RR). Hasil analisis bivariat tercantum dalam **Tabel 2**.

Hasil analisis bivariat menunjukkan hanya variabel kadar albumin yang berhubungan secara signifikan terhadap luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE ($p=0,039$ dan RR: 1,82; 95%CI 1,10–3,01). Variabel perancu lain tidak memiliki hubungan signifikan dengan luaran buruk. Usia subjek >50 tahun tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge* ($p=0,151$). Hasil penelitian

menunjukkan beberapa parameter klinis yaitu riwayat infeksi *antecedent* sebelumnya ($p=0,784$); waktu antara onset gejala ($p=0,153$); adanya paresis nervus kranialis ($p=0,545$); dan subtype GBS ($p=0,623$) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge*. Demikian pula variabel mengenai terapi yang diberikan. Pemberian kortikosteroid sebagai tambahan PE tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC saat *discharge* ($p=0,486$). Onset PE ($p=0,528$) dan perbedaan jumlah sesi PE yaitu 3 atau 6 kali tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan MRC *discharge* ($p=0,780$). Hasil penelitian ini juga menunjukkan skor MRC saat admisi tidak memiliki hubungan signifikan terhadap luaran pasien GBS dengan PE ($p=0,306$).

Tabel 2. Analisis bivariat hubungan variabel bebas dengan luaran pada pasien GBS dengan PE

		Luaran				p	RR	95%CI
		Luaran Buruk (Selisih skor MRC<6)		Luaran Baik (Selisih skor MRC≥6)				
		n	%	n	%			
Usia	≥50 tahun	7	28,0%	18	72,0%	0,151	0,63	0,31-1,25
	<50 tahun	26	44,8%	32	55,2%			
Riwayat infeksi	Ya	19	41,3%	27	58,7%	0,748	1,09	0,64-1,87
	Tidak	14	37,8%	23	62,2%			
Klasifikasi onset	>7 hari	23	46,0%	27	54,0%	0,153	1,52	0,84-2,76
	≤7 hari	10	30,3%	23	69,7%			
Paresis nervus kranialis	Ya	12	44,4%	15	55,6%	0,545	1,18	0,69-2,04
	Tidak	21	37,5%	35	62,5%			
Subtipe GBS	Demielinisasi	17	42,5%	23	57,5%	0,623	1,14	0,67-1,94
	Aksonopati	16	37,2%	27	62,8%			
Kortikosteroid	Ya	26	41,9%	36	58,1%	0,486	1,26	0,64-2,36
	Tidak	7	33,3%	14	66,7%			
Onset PE	>28 hari	6	50,0%	6	50,0%	0,528	1,32	0,69-2,49
	<28 hari	27	38,0%	44	62,0%			
Jumlah PE	3 kali	5	35,7%	9	64,3%	0,780	0,89	0,42-1,93
	6 kali	27	39,7%	41	60,3%			
MRC admisi	≤30	6	23,1%	20	76,9%	0,306	0,49	0,23-1,04
	>30	27	47,4%	30	52,6%			
Jumlah leukosit	≥11 ribu	15	37,5%	25	62,5%	0,685	0,89	0,53-1,53
	<11 ribu	18	41,9%	25	58,1%			
RNL	≥4,4	18	40,9%	26	59,1%	0,820	1,06	0,62-1,81
	<4,4	15	38,5%	24	61,5%			
Kadar glukosa	≥180	4	66,7%	2	33,3%	0,209	1,77	0,94-3,34
	<80	29	37,7%	48	62,3%			
Kadar natrium	<135	10	38,5%	16	61,5%	0,870	0,95	0,53-1,70
	≥135	23	40,4%	34	59,6%			
Kadar kalium	>3,5	4	66,7%	2	33,3%	0,209	1,77	0,94-3,34
	<3,5	29	37,7%	48	62,3%			
Kadar albumin	<3,5	10	62,5%	6	37,5%	0,039*	1,82	1,10-3,01
	≥3,5	23	34,3%	44	65,7%			
Lama rawat	>18 hari	15	45,5%	18	54,5%	0,389	1,26	0,75-2,14
	≤18 hari	18	36,0%	32	64,0%			
Kejadian pneumonia	Ya	11	47,8%	12	52,2%	0,352	1,30	0,76-2,24
	Tidak	22	36,7%	38	63,3%			
Gagal napas	Ya	8	47,1%	9	52,9%	0,490	1,24	0,69-2,24
	Tidak	25	37,9%	41	62,1%			

* = bermakna, $p<0,05$, analisis statistik menggunakan Uji *Chi-square*.

Keterangan: MRC: *Medical Research Council*; RR: risiko relatif; CI: *confidence interval*; GBS: *Guillain Barre Syndrome*; PE: *plasma exchange*; RNL: rasio limfosit neutrofil.

Variabel hasil laboratorium juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan luaran buruk pasca-PE. Angka leukosit ($p=0,685$); RNL ($p=0,820$); kadar glukosa yang tinggi ($p=0,209$); dan kadar natrium yang rendah ($p=0,870$) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih MRC *discharge*. Beberapa variabel terkait luaran seperti durasi lama rawat ($p=0,389$); kejadian pneumonia ($p=0,352$); dan kejadian gagal napas ($p=0,490$) juga tidak berhubungan dengan selisih MRC *discharge*.

Analisis multivariat terhadap luaran klinis

Analisis dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan metode regresi linear dilakukan terhadap variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Variabel

yang dianalisis adalah kadar albumin, usia, onset, kadar glukosa, dan kadar kalium. Analisis multivariat dengan regresi linear metode *backward* yaitu mengeksklusi satu per satu variabel yang tidak bermakna dalam model multivariat hingga diperoleh variabel yang bermakna. Hasil analisis multivariat seperti tercantum pada **Tabel 3**. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa variabel yang berhubungan secara signifikan terhadap selisih skor MRC saat *discharge* pada GBS pasca-PE hanya albumin dengan $p=0,040$ dan *odds ratio* (OR): 3,34. Hal ini menunjukkan kadar albumin $<3,5$ mg/dl saat admisi memiliki hubungan yang signifikan dengan selisih skor MRC yang rendah saat *discharge* secara independen.

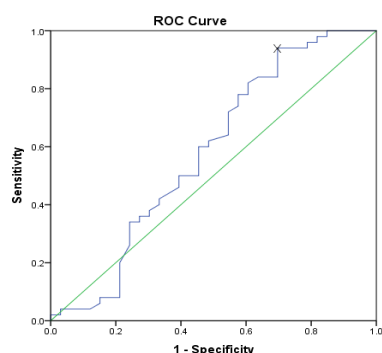
Tabel 3. Analisis variabel multivariat terhadap luaran klinis

	Tahap 1		Tahap 2		Tahap 3		Tahap 4	
	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)
Albumin	0,174	2,47 (0,67-9,16)	0,101	2,73 (0,82-9,11)	0,070	2,96 (0,91-9,64)	0,040*	3,34 (1,06-10,62)
Usia	0,125	0,43 (0,15-1,26)	0,127	0,43 (0,15-1,26)	0,137	0,44 (0,16-1,29)	0,138	0,45 (0,16-1,29)
Onset	0,334	1,61 (0,61-4,30)	0,329	1,62 (0,61-4,31)	0,295	1,68 (0,64-4,44)		
Kalium	0,368	2,44 (0,35-17,22)	0,338	2,55 (0,37-17,39)				
Glukosa	0,712	1,46 (0,19-11,37)						

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: *odds ratio*; CI: *confidence interval*.

Setelah didapatkan hasil signifikan dari analisis multivariat, analisis dilanjutkan untuk menentukan nilai *cut-off* batas antara kadar albumin yang menyebabkan perubahan skor MRC ≥ 6 , dengan menggunakan analisis *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). Nilai *area under curve* (AUC) diambil, *cut-off* dengan nilai spesifisitas dan sensitivitas yang paling baik ditentukan dan dilanjutkan dengan analisis diagnostik. Analisis ROC tercantum dalam **Gambar 1**.



Gambar 1. Kurva *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) dari kadar albumin terhadap luaran

Hasil analisis ROC nilai AUC 0,582. Nilai ini memiliki signifikansi $p=0,211$ (95%CI 0,45–0,72). Nilai AUC rendah menunjukkan kadar albumin masih dalam kategori lemah dalam memprediksi perubahan MRC. Analisis dilakukan dengan metode Youden *Index* yaitu jarak terjauh antara sensitivitas dengan 1-spesifisitas dan didapatkan *cut-off* 3,33. Analisis kemudian dilanjutkan untuk menilai uji sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi dari penggunaan *cut-off* 3,3. *Cut-off* memiliki nilai sensitivitas 94%, yang berarti kemampuan prediksi albumin $<3,33$ pada luaran buruk adalah sebesar 94%. Nilai spesifisitas didapatkan 30,3% artinya kemampuan prediktor kadar albumin $>3,33$ dalam selisih skor MRC ≥ 6 (prognosis baik) adalah sebesar 30,3%.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh kadar albumin dengan *cut-off* baru yaitu 3,33 terhadap selisih skor MRC dan didapatkan hasil seperti **Tabel 4**. Kadar albumin $<3,33$ mg/dl berhubungan secara signifikan dengan luaran buruk ($p=0,003$; RR: 2,34; 95%CI 1,49–3,66).

Tabel 4. Hubungan kadar albumin dengan luaran klinis

		Luaran Klinis				p	RR	95%CI
		Luaran Buruk (Selisih Skor MRC < 6)		Luaran Baik (Selisih Skor MRC ≥ 6)				
		n	%	n	%			
Kadar	< 3,33	10	76.9%	3	23.1%	0,003*	2,34	1,49-3,66
Albumin	≥ 3,33	23	32.9%	47	65.7%			

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: MRC: Medical Research Council; RR: risiko relatif; CI: confidence interval.

Pengujian nilai *cut-off* dilanjutkan dengan analisis multivariat. Variabel yang lanjut adalah variabel yang memiliki $p < 0,25$ pada uji bivariat yaitu albumin, usia, onset, glukosa, dan kalium. Analisis multivariat dengan uji regresi logistik metode *enter*. Analisis multivariat tercantum dalam **Tabel 5**.

Tabel 5. Analisis variabel multivariat terhadap luaran klinis

		p	OR (95% CI)
Kadar albumin	(<3,33)	0,043*	4,78 (1,05-21,78)
Usia		0,236	0,52 (0,18-1,53)
Onset		0,406	1,52 (0,56-4,10)
Kadar kalium		0,480	2,08 (0,27-15,74)
Kadar glukosa		0,814	1,29 (0,16-10,54)

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: odds ratio; CI: confidence interval

Hasil analisis multivariat didapatkan albumin merupakan prediktor yang signifikan terhadap prognosis buruk (selisih skor MRC <6) dengan $p = 0,043$ dan OR: 4,78. Hal ini berarti pasien dengan kadar albumin <3,33 berisiko memiliki prognosis buruk (selisih skor MRC <6) sebesar 4,78 kali. Variabel lain yaitu usia, onset, kalium, dan glukosa tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap MRC ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan kadar albumin <3,325 memiliki hubungan signifikan dan independen ($p = 0,043$) terhadap prognosis buruk.

DISKUSI

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Badshah *et al.*¹¹ pada 26 pasien GBS dengan kadar albumin awal <3,5 g/dl yang dilakukan PE dengan hasil MRC *sum score* lebih buruk dibandingkan dengan kadar albumin normal. Nilai *cut-off* albumin yang lebih tinggi ditunjukkan oleh penelitian Tiwari *et al.*¹⁴ AUCs albumin serum pascaimunoterapi merupakan prediktor kecacatan pada 6 bulan masing-masing adalah dengan nilai 0,781 pada kadar $\leq 3,45$ mg/dl. Hasil berbeda dilaporkan oleh Jayanti *et al.*¹⁵ yang menyatakan albumin tidak memiliki hubungan signifikan dengan MRC *discharge* ($r = -0,064$, $p = 0,609$). Hasil penelitian tersebut berbeda kemungkinan karena penelitian oleh

Jayanti *et al.* mengeksklusikan subyek dengan pneumonia yang dianggap berpengaruh dalam angka RNL yang kemungkinan mempengaruhi hasil.¹⁵ Hasil berbeda juga dilaporkan dalam penelitian pada 174 pasien GBS di Belanda yang mendapatkan terapi IVIG, kadar albumin serum sebelum tindakan tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran skor MRC, tetapi hipoalbuminemia pascatindakan berhubungan dengan luaran klinis (MRC, kemungkinan kegagalan pernapasan) yang buruk. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan hasil penelitian ini karena terapi yang diberikan pada subjek adalah terapi IVIG, berbeda dengan penelitian ini yang menggunakan selisih skor MRC.¹²

Kadar albumin serum pada pasien GBS dipengaruhi oleh beberapa hal. Proses inflamasi pada GBS menyebabkan malnutrisi yang berpengaruh pada penurunan albumin. Inflamasi meningkatkan pelepasan IL-1 dan TNF- α yang menurunkan produksi albumin hepar. Hipoproteinemia akibat respon inflamasi sistemik menyebabkan inhibisi sintesis albumin. Albumin merupakan antioksidan dengan inhibisi hidroksil radikal bebas, sehingga penurunan albumin berhubungan dengan keparahan penyakit.¹⁶ Proses PE menyebabkan depleksi plasma yang memungkinkan penurunan kadar albumin. Kadar albumin serum merupakan salah satu penanda laboratorium yang harus diukur tiap sesi PE.¹⁷

Penurunan kadar albumin hingga mencapai hipoalbuminemia dalam penelitian ini berhubungan dengan luaran yang buruk, ditandai dengan selisih skor MRC <6. Skor ini menunjukkan proses regenerasi saraf perifer yang tidak berjalan dengan cepat. Fungsi albumin untuk meningkatkan oksidasi glukosa dan laktat melalui reaksi yang dikatalisis piruvat dehidrogenase, yang menghasilkan glutamat ke ekstraseluler penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup neuron dan mempertahankan diferensiasi program sel, seperti protein aksonal, GAP-43. Mekanisme neuroprotektif pada sel saraf dan glial dikaitkan dengan sifat anti-oksidan dan modulasi pensinyalan intraseluler sel neuron atau glial.¹⁸ Penyerapan dan transitis albumin dalam astrosit memicu sintesis dan pelepasan asam oleat, yang

berfungsi sebagai faktor neurotropik karena mendorong pertumbuhan aksonal, pengelompokan neuron, dan ekspresi gen yang terlibat dalam diferensiasi neuron. Proses ini dimediasi oleh reseptor untuk albumin dalam astrosit yaitu megalin, sebuah glikoprotein membran endositik yang memiliki banyak ligan makromolekul, termasuk albumin di membran plasma.¹⁹ Kelainan konduksi saraf motorik dapat berhubungan langsung dengan hipoalbuminemia. Biopsi nervus suralis pada anak-anak dengan hipoalbuminemia menunjukkan gangguan perkembangan distribusi ukuran saraf bermielin dengan mayoritas berupa serabut bermielin kecil, terdapat demielinisasi berat dan terdapat gangguan pemanjangan segmen internodal pada serabut besar dengan bertambahnya usia.²⁰ Hipoalbuminemia juga terkait dengan percepatan hilangnya massa dan kekuatan otot yang lebih lemah. Kadar albumin serum berkorelasi positif dengan kecepatan berjalan dan kekuatan genggam.²¹ Perbaikan kadar albumin menyebabkan edema otot berkurang sehingga memperbaiki fungsi otot bahkan ketika ukuran, padatan, dan komposisi otot belum mencapai tingkat sebelum sakit. Pemulihan total jaringan perifer memerlukan waktu berbulan-bulan setelah trauma akut atau awal penyakit kritis.²²

Kelebihan dari penelitian ini adalah kriteria inklusi sudah meliputi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap luaran buruk pasien GBS dengan terapi PE. Namun, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Adanya bias informasi dalam penentuan skor MRC dan sub tipe GBS kemungkinan dapat mempengaruhi hasil. Penambahan terapi albumin saat perawatan juga belum diperhitungkan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Hipoalbuminemia saat admisi merupakan prediktor luaran buruk pasien *Guillain Barre Syndrome* (GBS) yang mendapatkan terapi *plasma exchange*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Aug;10(8):469-82.
2. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011 Mar 21;36(2):123-33.
3. Suarez IG, Gallego IS, de Rivera FJR, Azpa J. Guillain-Barre Syndrome: Natural history and prognostic factor: a retrospective review of 106 cases. 2017. *BMC Neurology* No. 13:95.
4. Mahecha MP, Ojeda E, Vega DA, Sarmiento-Monroy JC, Anaya JM. Guillain-Barré syndrome in Colombia: where do we stand now?. *Immunologic research*. 2017 Feb;65:72-81.
5. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).
6. Kishore CK, Vijayabhaskar J, Vishnu Vardhan R, Sainareesh VV, Sriramnaveen P, Sridhar AV, Varalaxmi B, Sandeep P, Ram R, Vengamma B, Siva Kumar V. Management of Guillain-Barré syndrome with plasmapheresis or immunoglobulin: our experience from a tertiary care institute in South India. *Renal failure*. 2014 Jun 1;36(5):732-6.
7. Verboon C, Van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017 Apr 1;88(4):346-52.
8. Wen P, Wang L, Liu H, Gong L, Ji H, Wu H, Chu W. Risk factors for the severity of Guillain-Barré syndrome and predictors of short-term prognosis of severe Guillain-Barré syndrome. *Scientific Reports*. 2021 Jun 2;11(1):11578.
9. Harahap ISK, Juananda D, Nuroso WP and Asmedi A. The clinical characteristics and incidence of hypoalbuminemia in patients with guillain barré syndrome in Yogyakarta, Indonesia. *Clinical Neurophysiology*, 2021.132(8), p.e108.
10. Srinivas D, Sriganesh K, Chakrabarti D, Venkateswaran P. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Plasma Constituents in Neurointensive Care Unit Patients: A Retrospective Study. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2021 Sep;8(03):197-202.
11. Badshah M, Shabbir G, Nabi SF, Ahmed D. Association of serum albumin levels and guillain barre syndrome (gbs) outcome. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2018;13(2):1-6.
12. Fokkink WJ, Walgaard C, Kuitwaard K, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Jacobs BC. Association of albumin levels with outcome in intravenous immunoglobulin-treated guillain-barré syndrome. *Jama Neurology*. 2017 Feb 1;74(2):189-96.
13. Ceylan M, Sonkaya AR. The investigation of guillain-barre syndrome and prognosis. *Annals of Medical of Research*. 2019 Apr 1;26(4).
14. Tiwari I, Alam A, Kanta C, Koonwar S, Garg RK, Pandey S, Jain A, Kumar R. A novel prognostic system based on clinical and laboratory parameters for childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurologica Belgica*. 2022 Oct;122(5):1237-45.
15. Jayanti FL, Setyaningsih I, Harahap ISK. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) Sebagai Prediktor Luaran Saat Discharge Pada Pasien Guillain-Barre Syndrome Dengan Terapi Plasma Exchange. 2020. Thesis. Universitas Gadjah Mada, Indonesia.
16. Tunç A. Early predictors of functional disability in Guillain-Barré Syndrome. *Acta Neurologica Belgica*. 2019 Dec;119(4):555-9.
17. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion*. 2012 May;52:38S-44S.
18. Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection.
19. Bento-Abreu A, Velasco A, Polo-Hernández E, Pérez-Reyes PL, Tabernero A, Medina JM. Megalin is a receptor for albumin in astrocytes and is required for the synthesis of the neurotrophic factor oleic acid. *Journal of neurochemistry*. 2008 Aug;106(3):1149-59.
20. El Soury M, Fornasari BE, Carta G, Zen F, Haastert-Talini K, Ronchi G. The role of dietary nutrients in peripheral nerve regeneration. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jul 10;22(14):7417.
21. van Atteveld VA, Van Ancum JM, Reijnierse EM, Trappenburg MC, Meskers CG, Maier AB. Erythrocyte sedimentation rate and albumin as markers of inflammation are associated with measures of sarcopenia: a cross-sectional study. *BMC geriatrics*. 2019 Dec;19:1-8.
22. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019 Feb;43(2):181-93.

Faktor-faktor prognostik pada glioma: sebuah tinjauan pustaka

Prognostic factors in glioma: a literature review

Yudhanto Utomo*, Kusumo Dananjoyo**, Indarwati Setyaningsih**

*SMF Saraf RSA Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

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

ABSTRACT

Keywords:
prognosis, factors,
glioma,

In adults, glioma is one of the most common primary brain tumors apart from meningioma. Gliomas account for one-third of all primary brain tumors. Half of gliomas are malignant and considered as lethal tumors. Because of its malignant nature, glioma is still one of the most difficult tumors to treat. The characteristics of gliomas naturally vary in spectrum and degree. The WHO classification has considered genetic aspects such as IDH mutation, 1p/19q codeletion, TERT mutation, ATRX mutation, and others in determining the diagnosis of glioma and in assessing patient prognosis as well. In general, gliomas are classified as either low-grade (LGG) or high-grade (HGG) tumors. The two groups have different characteristics, and cause different morbidity and recurrence. A number of factors including clinical, histopathologic and genetic factors of glioma have been studied in the last decade. The role of these factors in determining glioma prognosis deserves attention. These factors can be recognized from the time the glioma causing the initial clinical manifestations to the time when the diagnosis is made. This will help clinicians objectively detect glioma early, make accurate diagnoses, manage glioma, and measure the likelihood of therapeutic success and outcomes. To date, prognostic factors that have positive or negative significance on glioma patient outcomes are still being developed and studied. This literature review aims to further examines and summarizes the factors that have significance to the clinical prognosis of glioma.

ABSTRAK

Kata kunci:
prognosis, faktor,
glioma

Pada orang dewasa, glioma merupakan salah satu tumor primer otak yang paling banyak ditemui selain meningioma. Glioma memiliki insidensi mencapai sepertiga dari seluruh kasus tumor primer otak. Setengah dari glioma merupakan tumor ganas yang bersifat lethal. Karena sifat malignanya, sampai saat ini glioma masih menjadi salah satu tumor yang sulit ditangani. Karakteristik glioma secara alamiah memiliki spektrum dan derajat yang beragam. Klasifikasi oleh WHO telah mempertimbangkan aspek genetik seperti halnya profil mutasi IDH, kodelesi 1p/19q, mutasi TERT, mutasi ATRX, dan lainnya dalam penentuan diagnosis glioma dan termasuk menilai prognosis pasien. Secara umum, glioma dikelompokkan sebagai tumor derajat rendah (LGG) maupun derajat tinggi (HGG). Kedua kelompok tersebut memiliki karakteristik yang berbeda, serta menimbulkan morbiditas dan rekurensi yang berbeda. Sejumlah faktor mencakup faktor klinis, histopatologis, dan genetis glioma banyak diteliti dalam dekade terakhir. Peran faktor-faktor tersebut dalam menentukan prognosis glioma perlu mendapatkan perhatian. Faktor-faktor tersebut dapat dikenali sejak glioma menimbulkan manifestasi klinis awal sampai dengan saat telah tegak diagnosis. Hal tersebut membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai. Hingga saat ini, faktor-faktor prognostik yang memiliki signifikansi positif maupun negatif terhadap luaran pasien glioma tersebut masih terus berkembang dan dipelajari. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam dan merangkum mengenai faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis.

Correspondence: yudhantou@gmail.com

PENDAHULUAN

Glioma merupakan tumor primer sistem saraf pusat (SSP) yang sebagian besar dijumpai pada orang dewasa. Glioma mencakup anstrositoma, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrositoma (glioma campuran), glioma malignan, *not otherwise specified* (NOS).¹ Glioma pada orang dewasa dapat tumbuh secara difus dan infiltratif, hal ini dapat memengaruhi luaran klinisnya.^{2,3} Di antara tumor otak primer yang ada, sekitar 30% adalah glioma. Di antara tumor primer otak yang malignan, glioma menunjukkan dominasi sebanyak 80% dengan 50%-nya adalah glioblastoma yang hingga kini merupakan tumor otak paling ganas.^{1,4,5}

Angka kematian glioma intrakranial masih menjadi yang tertinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia penderita.¹ Morbiditas pada glioma derajat tinggi pascaoperatif sebesar 11–24%. Pada umumnya, pasien akan mengalami infeksi lokal, hematoma lokal, tromboembolisme, kejang onset baru, defisit neurologis fokal onset baru, dan reoperasi.⁶ Angka kematian pasien sebesar 9% dalam 30 hari pertama pascaoperasi. Pada glioma derjat rendah, kesintasan pada 5 tahun menunjukkan angka 70–97%, pada 10 tahun sebesar 49–76%. Rekurensi terjadi pada 52–62% dalam 5 tahun. Glioma derajat rendah (LGG) pada saat mengalami rekurensi sekitar 17–32% mengalami progresi menjadi glioma derajat tinggi (HGG). Tingginya angka mortalitas dan morbiditas, serta tingkat rekurensi menjadi tantangan tersendiri dalam hal asesmen dan manajemen pasien glioma.⁶⁻⁸ Penelitian pada beberapa tahun terakhir banyak menyingkap beberapa faktor yang dapat dijadikan faktor prognostik dalam menilai glioma secara klinis seperti usia, nilai Karnofsky *performance scale* (KPS), metode operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Selain itu, beberapa faktor seperti profil histologis dan molekuler menunjukkan beberapa nilai signifikan. Meskipun demikian, dari beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang bervariasi faktor-faktor apa saja yang memiliki nilai signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam dan merangkum mengenai faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis sehingga membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai.

Literatur yang digunakan yaitu artikel studi penelitian, *review*, atau laporan kasus yang membahas glioma serta faktor-faktor prognostik terkait dari tahun 2002–2023, *textbook*, serta artikel atau panduan dari

laman resmi seperti *World Health Organization* (WHO), *Canadian Cancer Society*, dan *StatPearls Publishing LLC-National Center for Biotechnology Information* (NCBI) *Bookshelf*.

PEMBAHASAN

Glioma merupakan tumor primer SSP yang barasal dari sel punca neuroglial atau sel progenitor. Glioma terjadi sebanyak 30% dari seluruh tumor primer otak. Di antara jenis tumor otak malignan, 80%-nya merupakan glioma. Faktor-faktor genetik dan lingkungan bertanggung jawab pada pertumbuhan glioma. Secara epidemiologis, LGG yang sering terjadi yakni tumor jenis astrositoma (51,6%), oligodendroglioma (33,5%), dan glioma campuran (14,9%).⁹ Kelompok umur penderita LGG berada pada rentang 40–45 tahun, dimana untuk LGG jenis astrositoma lebih sering terjadi pada usia 30–40 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, LGG sedikit lebih banyak terjadi pada laki-laki.¹⁰ Klasifikasi glioma paling sering terjadi dapat ditinjau pada **Tabel 1**.

Faktor-faktor intrinsik dan ekstrinsik dari glioma memiliki peranan dalam menentukan sifat pertumbuhan dan progresivitas tumor. Tindakan utama yang masih menjadi tumpuan yakni pembedahan dengan cakupan maksimal dan aman, serta pemberian radioterapi dan/atau kemoterapi berdasarkan jenis glioma.¹² LGG secara umum memiliki rentang angka kesintasan dari 3–15 tahun dipengaruhi oleh sejumlah faktor. Angka *overall survival* (OS) pada 5 tahun menunjukkan angka 58–72%.^{12,13} Terdapat laporan LGG memiliki OS dapat berkisar antara 5,6–13,3 tahun, dengan median ~7 tahun, dimana tergantung pada karakteristik histologis dan molekular secara spesifik.¹⁴ Astrositoma pilositik (WHO *grade* I) memiliki *survival rate* yang paling tinggi, dengan *survival rate* dalam 10 tahun mencapai 90%. Median dari *progression free survival* (PFS) menunjukkan angka 5 tahun. Besar PFS pada 5 tahun, 10 tahun, dan 15 tahun yaitu 50%, 27%, dan 17%.^{9,15,16}

HGG memiliki rentang kesintasan yang lebih pendek secara dramatis yakni 16–22 bulan pada kasus astrositoma *grade* IV.¹² HGG merupakan kelompok yang lebih bersifat heterogen, meliputi tumor derajat WHO III dan IV: *anaplastic astrocytoma* (AA), *anaplastic oligodendroglioma* (AO), *mixed anaplastic oligoastrocytoma* (AOA), dan glioblastoma multiforme (GBM). HGG memiliki OS pada 2 tahun hanya sebesar 20%.¹⁷ HGG memiliki PFS dengan median 5,3–11,3 bulan pada kelompok GBM yang pertama terdiagnosis.^{18,19} *Survival rate* pada glioma dapat ditinjau pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Klasifikasi glioma tersering berdasar WHO 2016¹¹

Sifat	Grade WHO (2016)	Histologi	Persentase dari seluruh glioma	Karakteristik
Jinak		Ependimoma: subependimoma, astrocitoma <i>giant-cell</i> subependimal (SEGA)	5,2%	- Pertumbuhan lambat/cepat - Lokasi umum: ventrikel, dapat meluas hingga medulla spinalis - Umum pada anak-anak; puncak kejadian pada usia 5 dan 34 tahun
Derajat rendah	I	Astrocitoma pilositik	5,1%	- Pertumbuhan lambat, umumnya jinak, sering berupa kistik - Paling sering pada cerebrum, dapat tumbuh pada jaras optikus, cerebellum, dan batang otak - Paling banyak terjadi pada anak-anak dan remaja
	II	Oligodendroglioma (5%) Astrositoma (17,4%) Oligoastrocitoma (5,6%)	28,0%	- Cenderung tumbuh lambat - Jarang tumbuh di luar otak - Umum pada usia 20–50 tahun
Derajat tinggi	III	Astrocitoma anaplastik Oligodendroglioma anaplastik Oligoastrocitoma anaplastik	6,7%	- Tumbuh lebih cepat dan agresif daripada <i>grade</i> II - Cenderung menginvasi jaringan sekitar - Umum pada usia 30–50 tahun - Lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan
	IV	Glioblastoma	55,0%	- Dapat berkembang <i>de novo</i> atau berevolusi dari tumor derajat rendah - Sangat invasif dalam otak - Paling umum pada dewasa usia lebih tinggi dan pria

Keterangan: WHO: World Health Organization.

Beberapa faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis, baik faktor klinis maupun genetik, akan dibahas pada uraian berikut dan terangkum pada **Tabel 3**.

Usia

Pertambahan usia penderita glioma akan meningkatkan angka *hazard ratio* (HR).²⁰ Pasien glioma usia 45 tahun ke atas menunjukkan prognosis yang lebih buruk.²¹ Pada LGG, pasien dapat disebut memiliki tumor berisiko tinggi mengalami progresivitas bila memiliki usia >40 tahun.^{22,23} Glioma

dengan usia <65 tahun memiliki prognosis lebih baik. Hal tersebut didukung dengan nilai KPS yang masih baik (>60%) dan pemberian radiasi optimal pascapembedahan.¹² Penelitian lain pada HGG dengan usia >50 tahun menunjukkan angka kematian yang lebih tinggi.²⁴ Usia >60 ke atas memiliki nilai prognostik terhadap *survival rate* pada 20 bulan hanya sebesar 16%.²⁵ Usia berhubungan dengan perubahan TP53, 1p, CDKN2A/p16, mutasi H3K27M, ekspresi tinggi Ki-67, dan IDH1-*wildtype*.^{21,26} Pada glioma *grade* 2 dan 3, usia menunjukkan pengaruh pada prognosis pada populasi glioma IDH1-*wildtype*.²⁷

Tabel 2. *Survival rate* pada glioma^{4,15,16}

Tipe tumor	Grade WHO (2016)	Umur (median) saat diagnosis (tahun)	Median survival	<i>Survival rate</i> pada 2 tahun (%; 95% CI)	<i>Survival rate</i> pada 10 tahun (%; 95% CI)
Astrocitoma pilositik	I	13		96,6 (95,9-97,2)	91,9 (90,5-93,0)
Astrocitoma difus	II	48	5-7 tahun	61,1 (59,9-62,4)	37,0 (35,4-38,6)
Oligodendroglioma	II	43		89,6 (88,5-90,7)	62,8 (60,5-65,1)
Astrocitoma anaplastik	III	53	2-3 tahun	43,3 (41,6-45,0)	19,0 (17,3-20,7)
Oligodendroglioma anaplastik	III	49		68,6 (65,9-71,2)	39,3 (35,7-42,8)
Glioblastoma	IV	64	12-14 bulan	14,8 (14,3-15,2)	2,6 (2,3-2,9)
Ependimoma	I-III	44		89,7 (88,4-90,9)	79,2 (76,8-81,3)

Keterangan: WHO: World Health Organization; CI: confidence interval.

Jenis kelamin

Kejadian glioma lebih tinggi terjadi pada laki-laki (30–50%) dibandingkan perempuan (1,2–2,3 : 1).^{9,16} Secara prognostik, OS dalam 5 tahun pada perempuan

menunjukkan angka yang lebih baik (87%) dibandingkan pada laki-laki (78%).²⁸ Kesintasan yang lebih baik pada perempuan dapat dipengaruhi adanya perbedaan proporsi insidensi dan keterlibatan dalam subjek penelitian.²⁹ Selain itu, glioma pada perempuan

lebih banyak memiliki mutasi *isocytrate dehydrogenase* (IDH), sedangkan glioma pada laki-laki lebih sering didapatkan amplifikasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR).^{9,16,30} Adanya faktor hormonal, terutama testosteron, dapat memicu proliferasi sel glioma. Penelitian menunjukkan adanya pengaruh signifikan *dihydrotestosterone* (DHT) serta overekspresi enzim *5-alpha reductase-2* (memetabolisme testosteron menjadi DHT) pada pertumbuhan sel glioma dan resistensi temozolomid (TMZ).³¹⁻³³ Sedangkan estrogen dan progesteron memiliki efek yang bervariasi tergantung pada ekspresi reseptor estrogen (ER) yang tidak seragam pada glioma.³⁴ Ekspresi ER- β dan pemberian agonis ER- β memberikan efek protektif dengan mereduksi formasi koloni dan kematian sel glioblastoma dengan menghambat jalur intraseluler PI3K/Akt/mTOR, serta bersifat sinergistik dengan TMZ secara *in vitro*.^{35,36}

Gejala klinis

Gejala awal pada glioma dapat muncul saat kunjungan pertama (84%). Gejala awal tumor otak

antara lain konvulsi (33%), nyeri kepala (19%), gangguan sensoris (10%), gangguan kognitif (10%), ataksia (6%), gangguan visual (6%), mual/muntah (5%). Gejala klinis awal tersebut sekitar 20-28% dapat pula muncul beberapa waktu kemudian pada saat pelacakan diagnosis. Gejala lain yang dapat berkembang meliputi *fatigue* (15%), paresis (6%), dan penurunan nafsu makan (4%).³⁸ Gejala awal sampai dengan penegakan diagnosis memerlukan median waktu 39 hari (rentang interkuartil 126 hari). Pada LGG interval muncul gejala hingga diagnosis dapat mencapai rerata 232 hari (tumor *grade* I), 138 hari (tumor *grade* II), 26 hari (tumor *grade* III dan IV).³⁸ Kejang lebih banyak terjadi pada LGG sebagai manifestasi awal, khususnya oligodendroglioma. Kejang pada oligodendroglioma dikaitkan dengan lokasi tumor superfisial yang sering berada pada lobus frontal, parietal, atau temporal, serta secara umum pasien glioma dengan kejang memiliki median OS yang lebih panjang 6,5 kali. Hal tersebut berhubungan dengan waktu deteksi dini dan intervensi yang lebih cepat.^{12,37,38,40}

Tabel 3. Faktor-faktor prognostik glioma

Tipe glioma	Faktor prognostik positif	Faktor prognostik negatif
Glioma derajat rendah	• Manifestasi klinis kejang • Reseksi maksimal • Kemo- & Radioterapi • Tipe oligodendroglioma • IDH-<i>mutant</i> • Kodelesi 1p/19q • Mutasi TERT • Mutasi MYB • Defisiensi MMR • Aktivasi MAPK	• Usia >40 th • KPS <70 • Gejala klinis berat • Diameter >6 cm • Melintasi <i>midline</i> • Reseksi subtotal • Residu tumor >1 cm • Tipe astrositik • Mutasi CDKN2A/B
Glioma derajat tinggi	• Usia <40 th • KPS >70 • Reseksi maksimal • Radio- & Kemoterapi • IDH-<i>mutant</i> • Metilasi MGMT • Kodelesi 1p/19q • Delesi ATRX • Delesi MMR	• Usia >65 th • KPS <70 • Diameter >6 cm • Melintasi <i>midline</i> • Reseksi subtotal • Residu tumor >1 cm • Tumor bersinggungan zona subventrikel • Lokasi tumor profunder • Tipe astrositik • IDH-<i>wildtype</i> • Ki-67 tinggi • Mutasi TERT

Keterangan: IDH: *isocytrate dehydrogenase*, TERT: *telomerase reverse transcriptase*, MYB: *myeloblastosis*, MMR: *mismatch repair*, MAPK: *mitogen-activated protein kinase*, KPS: *Karnofsky performance scale*, CDKN2A/B: *cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B*, MGMT: *O-6-methylguanine-DNA methyltransferase*, ATRX: *alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked*, Ki-67: *biomarker imunohistokimia Ki-67*.

Lokasi tumor

Pada LGG lokasi tumor umumnya superfisial (77,5%). PFS tumor berlokasi superfisial dan profunda adalah 92:50 bulan.⁴¹ Tumor yang profunder mencakup regio ganglia basalis, kapsula interna, dan korpus kallosum. Lokasi profunda dan multilobar dapat

memengaruhi keberhasilan tindakan operasi.^{22,23,41} Pada glioblastoma terdapat 50–60% pertumbuhan yang menyinggung *subventricular zone* (SVZ), ditandai dengan penyangatan kontras *magnetic resonance imaging* (MRI) otak. Glioblastoma yang berkontak dengan area SVZ memiliki kesintasan <12

bulan lebih tinggi, terutama memiliki status IDH-*wildtype*.⁴²⁻⁴⁴ Pada LGG yang melibatkan area SVZ tidak menunjukkan prognosis yang lebih buruk.⁴⁵ SVZ terletak pada jarak 3–5 mm lateral dari ventrikel lateral, yang mengandung populasi sel progenitor glial.⁴⁶ Glioma di batang otak dominan pada pontin (60%). Angka OS glioma batang otak adalah 24,1 bulan dan OS 5 tahun 11,8%. Sebagian besar, glioma batang otak memiliki *grade* III dan IV, serta sebagian kecil *grade* II.⁴⁷ LGG di insula adalah sekitar 25%, sedangkan untuk HGG sebesar 10%.⁴⁸ Glioma yang berlokasi di insula dengan insidensi sebanyak 40% merupakan tumor derajat tinggi pada usia yang lebih tua, predominan laki-laki, memiliki gejala klinis memiliki onset yang lebih singkat, serta sering menimbulkan ekstensi luas tumor yang memicu defisit neurologis dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK).⁴⁹

Ukuran tumor

Ukuran tumor merupakan variabel yang berhubungan dengan lokasi dan jenis tumor. Ukuran tumor ≥ 6 cm merupakan suatu faktor prognostik negatif.⁵⁰ Pada LGG, kelompok tumor *grade* 2, volume tumor yang besar, mudah merusak area fungsional penting selama reseksi bedah dan menyebabkan disfungsi neurologis baru, sehingga mengurangi capaian reseksi radikal, sehingga mempengaruhi prognosis pasien.⁵⁰ Pada HGG, ukuran tumor dipengaruhi oleh lokasi, usia, luas reseksi, status mutasi IDH1, dan metilasi promotor MGMT.⁵¹ Selain itu, volume residu tumor >30 cm³ memiliki risiko pertumbuhan kembali yang lebih cepat (*odds ratio* (OR): 4,22 dengan $p=0,02$).^{52,53}

Karnofsky performance scale (KPS)

Penelitian *Glioma Outcome Project* menunjukkan bahwa pada glioma derajat III dan IV variabel reseksi (dan bukan biopsi), usia <60 tahun, dan KPS >70 secara signifikan berkorelasi dengan luaran glioma.⁵⁴ Nilai KPS >70 pada LGG dan HGG memiliki kesintasan yang lebih baik.⁵⁵ Perubahan KPS pada dasarnya berhubungan dengan komorbiditas atau evolusi tumor yang ditandai dengan infiltrasi ke jaringan otak yang dapat merusak fungsional.⁵⁶ Penurunan kesadaran meningkatkan risiko skor KPS <70 sebesar 5,2 kali pada saat admisi. KPS secara klinis dapat berhubungan dengan luaran pasien glioma karena terkait dengan defisit neurologis yang dialami pasien.⁵⁷

Ekstensi pembedahan

Sekitar 83% pasien glioma mendapatkan terapi pembedahan, dengan reseksi subtotal sebanyak 24% dan *gross total resection* (GTR) sebanyak 73,5%. Perbandingan rekurensi tumor pada LGG yang

menjalani GTR dibandingkan dengan *subtotal resection* (STR) adalah $\sim 14\%$ dan $\sim 54\%$.⁵⁸ Residu tumor ≤ 1 cm, 1–2 cm, dan >2 cm pada kelompok LGG usia <40 tahun pascareseksi, menunjukkan bahwa residu tumor 1 cm memiliki tingkat kekambuhan paling rendah (26%) dalam waktu 5 tahun.⁵⁹ Reseksi tumor maksimal tidak selalu mudah dicapai karena sebagian tumor dapat melibatkan area-area bermakna secara klinis sehingga reseksi yang melibatkan area tersebut perlu dihindari. Penggunaan *diffusion tensor imaging* (DTI) dapat membantu dalam menilai seberapa jauh reseksi dapat dilakukan.⁶⁰

Radioterapi dan kemoterapi

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa radioterapi pascaoperasi dapat secara signifikan memperpanjang PFS. Untuk pasien berisiko tinggi, penerapan kombinasi radioterapi dan kemoterapi dapat secara signifikan meningkatkan PFS dan OS dibandingkan dengan hanya menggunakan radioterapi.⁴¹ Radioterapi pada praktiknya akan dipengaruhi beberapa faktor seperti definisi volume target dalam perencanaan MRI, ukuran margin di sekitar volume target, dosis yang ditentukan (standar atau hipofraksi), dan pertimbangan usia lanjut.⁶¹ Kemoterapi menggunakan TMZ masih menjadi standar. Pasien yang tidak mendapatkan kemoterapi setelah operasi dan mendapatkan <4 kali TMZ pascaoperasi memiliki prognosis yang lebih buruk. Reseksi bedah dikombinasikan dengan radioterapi dan penggunaan TMZ siklus yang lebih banyak memperpanjang kelangsungan hidup pasien. Penggunaan terapi adjuvan pascaoperasi terbukti berhubungan langsung dengan prognosis pasien. Pemberian TMZ dan radioterapi sangat berpengaruh pada tingkat kelangsungan hidup ($>20\%$ dan $>15\%$).⁵⁵

Indeks Ki-67

Indeks Ki-67 atau MIB-1 merupakan penanda atau *biomarker* proliferasi sel yang telah digunakan dalam penentuan *grading* glioma. Semakin tinggi nilai indeks Ki-67, maka semakin pendek PFS dan OS pada kelompok glioblastoma.⁶³ Nilai indeks Ki-67 glioma secara umum yang dilaporkan WHO, yaitu $<4\%$ pada astrositoma difus, 5–10% untuk astrositoma anaplastik, dan rata-rata untuk kasus glioblastoma dilaporkan antara 15–20%. Meski demikian, derajat histologis glioma menunjukkan variasi dan tumpang tindih pada indeks Ki-67. *Biomarker* Ki-67 tersebut mencerminkan proliferasi dan mengindikasikan adanya kemampuan sel terus berkembang biak setelah tumor dilakukan reseksi.^{16,62} Ki-67 dapat bersama-sama secara klinis digunakan dengan parameter lain untuk menilai prognosis pasien dengan glioma.^{16,64}

Mutasi *isocitrate dehydrogenase* (IDH)

Secara teoretis, mutasi IDH1/2 pada awal terjadinya glioma akan dapat mendorong terjadinya mutasi-mutasi berikutnya yang mendasari progresi glioma.^{16,65} Mutasi IDH1 dan IDH2 lebih sering terjadi pada glioma derajat 2 dan 3 (65%). Pada derajat 1, belum ada laporan dijumpai adanya mutasi IDH. Glioblastoma IDH-*mutant* menyumbang sekitar 10% dari semua glioblastoma karena sebagian besar memiliki profil IDH-*wildtype*. Status IDH-*mutant* pada glioma menunjukkan perbedaan PFS median dibandingkan pada IDH-*wildtype* yakni 16,9 dibandingkan 7,6 bulan dengan OS median 66,8 bulan dibandingkan 11,7 bulan.⁶⁶⁻⁶⁹ IDH1 diketahui merupakan enzim yang terlibat untuk mengkatalisis dekarboksilasi isositrat untuk menghasilkan alfa-ketogutarat (alfa-KG) dan NADPH.^{70,71} Dengan menurunnya alfa-KG maka terjadi peningkatan produksi D-2-hidroksigutarat (D2HG). Dalam sel glioma akan terakumulasi D2HG dalam jumlah >100 kali lipat dibandingkan pada jaringan normal. D2HG memiliki struktur yang mirip dengan alfa-KG dan secara kompetitif menginhibisi aktivitas berbagai macam enzim dioksigenase.^{71,72} D2HG dapat menghambat hidrosilase *hypoxia-inducible factor* (HIF), mencegah degradasi HIF1-alfa dan meningkatkan transkripsi yang bergantung HIF-alfa, kemudian menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) mendorong terjadinya angiogenesis untuk menunjang pertumbuhan tumor. Namun, di saat yang bersamaan, dengan adanya mutasi IDH, sel tumor menjadi lebih labil dan sensitif terhadap radioterapi dan kemoterapi.^{16,70,71,73}

Kodelesi 1p/19q

Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa adanya kodelesi 1p19q tidak hanya menjadi indikator prognostik yang positif tetapi juga prediktor kuat kemosisitivitas. Kodelesi 1p dan 19q terjadi sebanyak 46%, dengan adanya kodelesi tersebut, pasien glioma memiliki *survival median* yang lebih panjang (7 dibandingkan 2,8 tahun; $p < 0,001$) dibandingkan pasien tanpa kodelesi 1p dan 19q. Selain itu, kelompok dengan delesi 1p dan 19q menunjukkan PFS yang lebih panjang.¹⁶ *Survival* lebih baik sebanyak 2 kali lipat ditemukan pada penelitian yang dilakukan *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9402 dengan melibatkan kasus-kasus oligodendroglioma anaplastik dan oligoastrocitoma anaplastik campuran dengan adanya kodelesi 1p/19q (median OS 14,7 dibandingkan 7,3 tahun, $p = 0,03$; median PFS 8,4 dibandingkan 2,9 tahun, $p = 0,001$) serta pemberian kemoterapi procarbazine, lomustin, dan vincristine (PCV) pada radioterapi dibandingkan dengan radioterapi saja. Pada

pasien yang hanya mendapat radioterapi, adanya kodelesi 1p/19q juga berhubungan dengan OS yang lebih panjang (7,3 dibandingkan 2,7 tahun, $p = 0,001$).^{16,24}

Kromosom 7 *gain* dan kromosom 10 *loss*

Konstelasi yang paling sering adalah *gain* kromosom 7 lengkap dan *loss* kromosom 10 lengkap (79%), diikuti oleh 7+/10q- (5%), oleh 7p+/10- (5%), dan oleh 7q+/10- (4%). Profil 7+/10- adalah faktor prognostik negatif pada glioma. Khususnya, dalam GBM IDH-*wildtype*, 7+/10- mewakili perubahan molekuler yang khas.⁷⁴ Tumor astrositik yang secara morfologis tidak memenuhi kriteria untuk GBM (derajat lebih rendah) tetapi membawa 7+/10- menunjukkan perjalanan klinis yang serupa dengan GBM. Oleh karena itu, 7+/10- adalah salah satu dari tiga parameter genetik untuk meng-*upgrade* astrositoma (*grade* 2 atau 3) IDH-*wildtype* menjadi glioblastoma IDH-*wildtype*. Tiga kombinasi, 7+/10-, 7q+/10-, dan 7+/10q-, dikaitkan dengan prognosis yang buruk, mirip dengan pasien GBM. Akibatnya, semua pasien dengan 7+/10-, 7+/10q-, dan 7q+/10- harus diklasifikasikan memiliki tanda khas prognostik 7+/10-.⁷⁴ Pada kondisi *loss* kromosom 10 seluruhnya atau sebagian, pasien memiliki kelangsungan hidup yang jauh lebih pendek. Selain itu, *gain* seluruh kromosom 7 dikaitkan dengan risiko kekambuhan tumor 4,7 kali lipat lebih besar.⁷⁴

Mutasi *telomerase reverse transcriptase* (TERT)

TERT mengkodekan subunit katalitik dari kompleks telomerase. Mutasi promotor TERT (pTERTmut) terdeteksi pada glioblastoma, serta beberapa tumor lainnya (misalnya, melanoma, liposarkoma *myxoid*, karsinoma urothelial, dll). Pada glioma, mutasi TERT glioblastoma IDH-*wildtype*, astrositoma IDH-*mutant* dan oligodendroglioma. Setelah mitosis dan berdiferensiasi, telomer mengalami erosi terus menerus, menghasilkan penuaan seluler. Namun, pada beberapa sel tumor, mutasi promotor TERT mengarah pada peningkatan regulasi aktivitas telomerase dan dapat hidup terus-menerus.^{16,69} Sekitar 70–90% glioblastoma primer mengandung mutasi promotor TERT. Mutasi promotor TERT juga dijumpai pada semua glioma yang memiliki profil *loss* kromosom 1p/19q dan mutasi IDH1/2 (98%).^{16,69} Peningkatan ekspresi TERT berhubungan dengan kesintasan (OS dan PFS) yang lebih pendek pada glioma, terutama dengan status IDH-*wildtype*. Sebaliknya, mutasi TERT pada status IDH-*mutant* tidak memiliki hubungan dengan OS yang lebih baik atau buruk. Menurut klasifikasi WHO 2021, glioma yang memiliki status IDH-*wildtype* dan

mutasi TERT secara otomatis digolongkan ke dalam entitas glioblastoma, glioma yang paling ganas.^{16,74}

Alpha-thalassemia/mental retardation, x-linked (ATRX)

ATRX adalah komponen kunci dari kompleks multiprotein yang juga mengandung *death associated protein 6* (DAXX). ATRX mengatur remodeling kromatin, perakitan nukleosom, pemeliharaan telomer, dan deposisi histon H3.3 di daerah genomik transkripsi diam. Hilangnya protein ATRX dan mutasi gen ATRX adalah ciri ketidakstabilan genom. ATRX sering bermutasi pada astrositoma, IDH-mutant (sekitar 60–70%). Tumor astrositik difus yang mengandung mutasi IDH dapat didiagnosis sebagai astrositoma IDH-mutant jika ada kehilangan ekspresi nuklear ATRX dan/atau imunopositif p53 difus tanpa memerlukan temuan 1p/19q. Perubahan ATRX tidak terkait dengan kelangsungan hidup di astrositoma IDH-mutant. Di sisi lain, pada glioblastoma IDH-wildtype, perubahan ATRX dikaitkan dengan luaran yang menguntungkan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai nilai prognostiknya.⁷⁴

Myeloblastosis (MYB)

Faktor transkripsi MYB adalah proto-onkogen. *Myb proto-oncogen like-1* (MYBL1) adalah anggota keluarga MYB. Perubahan MYB memengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel progenitor. Pada glioma, perubahan gen MYB terdeteksi lebih sering pada anak kecil dan biasanya mempengaruhi hemisfer serebral. WHO *Classification of Tumors of Central Nervous System, the 2021 fifth edition* (WHO CNS5) memperkenalkan jenis glioma baru yang disebut astrositoma difus, dengan perubahan MYB atau MYBL1 ke dalam keluarga glioma derajat rendah difus tipe pediatrik. Selain itu, mengklasifikasikan astrositoma difus, *altered MYB* atau MYBL1 sebagai WHO derajat 1. Pada pasien glioma dengan mutasi MYB dan MYBL1, perjalanan klinis umumnya lamban dan memiliki perjalanan penyakit yang panjang. Kelangsungan hidup yang baik secara keseluruhan dengan OS pada 10 tahun adalah 90%, dan PFS pada 10 tahun adalah 95%.⁷⁴

Jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK)

Jalur MAPK terdiri atas beberapa komponen pesinyalan utama dan peristiwa fosforilasi yang berperan dalam tumorigenesis. Kinase teraktivasi ini mengirimkan sinyal ekstraseluler yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, proliferasi, apoptosis, dan fungsi migrasi. Perubahan gen jalur MAPK paling sering memengaruhi NF1, diikuti oleh BRAF dan FGFR1. Perubahan yang memengaruhi gen pengkode

anggota jalur MAPK sebelumnya telah ditemukan terjadi pada hingga 100% WHO *grade 1* astrositoma pilositik. Tumor yang memiliki mutasi pada FGFR dan/atau BRAF dan secara morfologis menyerupai glioma difus, menurut klasifikasi WHO yang baru, memenuhi syarat sebagai LGG difus, MAPK-altered. Secara umum, pasien dengan aktivasi jalur MAPK tanpa adanya H3K27M memiliki prognosis yang lebih baik (91% kelangsungan hidup 5 tahun), sedangkan pasien dengan H3K27M memiliki prognosis yang lebih buruk di semua tingkat histologis.⁷⁴

Status metilasi MGMT

Metilasi promotor O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup 2 tahun pada pasien glioblastoma yang diobati dengan TMZ dari 14 menjadi 46%. Pedoman saat ini mendukung penggunaan metilasi MGMT sebagai *biomarker* prediktif pada pasien yang berusia lebih dari 70 tahun dengan glioma grade IV-IDH-wildtype.⁷⁵ Metilasi gen MGMT meningkatkan sensitivitas glioma terhadap TMZ dan memiliki *survival median* pada 22 bulan dibandingkan 15 bulan pada pasien tanpa metilasi MGMT. Kombinasi mutasi IDH dan metilasi MGMT dapat meningkatkan *survival* pasien.¹² MGMT bekerja menghilangkan gugus metil pada guanisin, membangun kembali urutan yang benar. Peristiwa ini dikaitkan dengan resistensi TMZ, pertumbuhan tumor, dan prognosis yang buruk. Ketika promotor MGMT dimetilasi, tidak adanya transkripsi dan sintesis MGMT menghasilkan sensitivitas tumor TMZ, dengan akumulasi ketidakcocokan DNA dan, pada gilirannya, kematian sel.⁷⁶

Delesi Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2 (CDKN2A/B)

CDKN2A dan CDKN2B dapat disebut CDKN2A/B yang mengalami delesi homozigot memiliki nilai prognostik. Dalam klasifikasi WHO 2021, mutasi IDH yang disertai dengan adanya mutasi CDKN2A/B mengkategorikan astrositoma IDH-mutant menjadi *grade 4*. Dengan demikian secara prognosis membuat astrositoma IDH-mutant memiliki OS median (52 dibandingkan 165 bulan) yang lebih pendek dibandingkan dengan IDH-mutant yang tidak memiliki mutasi CDKN2A/B.⁷⁷ CDKN2A terletak di kromosom 9p21.3 dan mengkode protein yang mengatur aktivitas p53 dan pRB (oleh gen TP53 dan RB1). *Alternate reading frame* (ARF) pada manusia memacu penghentian siklus sel termediasi p53 atau apoptosis dengan cara menginaktivasi *mouse double minute 2* (MDM2), sebuah ligase protein ubiquitin E3 yang mentarget p53 untuk destabilisasi, dimana

INK4a mempromosikan *checkpoint* siklus sel termediasi pRB dengan menghambat *cyclin D dependent kinase 4* (CDK4) yang memfosforilasi dan menginaktivasi pRB. CDKN2B di lokus yang sama mengkode INK4B untuk menginaktivasi CDK4/CDK6. Selanjutnya terbentuk *loop* oleh p53 dan pRB dimana CDKN1 mengembalikan pRB menjadi hipofosforilasi sehingga tercapai inhibisi pertumbuhan. Pada kondisi mutasi IDH1, menjadi semakin rentan dengan adanya mutasi p53 dan mutasi CDKN2A/B mengalami progresivitas ke arah yang lebih agresif.⁷⁷

Mismatch Repair (MMR)

Mismatch repair/perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR) adalah sistem untuk mengidentifikasi dan memperbaiki nukleotida yang tidak cocok (salah penyisipan, penghapusan, dan kesalahan penggabungan) untuk menjamin stabilitas dan integritas genomik. Protein utama kompleks MMR ini biasanya diidentifikasi melalui analisis imunohistokimia dalam aplikasi klinis.⁷⁸ Protein MMR yang tidak diekspresikan, disfungsi, atau tidak aktif dapat menginduksi profil hipermutasi dalam sel kanker yang menunjukkan mutasi somatik 10 hingga 100 kali lebih banyak daripada kanker yang mahir MMR; keadaan hipermutasi ini dapat menyebabkan pembentukan neoantigen yang dapat mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan aktivitas antitumor. Hilangnya imunohistokimia dari setidaknya satu ekspresi protein MMR dikaitkan dengan profil hipermutasi pada pasien glioma. Pemberian nivolumab dan pembrolizumab (anti-PD-1), diuji pada beberapa jenis tumor dengan defisiensi MMR (MMRd), menunjukkan aktivitas antitumor yang mengesankan.⁷⁸ Pasien HGG menunjukkan 12% pasien terdapat hilangnya ekspresi “sebagian” atau “total” dari satu atau lebih dari kompleks protein MMR (MSH2, MSH6, MLH1, dan PMS2). Hilangnya protein MMR pada glioma *grade* III lebih tinggi dibandingkan pada glioma *grade* IV. Pada pasien dengan hilangnya ekspresi protein MMR berkorelasi dengan kemoterapi dan radioterapi serta kekambuhan penyakit. Glioma *grade* III sebagian besar (72%) memiliki mutasi IDH dibandingkan glioblastoma yang hanya 8%.⁷⁸

MicroRNA

MicroRNA (miRNA) merupakan RNA pendek nonkoding dengan panjang nukleotida 20-22. Secara umum, miRNA berguna berperan dalam kontrol ekspresi gen koding protein. Beberapa dekade terakhir banyak diteliti miRNA sebagai *biomarker* yang menunjang suatu diagnosis, derajat keparahan, dan prognosis suatu penyakit. Peran miRNA adalah sebagai supresor pertumbuhan tumor dan dapat pula sebagai

onkogen. Bukti menunjukkan bahwa miRNA meregulasi pertumbuhan sel, proliferasi, invasi tumor, metastasis, apoptosis, angiogenesis, dan respons imun.⁷⁹ Beragam miRNA yang dapat mengalami *over* dalam ekspresi atau supresi pada glioma. Terdapat bukti bahwa miRNA-21 dan miRNA-221/222 berkorelasi dengan derajat glioma. Ekspresi miRNA-21 adalah salah satu yang banyak diteliti mengalami overekspresi pada jaringan glioma (5-15 kali). Ekspresi miRNA-21 dapat mensupresi gen supresor tumor seperti HNRPK, TA63, JMY, RECK, TOPORS, TP53BP2, DAXX, TGFB2/3, PDCD4, dan TIMP3 yang meningkatkan proliferasi, invasi, dan penurunan apoptosis sel tumor pada LGG ataupun HGG.^{79,80} Pada HGG (*grade* III dan IV), peningkatan ekspresi miRNA-21, -23a, -221/222 didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan LGG. Pada percobaan *in vitro* miRNA-21 dan miRNA-23a yang memiliki ekspresi lebih rendah memiliki kemampuan koloni tumor lebih rendah.⁷⁹ Pada percobaan *in vitro* overekspresi miRNA-9 menunjukkan peningkatan resistensi terhadap temozolomide (TMZ) oleh karena adanya ekspresi komponen kompleks SHH.⁸¹ Peningkatan miRNA-9 diketahui meningkat pada glioma *grade* I-III dan berhubungan dengan migrasi dan proliferasi sel serta penurunan ekspresi NF1 dan CREB. Ekspresi miRNA-21, -132, -134, -155, -218, -409-5p, -128 meningkat 3-4 kali lipat pada oligodendroglioma.^{79,82} Pada kelompok LGG maupun HGG dapat ditemukan penurunan signifikan ekspresi miRNA-137 secara gradual seiring *grade* tumor yang lebih tinggi. Terdapat bukti pada HGG bahwa terdapat penurunan onkosupresor miRNA: miRNA-7, -31, -137, -153, -181, -128, -124.⁷⁹ Selain itu, terjadi penurunan miRNA-153-3p pada LGG maupun HGG dibandingkan dengan kontrol.⁷⁹ Pada HGG, miRNA-23a mengalami peningkatan yang meregulasi ekspresi MMP-14 yang mendorong suatu invasi sel glioma.⁷⁹

KESIMPULAN

Identifikasi faktor-faktor prognostik glioma penting untuk membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai. Usia, jenis kelamin, gejala klinis, lokasi tumor, ukuran tumor, nilai KPS, ekstensi pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, indeks Ki-67, mutasi IDH, kodelesi 1p/19q, kromosom 7 *gain* dan kromosom 10 *loss*, protein ATRX, perubahan MYB, perubahan jalur MAPK, status metilasi MGMT, delesi CDKN2A/B, protein MMR, dan ekspresi miRNA merupakan faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019 Oct;21(Supplement_5):v1–100.
- Mesfin FB, Al-Dhahir MA. *Cancer, Brain Gliomas*. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019.
- Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022 Mar 14;32(4).
- Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, *et al.* Glioma. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):15017.
- Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, *et al.* Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975–2018. *Frontiers in Oncology*. 2021 Nov 1;11:748061.
- Löfgren D, Antonis Valachis, Magnus Olivecrona. Risk for morbidity and mortality after neurosurgery in older patients with high grade gliomas – a retrospective population based study. *BMC Geriatrics*. 2022 Oct 17;22(1).
- Chang K, Zhang B, Guo X, Zong M, Rahman R, Sanchez D, *et al.* Multimodal imaging patterns predict survival in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *Neuro-Oncology*. 2016 May 4;18(12):1680–7.
- Teng C, Zhu Y, Li Y, Dai L, Pan Z, Siyi Wanggou, *et al.* Recurrence- and Malignant Progression-Associated Biomarkers in Low-Grade Gliomas and Their Roles in Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 May 23;13(2022 May 23):13:899710).
- Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. 2018 Jan 1;1–11.
- Aiman W, Rayi A. *Low Grade Gliomas*. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Seminars in Oncology Nursing*. 2018 Dec;34(5):420–9.
- Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Jan;10(1):863–74.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, *et al.* Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *European Journal of Neurology*. 2010 Aug 16;17(9):1124–33.
- Brown TJ, Bota DA, van Den Bent MJ, Brown PD, Maher E, Aregawi D, *et al.* Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology Practice*. 2018 Aug 18;6(4):249–58.
- Lee S. Survival statistics for brain and spinal cord tumours. Canadian Cancer Society. 2019. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/brain-and-spinal-cord/prognosis-and-survival/survival-statistics>
- Malueka RG, Dwianingsih EK, Hartanto RA. *Glioma: pathofisiologi, diagnosis, dan tata laksana*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2022.
- Noiphithak R, Veerasarn K. Clinical predictors for survival and treatment outcome of high-grade glioma in Prasat Neurological Institute. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(1):28–33.
- Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, Giannini C, Flynn PJ, LaPlant BR, *et al.* The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology*. 2007 Jan 1;9(1):29–38.
- Méndez-Aguilar P, Vera-Ponce VJ. Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in a hospital in Lima, Peru. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 Jul 9;20(3):460–71.
- Jia Z, Li X, Yan Y, Shen X, Wang J, Yang H, Liu S, Han C, Hu Y. Exploring the relationship between age and prognosis in glioma: rethinking current age stratification. *BMC neurology*. 2022 Sep 15;22(1):350.
- Liang J, Lv X, Lu C, Ye X, Chen X, Fu J, *et al.* Prognostic factors of patients with Gliomas – an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer*. 2020 Jan 15;20(1).
- Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, *et al.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Apr 15;20(8):2076–84.
- Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, *et al.* New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro-Oncology*. 2013 Sep 18;15(11):1568–79.
- Chen W-J, He D-S, Tang R-X, Ren F-H, Chen G. Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015 Feb 25;16(2):411–20.
- Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival?. *World neurosurgery*. 2010 Feb 1;73(2):128–34.
- Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham L-DD, Dorfman MV, Piscatelli N, *et al.* Age-Dependent Prognostic Effects of Genetic Alterations in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2004 Jan 1;10(1):228–33.
- Krigers A, Demetz M, Thomé C, Freyschlag CF. Age is associated with unfavorable neuropathological and radiological features and poor outcome in patients with WHO grade 2 and 3 gliomas. *Scientific Reports*. 2021 Aug 30;11(1):17380.
- Tewari S, Tom MC, Deborah Y.J. Park, Wei W, Chao ST, Yu J, *et al.* Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2022 Oct 1;114(2):283–92.
- Diaz Rosario M, Kaur H, Tasci E, Shankavaram U, Sproull M, Zhuge Y, *et al.* The Next Frontier in Health Disparities—A Closer Look at Exploring Sex Differences in Glioma Data and Omics Analysis, from Bench to Bedside and Back. *Biomolecules*. 2022 Sep 1;12(9):1203.
- Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012 Sep;114(7):840–5.
- Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, *et al.* Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. *Tumor Biology*. 2014 Oct 15;36(2):967–72.
- Rodríguez-Lozano DC, Velázquez-Vázquez DE, Del Moral-Morales A, Camacho-Arroyo I. Dihydrotestosterone Induces Proliferation, Migration, and Invasion of Human Glioblastoma Cell Lines. *OncoTargets and Therapy*. 2020 Sep;Volume 13:8813–23.
- Chen TC, Chuang JY, Ko CY, Kao TJ, Yang PY, Yu CH, *et al.* AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis. *Redox biology*. 2020 Feb 1;30:101413.
- Norris JN, Waack AL, Becker KN, Keener M, Hoyt A, Reinard K. Glioblastoma in pregnant patient with pathologic and exogenous sex hormone exposure and family history of high-grade glioma: A case report and review of the literature. *Surgical Neurology International*. 2023 May 12;14:169.

35. Daswani B, Khan Y. Insights into the role of estrogens and androgens in glial tumorigenesis. *Journal of Carcinogenesis*. 2021 Aug 13;20:10.
36. Liu X, Wang L, Chen J, Ling Q, Wang H, Li S, et al. Estrogen receptor β agonist enhances temozolomide sensitivity of glioma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2015 Feb 1;11(2):1516–22.
37. Posti JP, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015 Feb 1;131(2):88–93.
38. Alther B, Mylius V, Weller M, Gantenbein A. From first symptoms to diagnosis: Initial clinical presentation of primary brain tumors. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2020 Jul 1;4(2):2514183X2096836.
39. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017 Aug 31;135(3):571–9.
40. Hartanto RA, Dwianingsih EK, Panggabean AS, Wicaksono AS, Dananjoyo K, Asmedi A, et al. Seizure in Indonesian Glioma Patients: Associated Risk Factors and Impact on Survival. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2021 Mar 1;22(3):691–7.
41. Wang L, Li X, Chen T, Zhang C, Shi J, Feng H, et al. Risk factors for early progression of diffuse low-grade glioma in adults. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2022 Oct 1;8(1).
42. Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, Barani IJ, Cha S. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro-Oncology*. 2012 Oct 24;15(1):91–6.
43. Adeberg S, König L, Tilman Bostel, Semi Harrabi, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma Recurrence Patterns After Radiation Therapy With Regard to the Subventricular Zone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014 Nov 15;90(4):886–93.
44. Jungk C, Mock A, Exner J, Christoph Geisenberger, Warta R, Capper D, et al. Spatial transcriptome analysis reveals Notch pathway-associated prognostic markers in IDH1 wild-type glioblastoma involving the subventricular zone. 2016 Oct 26;14(1).
45. Chiang GC, Pisapia DJ, Liechty B, Magge R, Ramakrishna R, Knisely J, et al. The Prognostic Value of MRI Subventricular Zone Involvement and Tumor Genetics in Lower Grade Gliomas. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*. 2020 Nov 1;30(6):901–9.
46. Zhao K, Liu R, Li Z, Liu M, Zhao Y, Xue Z, et al. The imaging features and prognosis of gliomas involving the subventricular zone: An MRI study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022 Nov 1;222:107465.
47. Leibetseder A, Leitner J, Mair MJ, Meckel S, Hainfellner JA, Aichholzer M, et al. Prognostic factors in adult brainstem glioma: a tertiary care center analysis and review of the literature. *Journal of Neurology*. 2021 Aug 3;269(3):1574–90.
48. Gauhar F, Bakhshi SK, Shamim MS. Seizure control after surgical resection of insular glioma. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021 Aug 1;71(8):2103–4.
49. Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgery*. 2010 Jan;112(1):1–9.
50. Gao Q, Zhou H, Wang G, Ma Z, Li J, Wang H, et al. A Model for Predicting Clinical Prognosis in Patients with WHO Grade 2 Glioma. *Journal of Oncology*. 2022 Nov 26;2022(1):2795939.
51. Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, Jakola AS, Sagberg LM, Berntsen EM, et al. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochirurgica*. 2021 Mar 20;163(7):1895–905.
52. Yong RL, Wu T, Mihatov N, Shen MJ, Brown MA, Zaghloul KA, et al. Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent glioblastoma. *Journal of Neurosurgery*. 2014 Oct;121(4):802–9.
53. Sudibio Sudibio, Anton J, Handoko Handoko, Bunga T, Kodrat H, Endang Nuryadi, et al. Outcome Analysis and Prognostic Factors in Patients of Glioblastoma Multiforme: An Indonesian Single Institution Experience. 2021 Nov 9;9(B):1410–6.
54. Noiphithak R, Veerasarn K. Clinical predictors for survival and treatment outcome of high-grade glioma in Prasat Neurological Institute. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(1):28–33.
55. Wang H, Liu DY, Yang J. Prognostic risk model construction and molecular marker identification in glioblastoma multiforme based on mRNA/microRNA/long non-coding RNA analysis using random survival forest method. *Neoplasma*. 2019 May 1;66(3).
56. Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:574679.
57. Laila MN, Andriani R, Sofyan HR, Aninditha T. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI STATUS PERFORMA PASIEN TUMOR INTRAKRANIAL DI RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. 2019 Dec 2;37(1).
58. Kılıç T, Özduman K, Elmacı İ, Sav A, Necmettin Pamir M. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2002 Sep;9(5):549–52.
59. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective Randomized Trial of Low-Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma: Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 May 1;20(9):2267–76.
60. Castellano A, Bello L, Michelozzi C, Gallucci M, Fava E, Iadanza A, et al. Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery. *Neuro-Oncology*. 2011 Oct 20;14(2):192–202.
61. Balloni H. Role of Radiotherapy in High Grade Glioma. Primary Intracranial Tumors 2019 Mar 13. IntechOpen.
62. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, Dahlrot RH, Hjelmborg J v. B, Hansen S, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagnostic Pathology*. 2018 Jun 9;13(1).
63. Walid M. Prognostic Factors for Long-Term Survival after Glioblastoma. *The Permanente Journal*. 2008 Sep 1;12(4).
64. Kanyilmaz G, Onder H, Aktan M, Koc M, Bora H, Eray K, et al. Prognostic Importance of Ki-67 Labeling Index in WHO Grade II Glial Tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2017 Oct 1;99(2):E116.
65. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010 May 31;102(13):932–41.
66. Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, Zakaria R, Baborie A, Crooks D, et al. The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochirurgica*. 2016 Oct 1;158(10):1943–53.
67. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers*. 2022 May

- 13;14(10):2412.
68. Senhaji N, Squalli Houssaini A, Lamrabet S, Louati S, Bennis S. Molecular and Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jul 5;23(13):7474.
69. Chen D, Chen Z, Xu S, Li H. Classification of Benign and Malignant Features of Glioma and Prediction of Early Metastasis and Recurrence Based on Enhanced MRI Imaging. *Scientific Programming*. 2022;2022(1):1955512.
70. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013 Mar 27;13(5).
71. Han S, Liu Y, Cai SJ, Qian M, Ding J, Larion M, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British Journal of Cancer*. 2020 May 1;122(11):1580–9.
72. Ichimura K. Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathology*. 2012 Mar 8;29(3):131–9.
73. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016 Jan 1;18(1):16–26.
74. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 26;22(19):10373.
75. Fuster-Garcia E, Lorente Estellés D, Álvarez-Torres M del M, Juan-Albarracín J, Chelebian E, Rovira A, et al. MGMT methylation may benefit overall survival in patients with moderately vascularized glioblastomas. *European Radiology*. 2021;31(3):1738–47.
76. Monica RD, Cuomo M, Buonaiuto M, Costabile D, Franca RA, De Caro MDB, et al. MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 1;23(13):7148.
77. Huang LE. Impact of CDKN2A/B Homozygous Deletion on the Prognosis and Biology of IDH-Mutant Glioma. *Biomedicines*. 2022 Jan 24;10(2):246.
78. Caccese M, Ius T, Simonelli M, Fassan M, Cesselli D, Dipasquale A, et al. Mismatch-Repair Protein Expression in High-Grade Gliomas: A Large Retrospective Multicenter Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 14;21(18):6716.
79. Sufianov A, Begliarzade S, Ilyasova T, Liang Y, Beylerli O. MicroRNAs as prognostic markers and therapeutic targets in gliomas. *Non-coding RNA Jiang Research*. 2022 Sep;7(3):171–7.
80. Jiang G, Mu J, Liu X, Peng X, Zhong F, Yuan W, et al. Prognostic value of miR-21 in gliomas: comprehensive study based on meta-analysis and TCGA dataset validation. *Scientific Reports*. 2020 Mar 6;10(1):4220.
81. Munoz JL, Rodriguez-Cruz V, Ramkissoon SH, Ligon KL, Greco SJ, Rameshwar P. Temozolomide resistance in glioblastoma occurs by miRNA-9-targeted PTCH1, independent of sonic hedgehog level. *Oncotarget*. 2015 Feb 6;6(2):1190–201.
82. Lages E, Guttin A, El Atifi M, Ramus C, Ipas H, Dupré I, et al. MicroRNA and target protein patterns reveal physiopathological features of glioma subtypes. *PloS one*. 2011 May 31;6(5):e20600.
83. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Aug;10(8):469–82.
84. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011 Mar 21;36(2):123–33.

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

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

Distya Nugrahening Pradhani*, Amelia Nur Vidyanti*

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

Abstract

Keywords:

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

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

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

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

Abstrak

Kata kunci:

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

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

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

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

Korespondensi:

distya.np@gmail.com

PENDAHULUAN

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

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

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

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

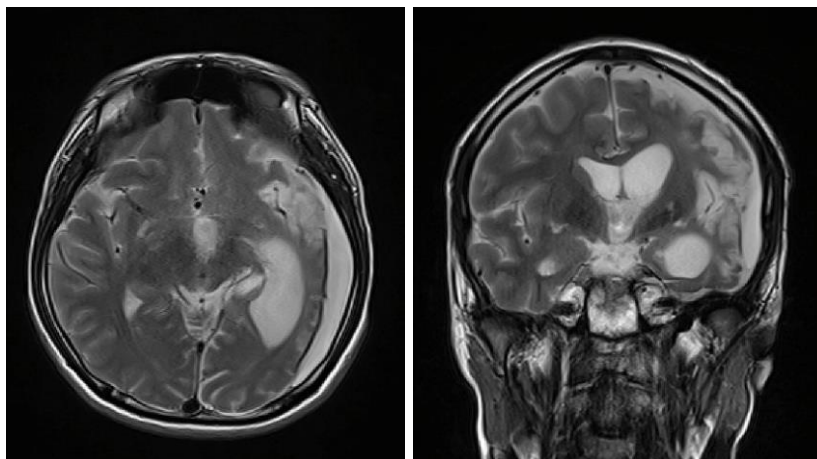
LAPORAN KASUS

Kasus

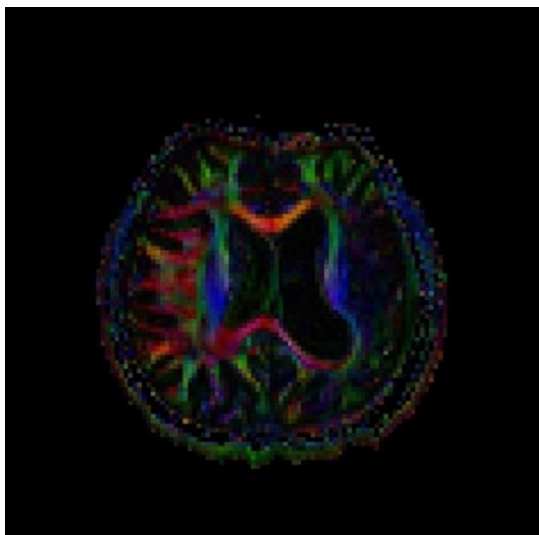
Pria berusia 19 tahun dirujuk ke klinik memori RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan utama sulit komunikasi setelah mengalami cedera kepala traumatik karena kecelakaan lalu lintas 6 bulan sebelumnya. Cedera kepala berupa perdarahan epidural yang sudah dioperasi oleh bedah saraf. Gejala sisa pascaoperasi berupa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

Investigasi

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



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



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

Diagnosis

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

Manajemen kasus

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

DISKUSI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

lanjut untuk mengkonfirmasi efektivitasnya dalam berbagai populasi pasien.

KESIMPULAN

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

DAFTAR PUSTAKA

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

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

Peran memantine dalam perbaikan afasia akibat stroke akut: sebuah case series

The role of memantine in the improvement of aphasia due to acute stroke: a case series

Mohamad Reza Hendratmoko*, Ken Wirastuti*

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

ABSTRACT

Keywords:
Aphasia, acute
stroke, memantine

Background: Aphasia significantly contributes to disability, depression, and reduced quality of life among post-stroke patients. The current management approaches have yet to yield satisfactory outcomes. There are no official guidelines that recommend pharmacological therapy and the appropriate time to administer it. Cognitive stimulants such as memantine have been studied to improve language function. Memantine has neuroprotective effects and increases neuroplasticity in cases of acute to chronic phase of stroke and has efficacy in improving post-stroke aphasia with minimal side effects compared to other drugs. The administration of memantine for aphasia due to acute stroke has not been widely studied.

Case Presentation: We present a case series on three patients diagnosed with acute stroke, both hemorrhagic and infarction, with aphasic manifestations. The three patients were given stroke standard therapy (antiplatelet for infarct stroke and anti-cerebral edema for hemorrhagic stroke) and memantine 5 mg/day for the first 3 months. Language function was measured using the test of Aphasia for Diagnosis Information Rehabilitation (TADIR) score and global cognitive function using the Indonesian version of the Montreal Cognitive Assessment Score (MoCA-Ina). The results of periodically TADIR score showed that all patients were improved. The MoCA-Ina score and independence test in the three patients at 3 months led to a diagnosis of vascular dementia. There were no side effects of memantine that appeared in the 3 months of observation.

Conclusion: Giving memantine in the acute stroke phase may improve language function in patients with aphasia due to stroke. Randomized controlled trials are needed to assess the efficacy and side effects of therapy.

ABSTRAK

Kata kunci:
Afasia, stroke
akut, memantine

Latar Belakang: Afasia merupakan kondisi yang berkontribusi besar dalam disabilitas, depresi dan penurunan kualitas hidup pada pasien pascastroke. Tatalaksana yang diberikan hingga saat ini masih belum memuaskan. Belum ada guideline resmi yang merekomendasikan terapi farmakologi dan waktu yang tepat untuk diberikan. Stimulansia kognitif seperti memantine diteliti dapat memperbaiki fungsi bahasa. Memantine memiliki efek neuroprotektif dan meningkatkan neuroplastisitas pada kasus stroke akut hingga kronik dan memiliki efikasi dalam perbaikan afasia pascastroke dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan obat lain. Pemberian memantine pada afasia akibat stroke akut masih belum banyak diteliti.

Laporan Kasus: Kami sajikan laporan kasus serial pada tiga pasien yang terdiagnosis stroke akut baik hemoragik maupun infark dengan manifestasi afasia. Ketiga pasien tersebut diberikan terapi standar stroke (antiplatelet untuk stroke infark dan anti edema otak untuk stroke hemoragik) dan memantine 5 mg/hari selama 3 bulan pertama. Fungsi bahasa diukur menggunakan skor Tes Afasia untuk Diagnosis Informasi Rehabilitasi (TADIR) dan fungsi kognitif global menggunakan skor Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina). Hasil skor TADIR yang diperiksa secara berkala menunjukkan ketiga pasien mengalami perbaikan. Skor MoCA-Ina dan tes kemandirian pada ketiga pasien di bulan ke-3 mengarahkan diagnosis demensia vaskular. Tidak ada efek samping memantine yang muncul pada bulan-3 observasi.

Kesimpulan: Pemberian memantine pada fase stroke akut dapat dipertimbangkan untuk memperbaiki fungsi bahasa pada pasien afasia akibat stroke. Perlu dilakukan penelitian uji randomized controlled trial untuk menilai efikasi dan efek samping terapi.

Correspondence:
mohreza9494@yahoo.com

PENDAHULUAN

Afasia merupakan gangguan bahasa dimana pasien menjadi tidak lancar dan atau tidak komprehensif dalam berkomunikasi. Pasien juga dapat mengeluh kesulitan dalam melakukan fungsi repetisi, menulis, membaca dan menyebutkan objek.¹ Afasia dapat ditemukan pada satu per tiga dari seluruh jumlah kasus stroke.² Afasia pascastroke dapat menyebabkan disabilitas jangka panjang dan menjadi prediktor negatif dalam rehabilitasi serta luaran klinis stroke secara global.³ Gangguan bahasa ini juga menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko depresi pascastroke dan sulitnya pasien untuk kembali bekerja.⁴ Pada *setting* stroke akut, afasia meningkatkan risiko kematian, lama rawat inap serta pengeluaran biaya rumah sakit.⁵ Afasia dapat meningkatkan 9,5% risiko terjadinya kematian di rumah sakit.⁶

Insidensi afasia pada penyintas stroke bervariasi mencapai 19–62% dengan studi epidemiologi terakhir menyatakan jumlahnya mencapai 30% dari penyintas stroke.⁷ Jumlah kasus ini terus meningkat dari 13,34% di tahun 2003 menjadi 21,94% di tahun 2014. Hal ini dikaitkan dengan perbaikan tatalaksana stroke yang menyebabkan jumlah penyintas stroke dengan sekuel afasia meningkat.⁶ Belum ada penelitian mengenai insidensi dan prevalensi kasus afasia pada stroke di Indonesia. Beberapa penelitian menyatakan kasus ini di beberapa rumah sakit di Indonesia mencapai 13–30%.^{8,9} Afasia juga menjadi peringkat ketiga dalam 10 prioritas utama pada penelitian stroke.¹⁰ Sebanyak 20–40% afasia pada kasus stroke adalah dengan tipe afasia global sedangkan tipe klasik seperti afasia Broca dan Wernicke menempati seperempat dari jumlah kasus stroke diikuti oleh tipe afasia yang lain.¹¹

Komunikasi merupakan hal penting dalam regenerasi dan reintegrasi pada pemulihan pascastroke.¹² Pasien dengan sekuel afasia lebih sulit dalam melakukan rehabilitasi motorik dibandingkan dengan yang tidak memiliki gangguan bahasa.¹³ Perbaikan pada afasia bergantung pada lokasi, ukuran lesi, severitas disabilitas dan usia dimana dapat terjadi mingguan hingga 6 bulan pascastroke. Kondisi ini sangat dipengaruhi oleh proses reperfusi yang terjadi beberapa jam pascastroke serta neuroplastisitas, angiogenesis dan sinaptogenesis yang terjadi setelahnya.¹⁴ Terapi yang tepat pada kasus afasia dapat memperbaiki kondisi gangguan bahasa. Terapi tersebut mencakup terapi farmakologi, terapi wicara, dan *non-invasive brain stimulation*.¹⁵ Pemberian terapi lebih awal menjadi prediktor untuk perbaikan kondisi afasia yang lebih baik.¹⁶

Penelitian menunjukkan beberapa terapi farmakologi memiliki efikasi dalam memperbaiki afasia pascastroke seperti piracetam, donepezil dan

memantine.¹⁵ Memantine memiliki aksi sebagai antagonis reseptor glutamat yaitu reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Overproduksi glutamat yang berkontribusi dalam neurotoksisitas seperti pada kasus demensia Alzheimer dapat dicegah dengan pemberian memantine.¹⁷ Neurotransmitter glutamat memiliki peran dalam mengatur fungsi bahasa di otak.¹⁸ Glutamat yang berlebihan dapat meningkatkan kadar ion kalsium dalam neuron dan menyebabkan kematian sel.¹⁹ Memantine juga dapat menormalisasi *event related brain potential* (ERP) pada afasia pascastroke.¹⁸ Peran memantine pada perbaikan fungsi kognitif sudah banyak diteliti dan menjadi salah satu terapi utama pada kasus demensia alzheimer dan demensia vaskular akibat stroke.¹

Pada kasus demensia vaskular, obat stimulasi kognitif seperti memantine diberikan setelah tiga bulan pasca-onset stroke.²⁰ Walau demikian, memantine memiliki peran dalam fase awal stroke. Pemberian memantine pada fase stroke akut dapat menghambat kematian neuron dan mengurangi ukuran lesi stroke.²¹ Obat ini dapat meningkatkan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), mengurangi astrogliosis dan memperbaiki vaskularisasi serta fungsi motor-sensor korteks otak.²² Memantine juga dapat menurunkan kadar homosistein pada kasus stroke akut. Terjadinya edema otak pada stroke akut dapat berkurang dan kadar mediator inflamasi yang meningkatkan permeabilitas sawar darah otak juga dapat dimodifikasi.^{21,23}

Terapi kondisi afasia pada stroke akut yang masih direkomendasikan adalah pemberian terapi wicara. Penelitian menunjukkan efikasinya ketika terapi wicara intensitas tinggi diberikan dalam 2 minggu pertama.²⁴ Walau demikian, hingga saat ini belum ada rekomendasi resmi mengenai tatalaksana farmakologi yang tepat dan kapan waktu terbaik pemberian terapi tersebut pada kasus afasia pascastroke. Memantine merupakan salah satu stimulasi kognitif dengan efikasi neuroplastisitas tinggi dan terbukti memiliki efek samping minimal. Berikut kami sajikan tiga buah laporan kasus serial mengenai pasien stroke baik hemoragik dan nonhemoragik dengan manifestasi afasia. Ketiga pasien ini mendapatkan tatalaksana farmakologi memantine selama perawatan fase akut yang diteruskan hingga 3 bulan perawatan. Laporan kasus serial ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi penggunaan memantine pada stroke akut dalam perbaikan afasia.

LAPORAN KASUS

Terdapat tiga kasus yang disajikan pada laporan kasus ini. Kasus pertama terdiagnosis stroke infark sedangkan kasus kedua dan ketiga adalah stroke

hemoragik. Semuanya memiliki gejala gangguan komunikasi onset akut. Semua pasien berusia lanjut usia dengan rentang usia 61–68 tahun. Pendidikan

terakhir ketiganya adalah SMA. Dua dari tiga kasus berjenis kelamin laki-laki. Ringkasan karakteristik klinis pasien dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik klinis pasien

Variabel	Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3
Jenis kelamin	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki
Usia	66 tahun	61 tahun	68 tahun
Pendidikan terakhir	SMA	SMA	SMA
Tipe stroke	Stroke infark	Stroke hemoragik	Stroke hemoragik
Lokasi lesi	Capsula interna bilateral	Lobus parietotemporal kiri	Lobus temporal kiri
Luas lesi	ASPECT score 8	9,72 cc	5,92 cc
Hemisfer dominan	Kiri	Kiri	Kiri
Komorbiditas	Hipertensi, dislipidemia	Hipertensi	Hipertensi, hiperurisemia
Defisit Neurologis	Lateralisasi kanan, paresis nervus	Tidak ada	Tidak ada
Lainnya	VII dan XII kanan tipe sentral		
NIHSS saat admisi	9	3	3

Keterangan: SMA: Sekolah Menengah Atas; ASPECT: *Alberta Stroke Program Early CT Score*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Kasus 1

Laki-laki usia 66 tahun rujukan dari RS Swasta dengan gangguan komunikasi dan kelemahan anggota gerak kanan mendadak. Pasien memiliki riwayat hipertensi dan dislipidemia. Pada pemeriksaan neurologis ditemukan lateralisasi kanan, paresis nervus VII dan XII kanan tipe sentral dengan gangguan bahasa berupa afasia global yang dinilai menggunakan skor Tes Afasia untuk Diagnosis Informasi Rehabilitasi (TADIR). Skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah 9. Pasien dilakukan CT-scan kepala nonkontras dengan hasil *multiple infarct* pada capsula interna bilateral dan gambaran *aging atrophy*. Hasil CT-Scan dapat dilihat pada **Gambar 1**. Pasien mendapatkan terapi antiplatelet, antihipertensi, statin, nootropik dan stimulasi kognitif. Nootropik yang digunakan adalah injeksi piracetam 3 gr/6jam selama 3 hari dilanjutkan piracetam oral 4x1200 mg. Memantine diberikan selama perawatan dengan dosis 5mg/24jam selama 3 bulan. Terapi wicara dan fisioterapi gerak dilakukan setiap hari. Saat rawat jalan akhir bulan ke-1, pasien mendapatkan terapi tambahan yaitu donepezil dosis 5 mg/24jam. Pasien dilakukan observasi terkait gangguan bahasa dan perbaikan motorik nya selama 3 bulan perawatan. Fungsi bahasa membaik dari segi fluensi, repetisi, *naming* dan komprehensi. Diagnosis afasia global saat admisi berubah menjadi afasia Broca setelah 3 bulan perawatan. Hasil *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA-Ina) pada bulan ke-3 dengan skor 11/30 didapatkan defisit multidomain kognitif disertai skor *Instrumental Activity Daily Living* (IADL) 14 yang mengarahkan diagnosis demensia vaskular. Gambaran CT-scan didapatkan atrofi pada

lobus temporal. Hal ini dapat menggambarkan kemungkinan *mixed type* dengan penyakit Alzheimer. Kekuatan motorik pasien membaik dari kekuatan 3 menjadi 4+ pada ekstremitas kanan.

Kasus 2

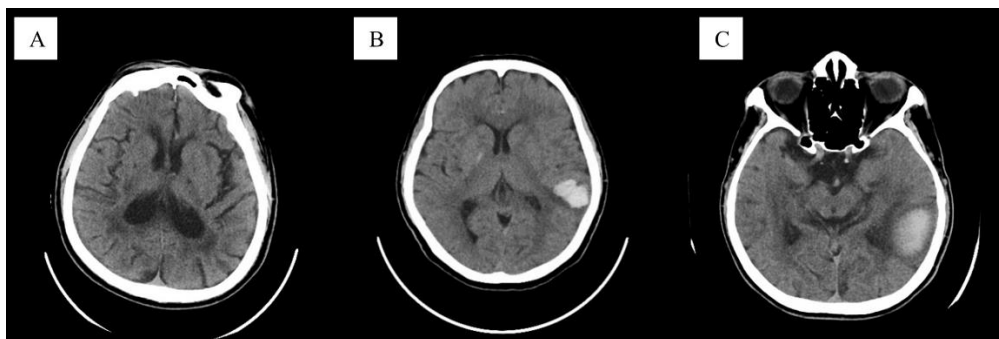
Perempuan usia 61 tahun dirujuk dari RS swasta dengan keluhan gangguan komunikasi mendadak setelah bangun tidur disertai nyeri kepala intensitas sedang. Terdapat riwayat hipertensi. Pada pemeriksaan didapatkan gangguan bahasa berupa *non-fluent*, komprehensi abnormal, repetisi abnormal, *naming* abnormal, *reading* dan *writing* juga abnormal dengan kesan afasia global. Skor NIHSS adalah 3. Pasien dilakukan CT-scan kepala nonkontras dengan hasil perdarahan intraserebral dengan luas 9,72 cc di lobus parietotemporal kiri dengan edema perifokal. Pasien mendapatkan terapi manitol, analgetik, anti-hipertensi, nootropik berupa citicoline 2x1000 mg dan stimulasi kognitif berupa memantine 5mg/24 jam yang diberikan hingga 3 bulan perawatan. Selama rawat jalan, citicoline diganti dengan piracetam 4x1200 mg tetapi tidak rutin diminum. Pasien tidak mendapatkan terapi tambahan donepezil karena terdapat riwayat gangguan gastrointestinal. Terapi wicara intensif selama perawatan dilakukan setiap hari. Pada observasi selama 3 bulan, didapatkan gangguan bahasa membaik dari semua segmen. Pasien yang saat admisi terdiagnosis afasia global berubah menjadi afasia Broca dan di akhir menjadi afasia transkortikal motorik. Kemampuan menulis dan membaca juga membaik. Pemeriksaan MoCA-Ina pada akhir bulan ke-3 dengan skor 13/30 dengan

gangguan pada multidomain kognitif. Skor IADL menunjukkan hasil 8/14. Skoring tersebut mengarahkan diagnosis demensia vaskular.

Kasus 3

Laki-laki 68 tahun dibawa ke IGD RS karena bingung dan kesulitan menamai benda secara mendadak disertai nyeri kepala sejak 1 minggu ini. Terdapat riwayat hipertensi dan hiperurisemia. Pada pemeriksaan bahasa didapatkan bahasa *fluent*, komprehensi abnormal, repetisi normal, *naming* abnormal, *reading* dan *writing* abnormal dengan kesan afasia Wernicke. Skor NIHSS adalah 3. Pasien dilakukan CT-scan kepala nonkontras dengan hasil perdarahan intraserebral pada lobus temporal kiri

dengan luas 5,92 cc. Pasien diterapi dengan manitol, analgetik, citicoline 2x1000 mg dan memantine 5 mg/24 jam. Terapi wicara intensif dilakukan setiap hari. Selama rawat jalan citicoline diganti dengan piracetam 4x1200 mg yang tidak rutin dikonsumsi dan ditambah dengan donepezil 5 mg/24 jam mulai diberikan pada bulan pertama kontrol. Selama observasi 3 bulan, gangguan bahasa membaik pada setiap segmen dari afasia Wernicke berubah menjadi transkortikal sensorik dan saat ini pasien masih terdiagnosis sebagai afasia anomik. Pasien dilakukan pemeriksaan MoCA-Ina pada akhir bulan ke-3 dengan skor 21/30 terutama pada domain *recall memory*, atensi dan fungsi eksekutif. Skor IADL menunjukkan hasil 6/14. Hal ini dapat mendukung suatu diagnosis demensia vaskular.



Gambar 1. Hasil CT-scan kepala nonkontras. (A) Kasus 1. *Multiple infarct* pada kapsula interna bilateral dan *aging atrophy*, (B) Kasus 2. Perdarahan intraserebral pada lobus parietotemporal kiri dengan edema perifokal, (C) Kasus 3: perdarahan intraserebral pada lobus temporal sinistra dengan edema perifokal

Ketiga pasien diberikan terapi standar stroke sesuai dengan tipe stroke-nya dengan tambahan memantine dosis 5 mg/24 jam selama 3 bulan. Tidak terdapat laporan efek samping yang terjadi pada ketiga kasus. Pemberian donepezil sebagai tambahan stimulasi kognitif kedua setelah memantine diberikan pada kasus ke-1 dan kasus ke-3. Selama perawatan di rumah, terapi wicara tidak dilakukan secara rutin oleh terapis profesional karena alasan jarak. Penulis mengajarkan cara melakukan *individualized cognitive stimulation therapy* yang dapat merangsang fungsi bahasa yang dapat dilakukan oleh keluarga di rumah seperti dengan mengaji, membaca koran, mendengarkan berita di televisi, mendengarkan musik, latihan berbicara di depan cermin, dan lain-lain. Perkembangan perbaikan afasia yang dinilai menggunakan skor TADIR dapat dilihat pada **Tabel 2**.

DISKUSI

Ketiga kasus tersebut memiliki gejala afasia sebagai fitur utama dari diagnosis stroke. Pada saat admisi, kasus pertama dan kedua tergolong sebagai

afasia global tetapi pada kasus ketiga tergolong sebagai afasia Wernicke. Klasifikasi ini dinilai menggunakan skor TADIR. Setelah pemberian terapi standar stroke, terapi wicara dan stimulasi kognitif seperti memantine selama 3 bulan, kondisi afasia yang dialami pasien mengalami perbaikan. Kasus pertama berubah menjadi afasia Broca. Pada kasus kedua membaik menjadi afasia transkortikal motorik. Sedangkan, pada kasus ketiga menyisakan sekuel afasia anomik. Perbaikan afasia dapat terjadi hingga 6 bulan pascastroke bahkan lebih. Hal ini dikaitkan dengan proses neuroplastisitas otak.²⁵ Penelitian menunjukkan terdapat perbaikan afasia sebanyak 57% pada 5 hari pertama dan meningkat menjadi 86% pada 6 bulan pascastroke. Bahasa ekspresif merupakan perbaikan yang seringkali muncul di awal. *Recovery* yang terjadi pada 2 minggu pertama merupakan prediktor perbaikan klinis yang baik.²⁶

Afasia merupakan gejala gangguan berkomunikasi akibat adanya lesi pada hemisfer dominan terutama area bahasa. Lokasi yang paling sering menjadi penyebab adalah area Broca, Wernicke dan fasikulus arkuata.²⁷ Etiologi afasia sangat bervariasi seperti

penyakit neurodegeneratif, tumor, infeksi intrakranial hingga stroke.¹ Afasia pada stroke bisa disebabkan akibat lesi iskemik maupun hemoragik. Pembuluh darah yang paling sering terkena adalah *middle cerebral artery* (MCA) kiri.²⁸ Oklusi pada MCA M1 menyebabkan afasia global sedangkan oklusi pada cabang anterosuperior menyebabkan afasia Broca dan posteroinferior menyebabkan afasia Wernicke.²⁹ Terdapat dua traktus saraf yang berkontribusi dalam memproses bahasa yaitu traktus ventral yang berperan dalam fungsi komprehensi dan dorsal yang berperan dalam integrasi proses sensorimotor untuk fonasi. Jalur dorsal menghubungkan lobus temporoparietal dan regio frontal premotor melalui fasikulus arkuata sedangkan jalur ventral menghubungkan regio temporal dan prefrontal melalui fasciculus longitudinalis inferior, frontooccipital, uncinate dan longitudinalis medial.³⁰ Lesi iskemik dengan

manifestasi afasia menyebabkan gangguan jaringan otak yang kompleks. Sebagai contoh lesi pada cabang kecil MCA seperti arteri prerolandic dapat menyebabkan gangguan pada area Broca dan traktus fiber sirkuit dorsal dan ventral. Hal ini juga menyebabkan inhibisi interhemisferik dan peningkatan aktivitas pada area homolog kontralateral dari pusat bahasa hemisfer dominan serta reorganisasi jaringan bahasa. Aktivasi area homolog lesi terjadi setelah fase akut hingga 4–12 bulan pascastroke.³¹ Pada kasus kedua dan ketiga topis lesi sesuai dengan bentuk afasia yang dialami oleh pasien. Pada kasus pertama, capsula interna merupakan topis lesi yang jarang dibahas dapat menyebabkan keluhan afasia. Studi menunjukkan bahwa lesi pada capsula interna baik pars anterior, genu maupun posterior dapat menyebabkan afasia subkortikal yang disertai dengan gangguan motorik, sensorik dan perilaku.³²

Tabel 2. Observasi perkembangan skor TADIR

Skor TADIR	Observasi Bulan ke-								
	Ke -0	Kasus 1			Kasus 2			Kasus 3	
		Ke-1	Ke-3	Ke-0	Ke-1	Ke-3	Ke-0	Ke-1	Ke-3
Informasi pribadi	1	2	4	1	3	4	1	2	4
Menyebut	1	2	3	1	3	4	1	3	4
Menamai tingkat kata	1	2	4	2	3	5	1	2	4
Menamai tingkat kalimat	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Bercerita (jumlah kata/menit)	5	17	36	8	28	44	78	79	82
Membaca bersuara	1	2	2	1	2	4	1	2	3
Meniru ucapan	1	2	3	1	2	4	3	4	4
Pemahaman bahasa lisan tingkat kata	1	2	4	1	3	4	1	2	4
Pemahaman bahasa lisan tingkat kalimat	1	1	3	1	2	3	1	2	3
Pemahaman bahasa tulis tingkat kata	1	2	4	1	3	4	1	2	3
Pemahaman bahasa tulis tingkat kalimat	1	2	3	1	2	5	1	2	2
Menulis	1	1	2	1	2	3	1	1	2
Membaca	1	1	2	1	2	3	1	1	2
Kesimpulan	G	B	B	G	B	TKM	W	TKS	A
MoCA-Ina akhir bulan ke-3		11/30			13/30			16/30	
IADL akhir bulan ke-3		14/14			8/14			6/14	

Keterangan: A: afasia anomik; B: afasia Broca; G: afasia global; MoCA-Ina: *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia; IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*; W: afasia Wernicke; TKM: afasia transkortikal motorik; TKS: afasia transkortikal sensorik.

Pola perbaikan afasia akibat lesi vaskular telah diteliti di beberapa studi. Perbaikan yang terjadi sangat heterogen dan multidimensional.³³ Setelah terjadinya stroke, terjadi produksi faktor neurotropik sebagai respons adanya inflamasi. Hal ini bertujuan untuk membentuk *axonal sprouting* dan pembentukan dendrit baru yang akan membentuk koneksi baru sebagai kompensasi kerusakan area bahasa.²⁵ Proses restorasinya meliputi aktivasi pada area sekitar lesi

infark, transcallosal, restorasi jaringan yang mengatur bahasa pada hemisfer dominan dan aktivasi pada area homolog hemisfer nondominan.³³ Pada studi yang menggunakan *diffusion tensor tractography* menyatakan bahwa mekanisme restorasi terbanyak melalui jalur perbaikan area bahasa di hemisfer dominan.³⁴ Perbaikan fluensi berhubungan dengan peningkatan aktivitas pada girus frontal media bilateral dan girus temporooccipital kanan. Perbaikan

semantik berhubungan dengan penurunan aktivasi lobus temporal anterior bilateral dan fonologi berhubungan dengan penurunan aktivasi girus precentral bilateral dan precuneus. Hal ini dibuktikan dengan studi *functional neuroimaging*.³⁵ Terdapat dua mekanisme neuroplastisitas yang berperan yaitu plastisitas homeostasis yang melakukan restorasi jaringan saraf kembali pada traktus awalnya dan plastisitas Hebbian yang menguatkan input prasinaps pada neuron pascasinaps. Plastisitas homeostasis pascastroke yang disebut juga *neural homeostasis* menjaga stabilitas otak ketika terjadi gangguan internal dan eksternal dengan mengandalkan arsitektur jaringan otak dan sumber daya yang ada. Sementara itu, plastisitas Hebbian terjadi ketika sumber daya tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan regenerasi, sehingga membutuhkan potensiasi dan konfigurasi ulang jalur saraf.²⁵

Terapi afasia pascastroke bervariasi dari farmakoterapi, terapi wicara, *non-invasive brain stimulation*, terapi musik, *computer-based therapy* dan intervensi psikososial.¹⁵ Pada fase stroke hiperakut, terapi trombolisis dapat memperbaiki kondisi afasia.³⁶ Sedangkan, pada fase akut hingga kronik, tatalaksana stroke standar dan stimulasi multimodal menjadi terapi pilihan.¹⁴ Tatalaksana afasia harus diberikan segera setelah pasien stroke kondusif untuk dilakukan terapi. Berdasarkan *United States Stroke Foundation*, terapi wicara selama 45 menit sebanyak lima kali seminggu direkomendasikan dikerjakan dalam bulan-bulan pertama setelah serangan stroke. Sumber lain pada *Australia Stroke Foundation* menyatakan bahwa terapi bahasa dikerjakan selama 30-45 menit pada 2-3 kali per minggu selama enam minggu pasca-onset. Afasia yang masih menetap pada fase kronik direkomendasikan untuk diberikan terapi afasia intensif selama 10 jam per minggu bersama terapis dan 5 jam latihan di rumah.³⁷ *Non-invasive brain stimulation* dapat diberikan pada fase subakut hingga kronik dengan metode *transcranial direct current stimulation*, *repetitive transcranial magnetic stimulation* dan *theta burst stimulation*.³⁸

Terdapat beberapa terapi farmakologi yang memiliki efikasi dalam perbaikan afasia. Obat yang memiliki efikasi positif moderat adalah golongan inhibitor asetilkolinesterase dan *dextroamphetamine sulfate*.³⁹ Obat golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* juga dapat membantu dalam perbaikan afasia.⁴⁰ Piracetam sebagai obat nootropik dapat memperbaiki mikrosirkulasi vaskular dan meningkatkan fungsi kognitif.⁴¹ Memantine sebagai antagonis reseptor NMDA juga berpotensi dalam memperbaiki fungsi bahasa.⁴² Semua agen farmakoterapi tersebut memodifikasi neurotransmiter

asetilkolin, dopamin dan glutamat yang diketahui berperan dalam memproses bahasa di otak.^{14,18,43} Terdapat beberapa studi yang menilai efikasi memantine terhadap fungsi bahasa pada afasia pascastroke. Memantine dosis 20 mg/hari selama 16-20 minggu dapat meningkatkan skor pada *Western Aphasia Battery*. Perbaikan lebih tampak pada kelompok yang diberikan memantine dan *constraint induced aphasia therapy*.⁴⁴ Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Barbarancho *et al.*⁴⁵ Terapi memantine lebih efektif dalam memperbaiki fungsi bahasa dibandingkan piracetam.⁴⁶ Penelitian Li *et al.* menunjukkan bahwa memantine dosis 5-20 mg/hari yang dikombinasikan dengan terapi wicara selama 8 minggu dapat meningkatkan fungsi komprehensi, bicara spontan, serta skor mini *mental state examination* (MMSE).⁴² Penelitian Gawande *et al.*⁴⁷ menyatakan hal yang sama bahwa pemberian memantine selama 6 minggu dapat memperbaiki seluruh domain bahasa seperti fluensi, komprehensi, repetisi dan *naming*. Dari beberapa penelitian tersebut, dapat disimpulkan pemberian memantine dengan durasi 6-16 minggu memiliki efikasi untuk memperbaiki afasia pada pasien pascastroke. Pemberian dapat dimulai dari 5 mg/hari selama satu minggu dan dinaikkan dosisnya hingga 20 mg/hari.^{44,45,47}

Pada stroke akut, memantine memiliki efek neuroprotektif. Terapi ini dapat mengurangi ukuran infark, menurunkan kadar homosistein, meningkatkan sinyal *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), menurunkan astrogliosis reaktif dan memperbaiki vaskularisasi pada area periinfark.^{21,22} Pada studi praklinis, memantine dapat menghambat apoptosis neuron pada regio penumbra, menurunkan edema otak, eksitotoksitas neuron, menjaga stok ATP intraseluler dan meningkatkan *neuron-specific growth factor*.^{6,48} Pemberian memantine setelah stroke iskemik dapat menjaga permeabilitas endotel terutama menurunkan sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dengan meningkatkan regulasi faktor transkripsi *Kruppel-like factor-2* yang menjaga integritas sawar darah otak melalui sintesis protein okludin pada sel endotel. Selain itu, terdapat penurunan produksi *matrix metalloproteinase-2* (MMP2).⁴⁹ Penelitian menunjukkan semakin awal pemberian memantine maka semakin tinggi efikasinya.⁵⁰

Penelitian pada manusia menunjukkan memantine pada fase akut dapat memperbaiki defisit neurologis yang dibuktikan dengan perbaikan skor NIHSS.⁵¹ Penelitian Moghadam *et al.* menunjukkan bahwa pemberian memantine 20 mg/hari selama 5 hari menunjukkan penurunan kadar MMP2 dan perbaikan

NIHSS serta *Barthel Index*.⁵² Hal ini disebabkan karena memantine memiliki efek terhadap perbaikan neuron pascastroke. Aksi memantine sebagai antagonis nonkompetitif reseptor NMDA menyebabkan reduksi overaktivitas glutamat yang terjadi pada pasien stroke.¹⁹ Terapi ini mengatur kembali aktivitas neuron dalam standar fisiologisnya.⁴⁴ Memantine akan meningkatkan produksi BDNF, meningkatkan aktivitas reseptor NMDA dan regulasi plastisitas sinaps.⁵³

Memantine memiliki efek samping yang minimal bila dibandingkan dengan terapi stimulasi kognitif yang lain seperti donepezil. Efek samping terbanyak adalah *dizziness*, nyeri kepala, rasa bingung, diare dan konstipasi. Beberapa efek yang mungkin dapat muncul adalah *fatigue*, peningkatan berat badan, halusinasi, muntah, nyeri perut, dan inkontinensia urin.¹⁷ Beberapa penelitian yang menggunakan memantine menggunakan dosis 20 mg/hari pada pasien afasia tidak melaporkan adanya efek samping yang muncul.^{42,44,45} Terdapat sebuah penelitian yang melaporkan overdosis memantine dengan gejala *echolalia* dan hiperetensi urgensi.⁵⁴ Stimulasi kognitif lain yang sering digunakan adalah donepezil, dimana memiliki efek samping yang sering terjadi seperti gangguan gastrointestinal seperti muntah dan diare serta menyebabkan insomnia, nyeri otot, *fatigue* dan anoreksia.⁵⁵

Pada saat admisi, pemeriksaan fungsi kognitif global pada kasus ke-1 dan ke-2 tidak dapat dilakukan karena kondisi afasia yang dialami oleh pasien. Kasus ke-3 dilakukan pemeriksaan MoCA-Ina awal dengan skor 4/30. Pemeriksaan MoCA-Ina dan skor IADL dari Lawton pada ketiga kasus di bulan ke-3 menunjukkan bahwa semua pasien mengalami demensia vaskular karena penurunan skor fungsi kognitif global bersamaan dengan gangguan kemandirian.

Gangguan bahasa merupakan salah satu bentuk gejala pada demensia.²⁰ Studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara afasia dengan peningkatan risiko terjadinya demensia vaskular pada pasien pascastroke. Hal ini bisa terjadi pada pasien dengan stroke infark atau hemoragik.⁵⁶ Namun demikian, penilaian gangguan kognitif pada pasien stroke yang memiliki fitur afasia sulit untuk dilakukan.⁵⁷ Penelitian menunjukkan bahwa gangguan kognitif yang lebih berat muncul pada kelompok pasien pascastroke yang mengalami afasia dibandingkan dengan yang tidak.⁵⁸ Afasia juga dapat menjadi fitur dari demensia vaskular. Terdapat beberapa perbedaan gejala tergantung dari etiologi stroke. *Multiple infarct* memberikan gejala kesulitan mencari kata-kata dan memahami perintah, sedangkan demensia vaskular pascastroke memiliki gejala gangguan bahasa berupa sindrom Gertsman, gangguan komprehensi, membaca dan menulis.

Demensia vaskular tipe subkortikal memiliki gejala kesulitan menamai gambar dan fluensi verbal.⁵⁹ Memantine selain dapat memperbaiki keluhan afasia, juga sekaligus dapat digunakan sebagai terapi untuk demensia vaskular.^{20,27}

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian memantine dengan dosis 5 mg/24 jam pada stroke akut hingga 3 bulan pada ketiga kasus tersebut dapat memperbaiki gejala afasia. Memantine pada fase akut dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan dalam memperbaiki keluhan afasia. Dibutuhkan penelitian *randomized controlled trial* untuk menilai efikasi memantine pada fase stroke akut untuk memperbaiki fungsi bahasa dan kognitif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada KSM Neurologi RS Islam Sultan Agung dan ketiga pasien yang sudah bersedia dipublikasi kasusnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vidyanti A, Prawirohardjo P, Rianawati SB, Astuti. Buku Referensi Neurobehavior Dasar. Jakarta: PT Ilmiah Mutakhir; 2022.
2. Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane database of systematic reviews. 2016(6).
3. Nesi M, Lucente G, Nencini P, Fancellu L, Inzitari D. Aphasia predicts unfavorable outcome in mild ischemic stroke patients and prompts thrombolytic treatment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 Feb 1;23(2):204-8.
4. Ali M, Lyden P, Brady M. Aphasia and dysarthria in acute stroke: recovery and functional outcome. *International journal of stroke*. 2015 Apr;10(3):400-6.
5. Flowers HL, Skoretz SA, Silver FL, Rochon E, Fang J, Flamand-Roze C, et al. Poststroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016 Dec 1;97(12):2188-201.
6. Wu C, Qin Y, Lin Z, Yi X, Wei X, Ruan Y, et al. Prevalence and impact of aphasia among patients admitted with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020 May 1;29(5):104764.
7. Grönberg A, Henriksson I, Stenman M, Lindgren AG. Incidence of aphasia in ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2022 Mar 23;56(3):174-82.
8. Hasanah NE. Insidensi afasia pada pasien stroke akut yang dirawat inap di rsu haji medan pada bulan september-desember tahun 2016 [Skripsi] Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara [Internet]. 2017
9. Purnomo AM, Sengkey LS, Damopolii CA. Angka kejadian afasia pada stroke di instalasi rehabilitasi medik RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado tahun 2015. *e-Clinic*. 2016;4(2).
10. Pollock A, St George B, Fenton M, Firkins L. Top 10 research priorities relating to life after stroke—consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals. *International journal of Stroke*. 2014 Apr;9(3):313-20.

11. Khedr EM, Abbass MA, Soliman RK, Zaki AF, Gamea A, El-Fetoh NA, et al. A hospital-based study of post-stroke aphasia: frequency, risk factors, and topographic representation. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2020 Dec;56:1-7.
12. Bueno-Guerra N, Provencio M, Tarifa-Rodríguez A, Navarro A, Sempere-Iborra C, Jordi P, et al. Impact of post-stroke aphasia on functional communication, quality of life, perception of health and depression: A case-control study. *European Journal of Neurology*. 2024 Apr;31(4):e16184.
13. Chaturvedi P, Kalani A. Motor rehabilitation of aphasic stroke patient: the possibility of Rood's approach. *Neural Regeneration Research*. 2023 Mar 1;18(3):551.
14. Cichon N, Włodarczyk L, Saluk-Bijak J, Bijak M, Redlicka J, Gorniak L, et al. Novel advances to post-stroke aphasia pharmacology and rehabilitation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Aug 24;10(17):3778.
15. Georgiou AM, Kambanaros M. Therapies and challenges in the post-stroke aphasia rehabilitation arena: current and future prospects. *Medicina*. 2023 Sep 17;59(9):1674.
16. Rehabilitation and Recovery of People With Aphasia After Stroke (RELEASE) Collaborators. Predictors of poststroke aphasia recovery: A systematic review-informed individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2021 May;52(5):1778-87.
17. Kuns B, Rosani A, Patel P. Memantine [Internet]. StatPearls. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
18. Li W, Kutas M, Gray JA, Hagerman RH, Olichney JM. The role of glutamate in language and language disorders-evidence from ERP and pharmacologic studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020 Dec 1;119:217-41.
19. Kiran S, Thompson CK. Neuroplasticity of Language Networks in Aphasia: Advances, Updates, and Future Challenges. *Front Neurol*. 2019 Apr 2;10:295.
20. Prawirohardjo P, Astuti, Rianawati SB. Buku Referensi *Neurobehavior Klinis*. Jakarta: PT Ilmiah Mutakhir; 2022.
21. Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas PS, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: Preclinical and clinical analysis. *Front Neurosci*. 2023 Jan 19;17:1096372.
22. López-Valdés HE, Clarkson AN, Ao Y, Charles AC, Carmichael ST, Sofroniew MV, et al. Memantine Enhances Recovery From Stroke. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2093-100.
23. Gu SX, Sonkar VK, Katara PB, Kumar R, Kruger WD, Arning E, et al. Memantine Protects From Exacerbation of Ischemic Stroke and Blood Brain Barrier Disruption in Mild But Not Severe Hyperhomocysteinemia. *JAHA*. 2020 Feb 18;9(4):e013368.
24. Woldag H, Voigt N, Bley M, Hummelsheim H. Constraint-Induced Aphasia Therapy in the Acute Stage: What Is the Key Factor for Efficacy? A Randomized Controlled Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Jan;31(1):72-80.
25. Billot A, Kiran S. Disentangling neuroplasticity mechanisms in post-stroke language recovery. *Brain and Language*. 2024 Apr;251:105381.
26. Wilson SM, Etiksson DK, Brandt TH, Schneck SM, Lucaine JM, Burchfield AS, et al. Patterns of recovery from aphasia in the first 2 weeks after stroke. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2019.
27. Le H, Lui F, Lui M. Aphasia [Internet]. StatPearls. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559315/>
28. Navarro-Orozco D, Sanchez-Manso J. Neuroanatomy, Middle Cerebral Artery [Internet]. StatPearls. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526002/>
29. Anindhita T, Harris S, Wiratman W. *Buku Ajar Neurologi*. 2nd ed. Jakarta: Yayasan Otak Sehat Indonesia; 2022.
30. Ivanova MV, Isaev DY, Dragoy OV, Akinina YS, Petrushevskiy AG, Fedina ON, et al. Diffusion-tensor imaging of major white matter tracts and their role in language processing in aphasia. *Cortex*. 2016 Dec 1;85:165-81.
31. Thiel A, Zumbansen A. The pathophysiology of post-stroke aphasia: A network approach. Hamilton R, editor. *RNN*. 2016 Aug 13;34(4):507-18.
32. Granadillo ED, Arciniegas DB. Poststroke Subcortical Aphasia and Neurobehavioral Disturbances Without Motor or Sensory Deficits. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015. 27:e165-e167. doi:
33. Zhang J, Yu J, Bao Y, Xie Q, Xu Y, Zhang J, et al. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Yuan T, editor. *PLoS ONE*. 2017 Aug 28;12(8):e0183349.
34. Jang SH, Yeo SS, Choi EB. Diffusion Tensor Tractography Studies on Recovery Mechanisms of Aphasia in Stroke Patients: A Narrative Mini-Review. *Healthcare*. 2022 Sep 30;10(10):1927.
35. Stefaniak JD, Geranmayeh F, Lambon Ralph MA. The multidimensional nature of aphasia recovery post-stroke. *Brain*. 2022 May 24;145(4):1354-67.
36. Menichelli A, Furlanis G, Sartori A, Ridolfi M, Naccarato M, Caruso P, et al. Thrombolysis' benefits on early post-stroke language recovery in aphasia patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019 Dec;70:92-5.
37. Burton B, Isaacs M, Brogan E, Shrubsole K, Kilkenny MF, Power E, et al. An updated systematic review of stroke clinical practice guidelines to inform aphasia management. *International Journal of Stroke*. 2023 Oct;18(9):1029-39.
38. Williams EE, Sghirripa S, Rogasch NC, Hordacre B, Attrill S. Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke aphasia: a scoping review. *Disability and Rehabilitation*. 2023;46(17):3802-26.
39. Walker-Batson D, Mehta J, Smith P, Johnson M. Amphetamine and other pharmacological agents in human and animal studies of recovery from stroke. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;64:225-30.
40. Hillis AE, Beh YY, Sebastian R, Breining B, Tippet DC, Wright A, et al. Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 2018 Mar;83(3):612-22.
41. Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87.
42. Li C, Mi H, Tao Y, Lei X, Sun R, Xiao L, et al. The efficacy of Memantine combined with Speech language therapy for post stroke non-fluent aphasia rehabilitation: A randomized controlled clinical study [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4020634/v1>
43. Katsari M, Angelopoulou G, Laskaris N, Potagas C, Kasselimis D. Common Neuroanatomical Substrate of Cholinergic Pathways and Language-Related Brain Regions as an Explanatory Framework for Evaluating the Efficacy of Cholinergic Pharmacotherapy in Post-Stroke Aphasia: A Review. *Brain Sciences*. 2022 Sep 21;12(10):1273.
44. Berthier ML, Green C, Lara JP, Higuera C, Barbancho MA, Dávila G, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 2009 May;65(5):577-85.

45. Barbancho MA, Berthier ML, Navas-Sánchez P, Dávila G, Green-Heredia C, García-Alberca JM, et al. Bilateral brain reorganization with memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia: An ERP study. *Brain and Language*. 2015 Jun;145–146:1–10.
46. Khorvash F, Ghasemi M, Naderi M, Mirmosayyeb O. A comparative study of the prescription of memantine and piracetam in poststroke aphasia. *Journal of Isfahan Medical School*. 2015 Nov 22;33(355):1752-7.
47. Gawande SR, Joshi AD, Jhaveri RH, Acharya A. Effect of Memantine in Chronic Post-Stroke Aphasia: A Clinical Vignette. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2024 Apr 16:10-97.
48. Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Medicinal research reviews*. 2022 Jan;42(1):259-305.
49. Liu Y, Huang Y, Xu Y, Qu P, Wang M. Memantine protects against ischemia/reperfusion-induced brain endothelial permeability. *IUBMB life*. 2018 Apr;70(4):336-43.
50. Seyedsaadat SM, F. Kallmes D. Memantine for the treatment of ischemic stroke: experimental benefits and clinical lack of studies. *Reviews in the Neurosciences*. 2019 Jan 28;30(2):203-20.
51. Kafi H, Salamzadeh J, Beladimoghadam N, Sistanizad M, Koucheh M. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2014;13(2):591.
52. Moghadam NB, Pourheidar E, Ahmadpour F, Kafi H, Salamzadeh J, Nasiri S, et al. The effects of memantine on the serum concentrations of matrix metalloproteinases and neurologic function of patients with ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021 Aug 1;90:268-72.
53. Stockbridge MD, Keser Z. Supporting Post-Stroke Language and Cognition with Pharmacotherapy: Tools for Each Phase of Care. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Jun;23(6):335–43.
54. Durrani S, Ahmed S. Case report: a unique presentation of memantine overdose causing echolalia and hypertension. *BMC Geriatr*. 2024 Feb 1;24(1):123.
55. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. *StatPearls [Internet]*. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
56. Lin HL, Tsai CF, Liu SP, Muo CH, Chen PC. Association between aphasia and risk of dementia after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022 Dec 1;31(12):106838.
57. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST, Aparicio HJ, Marquine MJ, Gottesman RF, Smith EE, American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jun;54(6):e272-91.
58. Bonini MV, Radanovic M. Cognitive deficits in post-stroke aphasia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2015 Oct;73(10):840-7.
59. Macoir J. Language Impairment in Vascular Dementia: A Clinical Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2024 Mar;37(2):87–95.

Hubungan nyeri kepala pada awal masuk rumah sakit dengan mortalitas pasien stroke

Correlation between headache during hospital admission with mortality of stroke patients

Gheanita Ariasthapuri*, Paryono**, Yudiyanta**

*KSM Saraf, RS JIH, Yogyakarta

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

ABSTRACT

Keywords:
stroke, headache,
mortality

Background: Stroke is the second leading cause of death worldwide and is one of the leading causes of disability. Headache is often reported by stroke patients, especially in the early phase of stroke. However, the relationship between early headache and mortality in stroke patients is still unclear and requires further research.

Objective: This study aims to determine the correlation between headache in early admission with mortality of stroke patients in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta.

Methods: This study used a cross-sectional design with secondary data analysis from the stroke registry of Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. The study sample consisted of 551 stroke patients, consisting of 379 ischemic stroke patients and 172 hemorrhagic stroke patients who were treated between January 2020 and December 2022. Data were analyzed using bivariate and multivariate tests to examine the relationship between early admission headache and mortality.

Result: Of the 551 patients, 192 patients (34%) experienced headache at the beginning of admission. Mortality was higher in hemorrhagic stroke patients (33.7%) compared to ischemic stroke (13.2%). Bivariate analysis showed that initial headache on admission was significantly associated with mortality in stroke patients ($p < 0.05$). Patients who experienced headache had a higher risk of mortality than those who did not experience headache.

Conclusion: The result of this study indicate that headache in early admission is independently correlated with mortality stroke patient.

ABSTRAK

Kata kunci:
stroke, nyeri kepala,
mortalitas

Latar Belakang: Stroke adalah penyebab kematian kedua di dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kecacatan. Nyeri kepala sering dilaporkan oleh pasien stroke, terutama pada fase awal stroke. Namun, hubungan antara nyeri kepala awal dengan mortalitas pada pasien stroke masih belum jelas dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan analisis data sekunder dari registri stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sampel penelitian ini terdiri dari 551 pasien stroke, yang terdiri dari 379 pasien stroke iskemik dan 172 pasien stroke hemoragik yang dirawat antara Januari 2020 hingga Desember 2022. Data dianalisis menggunakan uji bivariat dan multivariat untuk menguji hubungan antara nyeri kepala awal admisi dan mortalitas.

Hasil: Dari 551 pasien, 192 pasien (34%) mengalami nyeri kepala pada awal admisi. Mortalitas lebih tinggi pada pasien stroke hemoragik (33,7%) dibandingkan dengan stroke iskemik (13,2%). Analisis bivariat menunjukkan bahwa nyeri kepala awal admisi berhubungan signifikan dengan mortalitas pada pasien stroke ($p < 0,05$). Pasien yang mengalami nyeri kepala memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak mengalami nyeri kepala.

Kesimpulan: Hasil studi ini menunjukkan bahwa nyeri kepala awal admisi berhubungan secara independen terhadap mortalitas pada pasien stroke.

Correspondence: gheanita.ariasthapuri@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke masih merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia dan juga penyebab ketiga disabilitas.¹ Secara global, pada tahun 2019, terdapat 101 juta kasus stroke dan 6,5 juta kematian yang diakibatkan oleh stroke. Selama dua puluh tahun terakhir, terdapat beberapa peningkatan kasus stroke, prevalensi meningkat sebanyak 85%, kecacatan 32% dan angka kematian yang meningkat sebanyak 43%.²

Insidensi stroke di Eropa pada tahun 2000 sebanyak 1,1 juta/tahun, dan bersamaan dengan meningkatnya jumlah populasi usia tua, diperkirakan jumlah ini akan meningkat menjadi 1,5 juta/tahun pada tahun 2025.³ Di Indonesia, angka prevalensi stroke mencapai 2 juta orang/tahun, jumlah ini mengalami kenaikan sebesar 3,9% dibandingkan tahun sebelumnya.⁴

Nyeri kepala merupakan suatu gejala yang seringkali muncul, dilaporkan antara 7–65% pasien stroke mengalami gejala nyeri kepala.⁵ Penelitian yoleh Jørgensen *et al.* menunjukkan 28% pasien mengalami nyeri kepala berhubungan dengan onset stroke, terutama pada perdarahan intraserebral dan stroke di area vertebrobasilar.⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Hansen *et al.*⁷ mengungkapkan bahwa 12% pasien stroke mengalami nyeri kepala baru yang persisten. Sebanyak 7,2% pasien melaporkan nyeri kepala baik pada onset terjadinya stroke dan pada saat *follow-up* tiga tahun setelah terjadinya stroke. Sebanyak 65 pasien (27%) dari 238 pasien mengalami nyeri kepala tiga hari sebelum hingga tiga hari sesudah stroke.

Pada stroke iskemik, mekanisme yang mendasari nyeri kepala onset masih belum jelas dan perlu dieksplorasi. Gangguan aliran darah atau pelebaran pembuluh darah kolateral yang peka terhadap rasa nyeri telah lama diduga sebagai penyebab timbulnya nyeri kepala. Depolarisasi sistem trigeminal dengan *discharge* aferen yang dipersepsi sebagai nyeri serta pelepasan neuropeptida vasoaktif yang menyebabkan vasodilatasi juga merupakan salah satu hipotesis yang ada.⁸ Pada stroke hemoragik, mekanisme yang umumnya dianggap mendasari terjadinya nyeri kepala onset adalah proses desak ruang oleh perdarahan, peregangan mekanis ujung nosiseptif dari sistem trigeminovaskular, dan iritasi langsung sistem trigeminovaskular oleh darah.⁹

Nyeri kepala pada stroke, khususnya pada stroke hemoragik dan iskemik, dapat menjadi indikator penting dari peningkatan tekanan intrakranial atau keterlibatan struktur otak yang kritis. Ketika nyeri kepala terjadi akibat stroke, itu sering kali merupakan tanda dari edema serebral, herniasi otak, atau perdarahan yang memburuk, yang semuanya berpotensi meningkatkan mortalitas.¹⁰ Nyeri kepala yang berat dan memburuk pascastroke bukan hanya

gejala yang memerlukan penanganan, tetapi juga bisa menjadi penanda dari proses patologis yang mengancam jiwa dan berkontribusi pada peningkatan angka mortalitas pada pasien stroke.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional, dengan rancangan penelitian menggunakan studi potong lintang untuk menilai hubungan nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Subjek penelitian

Subjek penelitian pada kajian ini adalah semua penderita stroke baik stroke infark maupun hemoragik yang diambil mulai bulan Januari 2020–Desember 2022. Semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: (1) Pasien yang terdiagnosis stroke infark atau hemoragik pertama kali, (2) Telah menjalani pemeriksaan CT-scan kepala. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: (1) Pasien dengan penurunan kesadaran, (2) Pasien dengan afasia dan gangguan kognitif yang tidak dapat menjelaskan nyeri, (3) Nyeri kepala oleh penyebab lain selain vaskular. Besar sampel dihitung dengan rumus besar sampel kategorik tidak berpasangan dan didapatkan subjek minimal 348 sampel.

Variabel penelitian

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah variabel yang nilainya merupakan hasil penelitian, yakni mortalitas yang didefinisikan sebagai jumlah kematian yang terjadi pada pasien stroke dalam masa rawat inap di rumah sakit. Variabel bebas yang diteliti adalah nyeri kepala yang didefinisikan sebagai nyeri yang dirasakan di daerah kepala atau merupakan suatu sensasi tidak nyaman yang dirasakan pada daerah kepala.¹¹ Berdasarkan kriteria *The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition* (ICHD-3), nyeri kepala adalah rasa nyeri atau rasa tidak mengenakkan pada daerah kepala dengan batas bawah dari dagu sampai ke daerah belakang kepala.¹² Nyeri kepala diukur dengan skala *Numeric Pain Scale* (NPS) dengan rentang nilai 0 yang berarti tidak ada nyeri sampai nilai 10 yang berarti sangat nyeri dan tidak dapat dikontrol.¹³ Pencatatan nyeri kepala pada penelitian ini dilakukan pada fase akut saat awal admisi dengan skala pengukuran nominal. Nyeri kepala awal admisi didefinisikan sebagai keluhan

nyeri kepala yang dirasakan pasien dalam 24 jam pertama setelah onset stroke dan tercatat saat pasien pertama kali masuk rumah sakit.¹⁴ Terdapat beberapa variabel perancu yang diperhitungkan dalam penelitian ini yakni usia, jenis kelamin, riwayat diabetes melitus (DM), dislipidemia dan riwayat hipertensi, jenis stroke, serta derajat keparahan yang diukur dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).

Alur dan prosedur penelitian

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data sekunder dari rekam medis. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil datanya dalam kurun waktu penelitian. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/1431/EC/2023.

Analisis hasil

Analisis statistik dilakukan menggunakan

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versi 25. Dilakukan uji normalitas menggunakan kolmogorov smirnov pada data. Uji univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi dengan gambaran statistik deskriptif dari masing-masing variabel penelitian dilanjutkan dengan uji bivariat menggunakan chi-square. Hasil analisis bivariat dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan regresi logistik untuk mencari faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas pasien stroke. Analisis menggunakan *confidence interval* (CI) 95%.

HASIL

Total pasien stroke iskemik pada penelitian ini adalah 379 (68%) dan jumlah pasien stroke hemoragik adalah 171 (32%). Rata-rata usia pada sampel penelitian ini adalah 60±11 tahun untuk stroke iskemik dan 56±14 tahun untuk stroke hemoragik.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	SI n=379	SH n=172
Jenis kelamin		
Laki-laki	238 (62,7%)	91 (52,9%)
Perempuan	141 (37,3%)	81 (47,1%)
Usia (Mean±SD)	60±11	56±14
<50 tahun	110 (29%)	54 (31,4%)
> 50 tahun	269 (71%)	118 (68,6%)
Hipertensi		
Ya	251 (66,2%)	129 (75%)
Tidak	128 (33,8%)	43 (25%)
DM		
Ya	134 (35,4%)	81 (47,1%)
Tidak	245 (64,6%)	91 (52,9%)
Gangguan jantung		
Ya	147 (38,8%)	60 (34,9%)
Tidak	232 (61,2%)	112 (65,1%)
Dislipidemia		
Ya	187 (49,3%)	58 (33,7%)
Tidak	192 (50,7%)	114 (66,3%)
NIHSS		
<15	312 (82,3%)	91 (52,9%)
>15	67 (17,7%)	81 (47,1%)
Mortalitas		
Ya	50 (13,2%)	58 (33,7%)
Tidak	329 (86,8%)	114 (66,3%)
Nyeri kepala		
Ya	93 (24,5%)	96 (55,6%)
Tidak	286 (75,5%)	76 (44,4%)
NPS		
<5	362 (95,3%)	89 (51,7%)
>5	17 (4,5%)	83 (48,3%)
Length of stay (Mean±SD)	5,7±4,5	9,5±5
<7 hari	340 (89,7%)	77 (44,8%)
>7 hari	39 (10,3%)	95 (55,2%)

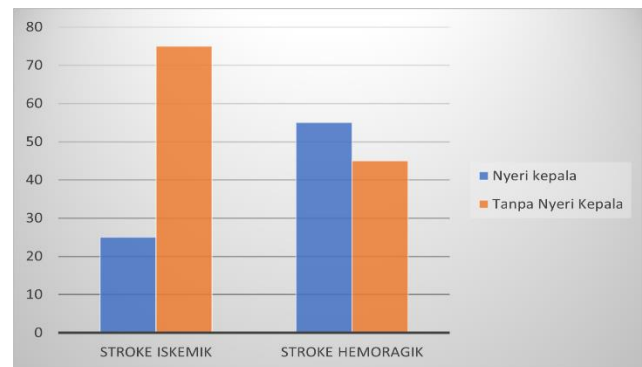
Keterangan: SI: stroke iskemik; SH: stroke hemoragik; SD: standar deviasi; DM: diabetes melitus; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; NPS: *Numeric Pain Scale*.

Pada kelompok stroke iskemik, jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 208 pasien laki-laki (54,9%) dan 171 pasien perempuan (45,1%). Pada kelompok stroke hemoragik, jumlah pasien laki-laki yaitu 94 (54,7%) dan perempuan yaitu 78 pasien (45,3%). Total pasien stroke iskemik pada penelitian ini adalah 379 (68%) dan jumlah pasien stroke hemoragik adalah 171 (32%).

Terdapat beberapa faktor risiko stroke yang dianalisis secara deskriptif pada penelitian ini. Prosentase pasien hipertensi lebih banyak ditemukan pada kelompok stroke hemoragik yaitu 75%. Insidensi gangguan jantung dan dislipidemia lebih banyak ditemukan pada pasien dengan stroke iskemik yaitu 38,8% dan 49,3%. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status mortalitas terdapat pada **Tabel 1**.

Dari semua sampel pada penelitian ini, terdapat 192 pasien yang mengalami nyeri kepala (34%) dan 360 pasien yang tidak mengalami nyeri kepala (66%). Bila dibandingkan antara kedua tipe stroke, pasien stroke hemoragik lebih banyak mengalami nyeri kepala yaitu sebanyak 96 pasien (55,6%) dan pasien stroke iskemik lebih banyak yang tidak mengalami nyeri kepala yaitu

sebesar 284 pasien (75,5%). Data ini diilustrasikan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Perbandingan nyeri kepala pada kelompok stroke iskemik dan stroke hemoragik

Hasil uji bivariat menunjukkan nyeri kepala bersamaan dengan NPS, memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas dengan nilai $p=0,001$. Hasil uji bivariat antara variabel dengan mortalitas dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Analisis uji bivariat terhadap mortalitas

Variabel	Mortalitas		Total	p	OR	95%CI
	Ya	Tidak				
Nyeri kepala				0,001*	2,899	1,885-4,459
Ya	59 (54,6%)	130 (29,3%)	189 (34,3%)			
Tidak	49 (45,4%)	313 (70,7%)	362 (65,7%)			
Jenis kelamin						
Laki-laki	58 (54,7%)	221 (224,3%)	272 (49,4%)	0,273	0,859	0,563-1,308
Perempuan	50 (46,3%)	222 (50,1%)	279 (50,6%)			
Usia						
< 50 tahun	22 (20,4%)	124 (32,1%)	164 (29,8%)	0,010*	0,542	0,326-0,902
> 50 tahun	86 (79,6%)	301 (67,9%)	387 (70,1%)			
Hipertensi						
Ya	83 (76,9%)	274 (61,9%)	357 (64,8%)	0,001*	2,048	1,259-3,331
Tidak	25 (23,1%)	169 (38,1%)	194 (35,2%)			
DM						
Ya	56 (51,9%)	158 (35,7%)	214 (38,8%)	0,002*	1,943	1,271-2,970
Tidak	52 (48,1%)	285 (64,3%)	337 (61,2%)			
Gangguan jantung						
Ya	51 (47,2%)	159 (35,9%)	210 (38,1%)	0,020*	1,598	1,045-2,444
Tidak	57 (52,8%)	284 (64,1%)	341 (61,9%)			
Dislipidemia						
Ya	44 (40,7%)	201 (45,4%)	245 (44,5%)	0,224	0,828	0,540-1,269
Tidak	64 (59,3%)	242 (54,6%)	306 (55,5%)			
NIHSS						
<15	44 (40,7%)	361 (81,5%)	405 (73,5%)	0,001*	0,156	0,090-0,240
>15	64 (59,3%)	82 (18,5%)	146 (26,5%)			
NPS						
<5	58 (53,7%)	393 (88,7%)	451 (81,9%)	0,001*	0,148	0,091-0,238
>5	50 (46,3%)	50 (11,3%)	100 (18,1%)			
Length of stay						
<7 hari	42 (38,9%)	375 (84,7%)	375 (84,7%)	0,001*	0,115	0,072-0,184
>7 hari	66 (61,1%)	68 (15,3%)	68 (15,3%)			

* = nilai $p<0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: odds ratio; CI: confidence interval; DM: diabetes melitus; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; NPS: Numeric Pain Scale.

Nyeri kepala berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien stroke dengan nilai $p=0,001$ pada uji bivariat. Tingkat mortalitas yang tinggi, didapatkan pasien dengan usia yang lebih tua yaitu $62,4 \pm 12,8$ tahun, dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami mortalitas yaitu $59,4 \pm 10,7$ tahun. Uji bivariat menunjukkan usia berhubungan secara signifikan dengan kejadian mortalitas dengan nilai $p=0,010$.

Hal-hal yang menjadi faktor risiko stroke juga memiliki hubungan dengan mortalitas. Hipertensi secara keseluruhan berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pasien stroke dengan nilai $p=0,001$. Diabetes melitus memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas ($p=0,002$). Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara gangguan jantung dengan mortalitas pasien stroke dengan nilai $p=0,020$. Dislipidemia tidak memiliki hubungan signifikan dengan mortalitas, dengan nilai $p=0,224$.

Uji multivariat menunjukkan bahwa setelah mengontrol efek dari variabel perancu, nyeri kepala tetap berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko mortalitas pada pasien stroke. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri kepala dapat menjadi faktor prediktor independen terhadap mortalitas pada pasien stroke. Hasil uji multivariat dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Analisis uji multivariat terhadap mortalitas

Variabel	p	OR	95% CI
NIHSS	0,002*	0,286	0,131-0,625
Gangguan jantung	0,018*	0,534	0,318-0,896
Length of stay	0,106	0,511	0,226-1,153
Hipertensi	0,041*	1,827	1,024-3,260
DM	0,005*	2,091	1,246-3,507
Nyeri kepala	0,022*	2,224	1,332-3,714

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Hasil analisis multivariat menunjukkan nyeri kepala berhubungan secara signifikan terhadap mortalitas dengan nilai $p=0,022$ [Odds ratio (OR): 2,22; 95%CI 1,33–3,71]. Pasien dengan gejala klinis nyeri kepala memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa gejala nyeri kepala.

DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan jumlah pasien stroke iskemik yang lebih tinggi daripada pasien stroke hemoragik. Data ini sesuai dengan data dari *Indonesian Stroke Registry 2012–2014* bahwa prevalensi stroke iskemik sebesar 67% dan stroke hemoragik sebesar 35%.¹⁵ Bila dibandingkan dengan prevalensi stroke di dunia, Prevalensi stroke hemoragik mencapai 10–13% dan prevalensi stroke iskemik mencapai 87%.¹⁶

Pada penelitian ini, nyeri kepala awal admisi lebih sering terjadi pada pasien stroke hemoragik. Hal ini sejalan dengan penelitian Oliveira *et al.* di mana frekuensi pasien dengan nyeri kepala pada stroke iskemik yakni sebanyak 24,9%.¹⁴

Penelitian ini mengungkapkan bahwa nyeri kepala pada awal admisi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien stroke secara signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Abadie, *et al.* pada populasi stroke hemoragik yang menunjukkan bahwa tingkat mortalitas pada pasien stroke secara keseluruhan adalah sebanyak 11,7%, dan lebih tinggi pada pasien yang disertai nyeri kepala dibandingkan tanpa nyeri kepala (17,0% vs 10,5%, *unadjusted hazard ratio* (HR): 1,70; 95%CI 1,20–2,41, $p=0,003$).⁵ Pada stroke iskemik, data prognostik dari nyeri kepala onset belum konsisten. Suatu studi menyatakan nyeri kepala sebagai faktor independen yang diasosiasikan dengan deteriorasi neurologis lebih awal pada pasien dengan stroke iskemik akut pertama.¹⁷ Sementara itu, studi lain menyatakan bahwa pasien yang mengalami nyeri kepala pada stroke iskemik minor memiliki prognosis vaskular yang lebih baik.¹⁸ Terdapat hipotesis bahwa nyeri kepala pada pasien muda dan gejala ringan dapat menandakan prognosis baik, sementara nyeri kepala berat menandakan prognosis buruk.¹⁹

Pasien dengan usia yang lebih tua memiliki mortalitas yang lebih tinggi dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian Lai *et al.* yang menyatakan bahwa usia merupakan salah satu prediktor mortalitas pada pasien stroke selama perawatan.²⁰ Semakin tua seseorang maka semakin memiliki banyak komorbiditas yang akan mempengaruhi mortalitas.

Penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan antara faktor risiko stroke dengan mortalitas pasien. Hipertensi adalah faktor risiko stroke terpenting yang dapat dimodifikasi.²¹ Sebuah penelitian menemukan bahwa hipertensi yang tidak terkontrol setelah timbulnya stroke iskemik atau serangan iskemik transien dapat meningkatkan hasil fungsional yang buruk dalam 1 tahun serta meningkatkan risiko kekambuhan stroke.^{22,23}

Sebuah penelitian kohort yang dilakukan selama 7 tahun menemukan bahwa dibandingkan dengan populasi nondiabetes, semua penyebab kematian [risiko relatif (RR): 2,00; 95%CI 1,93–2,08] dan kematian terkait stroke (RR: 1,98; 95%CI 1,81–2,17) meningkat pada populasi penderita diabetes.²⁴

Faktor risiko gangguan jantung merupakan salah satu prediktor yang signifikan pada mortalitas baik pada mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang. Fibrilasi atrial berhubungan dengan mortalitas di mana nilai OR pada pasien dengan

riwayat fibrilasi atrial 3x lebih tinggi pada pasien yang meninggal. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa fibrilasi atrial meningkatkan mortalitas pascastroke iskemik baik jangka pendek, menengah, maupun mortalitas jangka panjang.^{25,26} Riwayat gagal jantung juga memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pasien stroke.²⁷

Pada penelitian ini, riwayat dislipidemia tidak berhubungan dengan mortalitas pasien stroke. Riwayat hiperlipidemia, aterotrombosis pembuluh darah besar, dan penyakit pembuluh darah kecil berhubungan dengan penurunan angka kematian dalam 3 tahun. Riwayat hiperlipidemia dikaitkan dengan angka kematian yang lebih rendah, hal ini konsisten dengan hasil penelitian terbaru berdasarkan Studi Stroke *Greater Cincinnati/Northern Kentucky*, yang menunjukkan bahwa hiperlipidemia pada pasien stroke iskemik dikaitkan dengan penurunan angka kematian dalam 30 hari, 1 tahun, dan 3 tahun.²⁸

Uji multivariat menunjukkan bahwa nyeri kepala dapat menjadi faktor prediktor independen terhadap mortalitas pada pasien stroke. Nyeri kepala pada stroke disebabkan oleh stimulasi aferen sensorik pada sistem trigeminovaskular.⁸ Stimulasi tersebut dapat secara langsung disebabkan oleh iskemia atau secara tidak langsung oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan iskemia. Salah satu faktor yang mungkin berperan dalam stimulasi tidak langsung sistem trigeminovaskular adalah *cortical spreading depression* (CSD).²⁹ CSD merupakan mekanisme migrain dengan aura yang ditandai dengan penyebaran gelombang depolarisasi neuron secara perlahan dan disertai perubahan aliran darah otak.³⁰ Pertama, hal ini dapat meningkatkan sensitivitas terhadap iskemia dan kerentanan terhadap stroke.^{31,32} Kedua, CSD ditemukan pada penumbra dari pasien nonmigrain dengan infark arteri serebral tengah dan meningkatkan ukuran lesi infark.³³ Belum diketahui apakah terjadinya CSD bergantung pada sub tipe atau penyebab stroke dan apakah hal ini mempunyai pengaruh pada prognosis jangka panjang pasien stroke.³⁴

Nyeri kepala yang intens dan menetap juga bisa mencerminkan adanya perdarahan intrakranial yang terus berkembang atau vasospasme serebral setelah stroke, yang dapat menyebabkan iskemia sekunder dan kerusakan jaringan otak yang lebih luas.³⁵ Kombinasi dari kerusakan neurologis ini dapat memperburuk kondisi pasien dan meningkatkan risiko komplikasi fatal, seperti herniasi serebral atau kerusakan pada pusat-pusat kontrol vital di otak. Nyeri kepala berat pada stroke iskemik dapat menandakan kompresi jaringan dan perubahan struktural yang berujung pada prognosis buruk.¹⁷

Keterbatasan pada penelitian ini adalah

penggunaan data retrospektif dari rekam medis, yang bergantung pada kualitas pencatatan data oleh petugas kesehatan. Hal ini dapat mengakibatkan variasi dalam cara data dikumpulkan dan dicatat.

KESIMPULAN

Nyeri kepala pada awal admisi berhubungan secara independen dengan peningkatan mortalitas pada pasien stroke di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pasien yang mengalami nyeri kepala saat awal admisi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami nyeri kepala. Selain itu, faktor-faktor lain seperti usia, hipertensi, diabetes melitus, dan derajat keparahan stroke juga berperan dalam menentukan prognosis pasien stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
2. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024 Apr 1;23(4):344-81.
3. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European journal of neurology*. 2006 Jun;13(6):581-98.
4. Kemenkes RI. Laporan Nasional RISKESDAS. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018.
5. Abadie V, Jacquin A, Daubail B, Vialatte AL, Lainay C, Durier J, et al. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: the Dijon Stroke Registry. *Cephalalgia*. 2014 Oct;34(11):938-9.
6. Jørgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Headache in stroke: the Copenhagen stroke study. *Neurology*. 1994 Oct;44(10):1793-.
7. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Kasch H, Jensen TS, Finnerup NB. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up. *Cephalalgia*. 2015 Apr;35(5):399-409.
8. Evans RW, Mitsias PD. Headache at onset of acute cerebral ischemia. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*. 2009 Jun 1;49(6).
9. Jamieson DG, Cheng NT, Skliut M. Headache and acute stroke. *Current pain and headache reports*. 2014 Sep;18:1-0.
10. Hickey JV, Strayer AL. *The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
11. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *New England journal of medicine*. 2002 Jan 24;346(4):257-70.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
13. Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity

- and quality in younger and older surgical patients. *PAIN®*. 2003 May 1;103(1-2):11-20.
14. Oliveira FA, Dourado-Filho MG, Rocha-Filho PA. Acute headache attributed to ischemic stroke: assessment of its characteristics and associated factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023 Mar;81(3):225-32.
15. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012–2014. *SAGE open medicine*. 2018 Jun 20;6:2050312118784312.
16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-596.
17. Leira R, Dávalos A, Aneiros A, Serena J, Pumar JM, Castillo J. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke. *Cephalalgia*. 2002 May;22(4):303-8.
18. Maino A, Algra A, Koudstaal PJ, Van Zwet EW, Ferrari MD, Wermer MJ. Concomitant headache influences long-term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2446-50.
19. Xie X, Zhang Y, Kong Q, Huang H, Yu Z, Luo X, et al. Current Knowledge about Headaches Attributed to Ischemic Stroke: Changes from Structure to Function. *Brain Sciences*. 2023 Jul 23;13(7):1117.
20. Lai J, Harrison RA, Plecash A, Field TS. A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache - A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Headache*. 2018;58(9):1442-1453. doi:10.1111/head.13382
21. Xia X, Yue W, Chao B, Li M, Cao L, Wang L, et al. Prevalence and risk factors of stroke in the elderly in Northern China: data from the National Stroke Screening Survey. *Journal of neurology*. 2019 Jun 1;266:1449-58.
22. Dai L, Cheng A, Hao X, Xu J, Zuo Y, Wang A, et al. Different contribution of SBP and DBP variability to vascular events in patients with stroke. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020 Jun 1;5(2).
23. Xie Q, Wu Y, Pei J, Gao Q, Guo Q, Wang X, et al. Prevalence and risk factors of ischemic stroke-related headache in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2022 Aug 11;22(1):1533.
24. Bragg F, Holmes MV, Iona A, Guo Y, Du H, Chen Y, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *Jama*. 2017 Jan 17;317(3):280-9.
25. Ong CT, Wong YS, Wu CS, Su YH. Atrial fibrillation is a predictor of in-hospital mortality in ischemic stroke patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016 Jun 29:1057-64.
26. Keller K, Geyer M, Muenzel T, Ostad MA, Gori T. Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi—Results from the German nationwide inpatient sample and a single-center retrospective cohort. *Medicine*. 2019 Jan 1;98(4):e14086.
27. Vernino S, Brown Jr RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke*. 2003 Aug 1;34(8):1828-32.
28. Yeramane S, Kleindorfer DO, Sucharew H, Alwell K, Moomaw CJ, Flaherty ML, et al. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: a population-based study. *International Journal of Stroke*. 2017 Feb;12(2):152-60.
29. Charles A, Brennan KC. Cortical spreading depression—new insights and persistent questions. *Cephalalgia*. 2009 Oct;29(10):1115-24.
30. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2011 Jan;31(1):17-35.
31. Eikermann-Haerter K, Hyun Lee J, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Kyoung Shin H, et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):335-45.
32. Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *The Journal of clinical investigation*. 2009 Jan 5;119(1):99-109.
33. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2008 Jun;63(6):720-8.
34. Nozari A, Dileköz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2010 Feb;67(2):221-9.
35. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adam and Victor's Principles of Neurology. 12th ed. New York: McGrawHill; 2023.

Peran reseptor glutamat NMDA terhadap kejang pada stroke iskemik akut: *scoping review*

The role of NMDA glutamate receptors on seizures in acute ischemic stroke: scoping review

Budi Cahyono*, Ismail Setyopranoto**, Amelia Nur Vidyanti**

*SMF Saraf RSUD Purworejo, Jawa Tengah

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

Abstract

Keywords:
NMDA, ischemic stroke, seizures, glutamate, post-stroke epilepsy

Acute ischemic stroke is a medical condition frequently accompanied by seizure as its complication, which may affect the patient's prognosis. N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors play an important role in the excitotoxicity process that causes neuronal cell damage following ischemia. Overactivation of NMDA receptor contributes to increased intracellular calcium level leading to neuronal damage and potential seizure occurrence. Recent studies have shown that NMDA receptors not only mediate neuronal damage, but also play a role in the mechanism of post-stroke epileptogenesis. This scoping review aims to explore the mechanism of NMDA receptors in the occurrence of seizures in acute ischemic stroke, as well as the potential of NMDA receptor antagonists as anticonvulsant therapy.

Abstrak

Kata kunci:
NMDA, stroke iskemik, kejang, glutamat, epilepsi pascastroke

Stroke iskemik akut merupakan kondisi medis yang sering kali disertai dengan komplikasi kejang, yang dapat mempengaruhi prognosis pasien. Reseptor glutamat N-methyl-D-aspartate (NMDA) memainkan peran penting dalam proses eksitotoksitas yang menyebabkan kerusakan sel saraf setelah iskemia. Aktivasi berlebihan reseptor NMDA berkontribusi pada peningkatan kadar kalsium intraseluler yang menyebabkan kerusakan neuron dan potensi terjadinya kejang. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa reseptor NMDA tidak hanya memediasi kerusakan saraf, tetapi juga berperan dalam mekanisme epileptogenesis pascastroke. Scoping review ini bertujuan untuk mengeksplorasi mekanisme reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut, serta potensi antagonis reseptor NMDA sebagai terapi antikonvulsan.

Correspondence:
yoyon146@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke iskemik akut terjadi akibat oklusi pembuluh darah arteri serebral yang mengganggu aliran darah ke otak, mengakibatkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi penting bagi sel-sel saraf. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme sel otak yang dapat memicu kerusakan jaringan saraf secara permanen.^{1,2} Stroke iskemik menyumbang sekitar 85% dari semua jenis stroke, menjadikannya salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.³ Pada fase akut, respons otak terhadap iskemia sangat kompleks dan melibatkan banyak mekanisme patologis, termasuk eksitotoksitas glutamat, stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis.⁴

Salah satu mekanisme kunci dalam patofisiologi stroke iskemik adalah eksitotoksitas yang dimediasi oleh pelepasan glutamat yang berlebihan.⁵ Glutamat adalah neurotransmitter utama yang bertanggung jawab atas eksitasi neuron dalam sistem saraf pusat.⁶ Pada

kondisi normal, glutamat dilepaskan secara teratur dan berikatan dengan reseptor di permukaan sel saraf untuk mengatur transmisi sinaptik. Namun, pada kondisi iskemik, neuron yang mengalami depolarisasi secara masif melepaskan glutamat ke ruang ekstraseluler, yang kemudian mengaktifkan reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) di permukaan neuron lain.¹

Aktivasi reseptor NMDA memfasilitasi masuknya ion kalsium (Ca^{2+}) ke dalam sel saraf.¹ Peningkatan kadar kalsium intraseluler yang berlebihan memicu serangkaian reaksi biokimia yang merusak, termasuk aktivasi enzim protease, fosfolipase, dan endonuklease, yang semuanya berkontribusi pada degradasi struktur seluler dan kerusakan DNA. Kondisi ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel saraf melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis.⁷ Aktivasi berlebihan reseptor NMDA juga memainkan peran penting dalam terjadinya kejang pada fase akut

stroke iskemik, yang dapat memperburuk kerusakan otak dan mempengaruhi prognosis pasien.^{1,8,9}

Kejang pascastroke merupakan salah satu komplikasi yang sering kali terabaikan tetapi memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien.¹⁰ Kejang dapat terjadi segera setelah onset stroke atau beberapa hari setelahnya dan diketahui berpotensi berkembang menjadi epilepsi pascastroke.^{8,11} Kejang yang terjadi selama fase akut stroke umumnya disebabkan oleh peningkatan aktivitas eksitatorik yang dimediasi oleh reseptor NMDA.^{1,9} Oleh karena itu, memahami peran reseptor NMDA dalam patofisiologi stroke iskemik dan kejadian kejang pascastroke sangat penting dalam mengembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif.

Scoping review ini bertujuan untuk mengeksplorasi mekanisme reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut, serta potensi antagonis reseptor NMDA sebagai terapi antikonvulsan.

METODE

Tinjauan ini menggunakan pendekatan *scoping review* dengan mencari literatur yang relevan dari *database* seperti PubMed, Wiley, EBSCO, SCOPUS, Google scholar dan *database* perpustakaan UGM. Artikel yang diterbitkan antara tahun 2013 hingga 2023 dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang melibatkan penelitian pada model hewan mengenai peran reseptor NMDA dalam kejadian kejang pada stroke iskemik akut.

Mengidentifikasi pertanyaan *scoping review*

Tahap ini merupakan tahap utama sebagai dasar isi suatu *scoping review*. Pertanyaan *scoping review* didasarkan pada fenomena yang akan diteliti. Tahap ini menentukan aspek-aspek penting yang akan dibahas pada penelitian. Penyusunan pertanyaan penelitian dalam *review* ini, menggunakan *framework population, exposure, outcome* (PEO) atau *population, exposure, theme* (PET) yang tercantum pada **Tabel 1**.

Berdasarkan *framework* PEO/PET yang sudah ditentukan, pertanyaan *scoping review* yang mungkin dipilih adalah, bagaimana peran reseptor glutamat NMDA dengan kejadian kejang pada pasien stroke iskemik akut?

Tabel 1. PEO atau PER pencarian literatur

<i>Population</i>	<i>Exposure</i>	<i>Outcomes/Themes</i>
Pasien dengan stroke iskemik akut	Reseptor glutamat NMDA	Kejadian kejang atau epilepsi pascastroke iskemik akut

Keterangan: NMDA: N-methyl-D-aspartate.

Mengidentifikasi penelitian yang relevan

Setelah mengidentifikasi pertanyaan *scoping review*, langkah selanjutnya adalah mengidentifikasi artikel yang relevan, hal ini dilakukan dengan menentukan parameter kunci berupa kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan pertanyaan *scoping review*, maka kriteria inklusi yang dapat disusun adalah: (1) Populasi dengan kondisi stroke iskemik akut dan kejang, (2) Keterlibatan reseptor NMDA, (3) Artikel diterbitkan dalam bahasa Inggris, (4) Penelitian primer hewan coba, serta (5) Artikel diambil dari *database* PubMed, Wiley, EBSCO, SCOPUS, Google scholar dan *database* perpustakaan UGM. Sementara kriteria eksklusi yaitu: (1) Artikel jenis *opinion papers*, *systematic review*, *literature review*, *narrative review*, *case report*.

Pencarian literatur

Pencarian literatur dalam kajian ini menggunakan *database* sesuai kriteria inklusi dengan menggunakan *Boolean operators* "AND/OR". Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu NMDA *receptor*, *glutamate*, *acute ischemic stroke*, *seizure*, *epilepsy* dan *pathophysiology* menggunakan *Boolean operators* "AND/OR" menjadi "NMDA *receptor* and *glutamate* and *acute ischemic stroke* and *seizure* or *epilepsy* and *pathophysiology*". Artikel yang sudah didapatkan dilakukan analisis, perbedaan, dan duplikasi. Proses pencarian dan pemilihan artikel sebagai literatur dilakukan dengan menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).¹²

Ekstraksi data

Ekstraksi data dilakukan pada artikel yang memenuhi kriteria. Data yang diekstraksi adalah data penelitian yang relevan seperti karakteristik subjek, metode, intervensi, dan hasil penelitian.

Sintesis data

Data yang telah diekstraksi dirangkum dalam tabel dan dianalisis secara naratif.

HASIL DAN DISKUSI

Seleksi studi

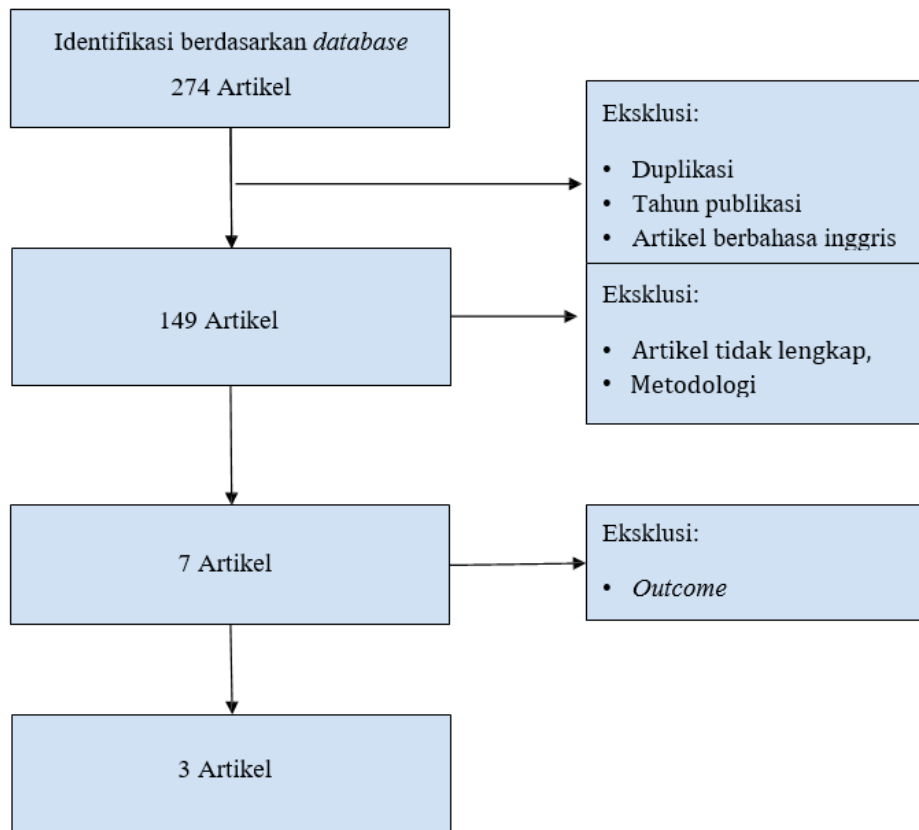
Seluruh artikel yang didapatkan melalui *database* sesuai kriteria inklusi, didapatkan 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan 65 artikel yang dieliminasi karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Rincian proses seleksi artikel dapat ditinjau pada **Gambar 1**.

Karakteristik studi

Karakteristik penelitian yang relevan mencakup informasi mengenai peran reseptor glutamat NMDA terhadap kejang pada stroke iskemik akut disusun pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**.

Penelitian mengenai peran reseptor NMDA dalam

patofisiologi stroke iskemik akut menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara peningkatan aktivitas reseptor ini dengan kejadian kejang dan kerusakan neuron.^{1,7,9} Eksitasi berlebihan dari reseptor NMDA oleh glutamat mengarah pada peningkatan influks ion kalsium ke dalam sel saraf, yang kemudian memicu serangkaian proses seluler destruktif.^{1,7}



Gambar 1. Diagram *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA)

Eksitotoksisitas glutamat pada stroke iskemik akut

Eksitotoksisitas adalah kondisi di mana jumlah neurotransmitter eksitatorik, terutama glutamat, dilepaskan dalam jumlah besar yang abnormal, sehingga menyebabkan kerusakan neuron.⁷ Pada stroke iskemik, suplai darah yang terganggu mengakibatkan penurunan kadar ATP dalam neuron, yang menyebabkan kegagalan pompa ion Na^+/K^+ -ATPase. Akibatnya, neuron mengalami depolarisasi yang menyebabkan pelepasan glutamat secara berlebihan ke dalam sinaps.¹³ Glutamat ini kemudian berikatan dengan berbagai reseptor di membran pascasinaps, termasuk reseptor NMDA, yang dikenal sangat sensitif terhadap ion kalsium.¹⁴

Reseptor NMDA adalah salah satu reseptor ionotropik yang sangat penting dalam proses transmisi sinaptik dan plastisitas sinapsis, terutama dalam pengaturan memori dan pembelajaran.^{1,15} Namun, ketika aktivasi reseptor ini tidak terkontrol, terutama

pada kondisi iskemik, hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel melalui peningkatan kadar ion kalsium intraseluler.¹³ Ion kalsium yang berlebihan di dalam sel saraf memicu aktivasi berbagai jalur molekuler yang menyebabkan apoptosis, termasuk aktivasi enzim degradasi protein seperti kalpain, fosfolipase, serta aktivasi jalur mitokondria yang menyebabkan pelepasan sitokrom C dan aktivasi kaspase.^{7,16}

Dalam konteks stroke iskemik akut, eksitotoksisitas glutamat dianggap sebagai salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan jaringan otak.¹ Selain merusak neuron, glutamat juga dapat mempengaruhi sel glial dan menyebabkan inflamasi jaringan, yang semakin memperparah cedera iskemik.¹⁷ Oleh karena itu, penghambatan jalur eksitotoksisitas melalui antagonisme reseptor NMDA menjadi strategi potensial dalam mencegah kerusakan saraf yang lebih lanjut.¹⁴

Reseptor NMDA dan jalur pensinyalan kalsium

Reseptor NMDA terdiri dari beberapa subunit, yang paling dominan adalah subunit GluN1, GluN2A-D, dan GluN3. Subunit GluN2B dan GluN2C diketahui sangat penting dalam proses eksitotoksitas yang terkait dengan stroke iskemik.^{7,18} Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi reseptor NMDA yang

mengandung GluN2B (NR2B) meningkat setelah terjadinya stroke, terutama pada wilayah yang mengalami kerusakan otak parah, seperti korteks dan hipokampus.¹⁹ NR2B mengaktifkan jalur *Ca²⁺-dependent downstream* yang memediasi kematian neuron dengan berikatan pada DAPK1 dan kompleks PSD-95/nNOS.¹³

Tabel 2. Karakteristik studi untuk perubahan reseptor NMDA pada stroke iskemik

Penelitian	Subjek	Metode	Intervensi	Hasil
Holmes <i>et al.</i> , 2017 ¹⁸	Tikus jantan WT (GluN2C ^{+/+}) dan tikus GluN2C KO/ <i>nβ-galactosidase knockout</i> (GluN2C ^{-/-}) dengan latar belakang C57BL/6 dan >F7, digunakan untuk menginduksi stroke.	Eksperimental	Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk wilayah penumbra WT (GluN2C ^{+/+}) dan tikus KO (GluN2C ^{-/-}) setelah 15 menit dan reperfusi 7 hari.	Kelompok GluN2C KO memiliki jumlah neuron yang bertahan hidup yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok WT. Temuan ini menunjukkan bahwa GluN2C memberikan efek neuroprotektif terhadap iskemia serebral secara <i>in vivo</i> , dan tanpa adanya ekspresi GluN2C, neuron menjadi lebih rentan terhadap gangguan iskemik

Keterangan: WT: *wild type*; KO: *knockout*.

Selain itu, reseptor NMDA juga berperan dalam regulasi jalur pensinyalan yang terlibat dalam neuroplastisitas dan respons inflamasi. Pada fase awal iskemia, aktivasi reseptor NMDA dapat memicu aktivasi jalur pensinyalan *cAMP response element-binding protein* (CREB) yang berperan dalam regulasi ekspresi faktor neurotropik, seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang berfungsi dalam perbaikan neuron. Namun, jika stimulasi NMDA berlebihan, respons ini dapat bergeser dari mekanisme perbaikan ke kerusakan neuron, terutama melalui peningkatan aktivasi jalur proapoptotik.^{7,13}

Peran antagonis NMDA dalam terapi stroke

Mengingat peran penting reseptor NMDA dalam patofisiologi stroke iskemik, berbagai upaya telah dilakukan untuk mengembangkan agen farmakologis yang dapat menghambat aktivitas reseptor ini. Antagonis reseptor NMDA, seperti memantine, MK-801, dan ketamin, telah diuji dalam berbagai model hewan dan studi klinis manusia.^{20,21} Memantine, misalnya, bekerja sebagai antagonis nonkompetitif terhadap reseptor NMDA dengan mengurangi influks ion kalsium berlebih tanpa sepenuhnya memblokir aktivitas fisiologis reseptor tersebut, yang menjadikannya agen terapeutik potensial.⁷

Antagonis reseptor NMDA terbukti efektif dalam mengurangi ukuran infark pada model hewan stroke, serta mengurangi kejadian kejang dan menghambat proses epileptogenesis.^{21,22} Namun, penggunaan klinisnya masih dibatasi oleh efek samping, seperti gangguan kognitif dan psikotomimetik, yang

berhubungan dengan antagonisme reseptor NMDA di area otak lainnya yang tidak terlibat dalam iskemia.^{7,14}

Ekspresi subunit reseptor NMDA pada stroke iskemik akut

Penelitian eksperimental pada model hewan telah mengidentifikasi perubahan signifikan dalam ekspresi subunit reseptor NMDA, terutama pada NR2B, setelah terjadinya iskemia serebral. Subunit ini terbukti meningkat secara signifikan di area otak dengan kerusakan parah akibat iskemia, seperti korteks serebral dan hipokampus.¹⁹ Studi yang dilakukan oleh Liu *et al.*¹⁹ menunjukkan bahwa ekspresi NR2B meningkat dalam beberapa jam setelah onset iskemia pada model tikus dengan stroke. Peningkatan ekspresi ini berhubungan dengan peningkatan kejadian kejang pada fase akut stroke, menandakan bahwa NR2B memiliki peran kunci dalam mediasi eksitotoksitas glutamat yang memicu kejang.

Selain NR2B, subunit GluN2C juga memiliki peran penting dalam pengaturan influks ion kalsium melalui kanal reseptor NMDA. Penghapusan subunit GluN2C dalam model hewan menunjukkan penurunan signifikan dalam keparahan kerusakan otak dan kejadian kejang pascastroke. Tikus yang diinduksi dengan stroke tetapi kekurangan subunit GluN2C mengalami pengurangan ukuran infark dan memiliki tingkat kelangsungan hidup neuron yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus kontrol. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa subunit GluN2C memainkan peran protektif dalam regulasi aktivitas reseptor NMDA selama kondisi iskemik.¹⁸

Tabel 3. Karakteristik studi untuk potensi kejang pada deregulasi reseptor NMDA dan potensi antagonis reseptor NMDA

Penelitian	Subjek	Metode	Intervensi	Hasil
Acutain <i>et al.</i> , 2021 ²³	Tikus wistar diberi injeksi shGluN2A untuk menginduksi reduksi ekspresi GluN2A dan kemudian dilakukan kultur neuron hipokampal	Eksperimental	Evaluasi kejadian kejang dan kemampuan memori	Penurunan ekspresi GluN2A mengubah rasio GluN2A/GluN2B tanpa mengubah ekspresi subunit GluN2B lainnya. Hewan-hewan ini menunjukkan peningkatan kerentanan kejang. Deregulasi dalam ekspresi GluN2A di hipokampus dikaitkan dengan kerentanan kejang dan mekanisme memori-pembelajaran.
Punnakkal <i>et al.</i> , 2017 ²⁴	Tikus Wistar jantan dan betina yang dikelompokkan sebagai neonatus (P5–P10) dan tikus remaja (P11–P16). Setelah itu, irisan hipokampus diambil dan dibuat kejang dengan aplikasi cairan serebrospinal buatan yang mengandung kalium tinggi tetapi tidak mengandung magnesium	Eksperimental	Tikus diberikan pan-antagonis reseptor NMDA (AP5). EFE direkam dari area CA1 dan DG hipokampus.	Terlepas dari kelompok usia, CA1 dan DG menunjukkan aktivitas epilepsi. Pemberian pan-antagonis reseptor NMDA AP5 dapat mengurangi jumlah EFE secara signifikan.

Keterangan: shGluN2A: *short hairpin RNA anti-GluN2A*; EFE: *epileptiform event*; CA1: cornu ammonis 1; DG: gyrus dentatus.

Aktivasi reseptor NMDA dan eksitotoksisitas

Eksitotoksisitas adalah salah satu mekanisme utama yang menghubungkan aktivasi reseptor NMDA dengan kejadian kejang pada stroke iskemik.^{1,9} Studi eksperimental menunjukkan bahwa neuron yang mengalami aktivasi berlebihan oleh glutamat mengalami peningkatan influks kalsium, yang pada gilirannya mengaktifkan jalur pensinyalan apoptosis dan inflamasi. Kelebihan kalsium intraseluler mengaktifkan berbagai enzim proteolitik, seperti kalpain, yang merusak struktur sitoskeleton dan protein integral seluler lainnya, mengarah pada kematian neuron.^{13,16}

Penelitian juga menunjukkan bahwa aktivasi reseptor NMDA tidak hanya mempengaruhi neuron, tetapi juga sel-sel glial yang berperan dalam menjaga lingkungan mikro otak. Sel-sel mikroglia, yang berfungsi sebagai sel imun utama di otak, menunjukkan aktivasi yang signifikan setelah terpapar glutamat yang berlebihan, yang kemudian memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α . Pelepasan sitokin ini memperparah kerusakan jaringan dengan menyebabkan peradangan di sekitar area infark, yang semakin memperburuk kerusakan sel otak dan berpotensi memicu kejadian kejang lebih lanjut.^{17,25}

Kejang pada fase akut stroke iskemik

Stroke merupakan penyebab kejang paling umum pada populasi lansia.²⁶ Dalam beberapa penelitian, kejadian kejang pada pasien stroke berhubungan erat dengan eksitotoksisitas glutamat

yang dimediasi reseptor NMDA.^{1,8,9} Pada model *in vitro* epilepsi pascastroke, terjadi peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler dan cedera akibat glutamat yang memproduksi aktivitas epileptiform pada neuron hipokampus. Ini menunjukkan bahwa peningkatan eksitasi reseptor NMDA oleh glutamat secara langsung memicu terjadinya kejang. Pemberian antagonis reseptor NMDA pada model epilepsi pascastroke berhasil mengurangi aktivitas kejang, mendukung peran penting reseptor ini dalam mekanisme kejadian kejang pascastroke.²⁷

Pada manusia, kejang pascastroke sering kali terjadi dalam 24–48 jam pertama setelah onset stroke, dan pasien dengan kejang pascastroke memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami epilepsi pascastroke.²⁰ Dalam studi klinis, pasien dengan kejadian kejang pascastroke memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa kejang.^{6,11} Ini menunjukkan bahwa kontrol terhadap aktivitas kejang, termasuk melalui modulasi aktivitas reseptor NMDA, dapat berperan penting dalam memperbaiki hasil klinis pada pasien stroke iskemik.

Penggunaan antagonis NMDA pada pengobatan

Antagonis reseptor NMDA, seperti memantine dan MK-801, telah banyak diteliti dalam upaya untuk mengurangi eksitotoksisitas dan mencegah kerusakan neuron yang lebih lanjut pada stroke iskemik. Memantine, yang merupakan antagonis nonkompetitif NMDA, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam model hewan dengan stroke. Dalam beberapa studi, pemberian memantine pada fase akut stroke

mampu mengurangi ukuran infark dan mencegah kerusakan saraf yang lebih lanjut dengan cara menekan influks kalsium berlebihan melalui reseptor NMDA.^{14,29}

Eksitotoksitas yang diinduksi oleh reseptor NMDA terjadi melalui peningkatan kalsium intraseluler, yang mengaktifkan jalur pensinyalan apoptosis dan inflamasi.¹⁶ Antagonis reseptor NMDA seperti memantine dan MK-801 menunjukkan potensi dalam mengurangi kejadian kejang dengan cara menghambat aliran ion kalsium melalui reseptor NMDA.¹⁹ Potensi penggunaan antagonis ini sebagai terapi antikonvulsan pada stroke iskemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut, namun hasil awal menunjukkan efek neuroprotektif yang menjanjikan.

RANGKUMAN

Reseptor NMDA memainkan peran penting dalam patofisiologi kejadian kejang pada stroke iskemik akut. Regulasi yang tepat terhadap aktivitas reseptor ini dapat menjadi kunci dalam mencegah kejadian kejang dan mengurangi kerusakan saraf pada pasien stroke iskemik akut. Antagonis reseptor NMDA menawarkan potensi sebagai terapi antikonvulsan, meskipun data sebagian besar masih terbatas pada penelitian praklinis. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaannya terutama dalam penelitian klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Kaplan-Arabaci O, Acari A, Ciftci P, Gozuacik D. Glutamate scavenging as a neuroreparative strategy in ischemic stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Mar 23;13:866738.
- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022). Ischemic Stroke. *StatPearls*.
- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 2020 Sep 1;48(9):561-6.
- Ghozy S, Reda A, Varney J, Elhawary AS, Shah J, Murry K, Sobeh MG, Nayak SS, Azzam AY, Brinjkji W, Kadirvel R. Neuroprotection in acute ischemic stroke: a battle against the biology of nature. *Frontiers in Neurology*. 2022 May 31;13:870141.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999 Sep 1;22(9):391-7.
- Nicolo JP, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *NeuroImage: Clinical*. 2019 Jan 1;24:102069.
- Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Molecular brain*. 2018 Dec;11:1-4.
- Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N. Post stroke seizures and epilepsy: from proteases to maladaptive plasticity. *Frontiers in cellular Neuroscience*. 2019 Sep 13;13:397.
- Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *European journal of neurology*. 2019 Jan;26(1):18-e3.
- Zhao Y, Li X, Zhang K, Tong T, Cui R. The progress of epilepsy after stroke. *Current neuropharmacology*. 2018 Jan 1;16(1):71-8.
- Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, Mandrekar J, Mikulik R, Brown Jr RD, Klaas JP. Seizures following ischemic stroke: frequency of occurrence and impact on outcome in a long-term population-based study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016 Jan 1;25(1):150-6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group* T. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, Xin L, Zhang Y, Cui X. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022 Jul 1;151:113125.
- Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in neurobiology*. 2014 Apr 1;115:157-88.
- Jewett, B. E., & Thapa, B. (2022). *Physiology, NMDA Receptor*. StatPearls Publishing.
- Chen S, Xu D, Fan L, Fang Z, Wang X, Li M. Roles of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022 Jan 7;14:797253.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine*. 2011 Jul;17(7):796-808.
- Holmes A, Zhou N, Donahue DL, Balsara R, Castellino FJ. A deficiency of the GluN2C subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is neuroprotective in a mouse model of ischemic stroke. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018 Jan 1;495(1):136-44.
- Liu Z, Zhao W, Xu T, Pei D, Peng Y. Alterations of NMDA receptor subunits NR1, NR2A and NR2B mRNA expression and their relationship to apoptosis following transient forebrain ischemia. *Brain research*. 2010 Nov 18;1361:133-9.
- Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsi & Behavior*. 2011 Dec 1;22(4):617-40.
- Sivakumar S, Ghasemi M, Schachter SC. Targeting NMDA receptor complex in management of epilepsy. *Pharmaceuticals*. 2022 Oct 21;15(10):1297.
- Stanton JA, Williams EI, Betterton RD, Davis TP, Ronaldson PT. Targeting organic cation transporters at the blood-brain barrier to treat ischemic stroke in rats. *Experimental neurology*. 2022 Nov 1;357:114181.
- Acutain MF, Griebler Luft J, Vazquez CA, Popik B, Cercato MC, Epstein A, Salvetti A, Jerusalinsky DA, de Oliveira Alvares L, Baez MV. Reduced expression of hippocampal GluN2A-NMDAR increases seizure susceptibility and causes deficits in contextual memory. *Frontiers in Neuroscience*. 2021 Apr 9;15:644100.
- Punnakkal P, Dominic D. NMDA receptor GluN2 subtypes control epileptiform events in the hippocampus. *NeuroMolecular Medicine*. 2018 Mar;20:90-6.
- Tröscher AR, Gruber J, Wagner JN, Böhm V, Wahl AS, von Oertzen TJ. Inflammation mediated epileptogenesis as possible mechanism underlying ischemic post-stroke epilepsy. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021 Dec 13;13:781174.
- Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate medical journal*. 2006 Sep;82(971):568-72.
- DeLorenzo RJ, Sun DA, Blair RE, Sombati S. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *International review of neurobiology*. 2007 Jan 1;81:59-84.

28. Phan J, Ramos M, Soares T, Parmar MS. Poststroke seizure and epilepsy: a review of incidence, risk factors, diagnosis, pathophysiology, and pharmacological therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022(1):7692215.
29. Pichardo-Rojas D, Pichardo-Rojas PS, Cornejo-Bravo JM, Serrano-Medina A. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: preclinical and clinical analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023 Jan 19;17:1096372.

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