

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 Lainnya	Lateralisasi kanan, paresis nervus VII dan XII kanan tipe sentral	Tidak ada	Tidak ada
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

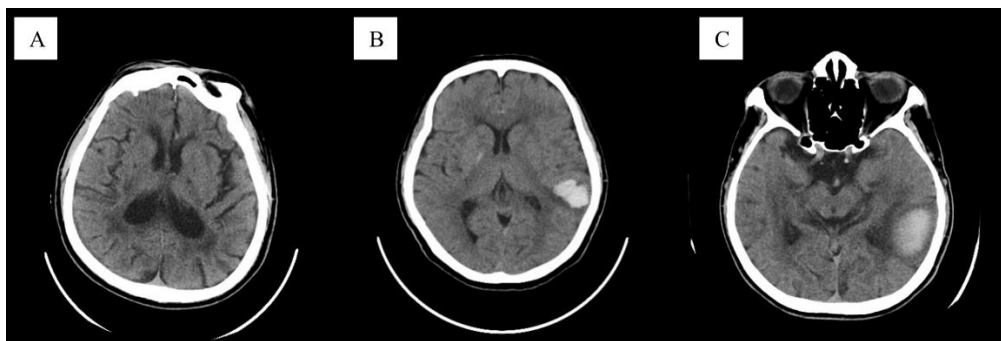
Perempuan usia 61 tahun dirujuk dari RS swasta dengan keluhan gangguan komunikasi mendadak setelah bangun tidur disertai nyeri kepala intensitas sedang. Terdapat riwayat hipertensi. Pada pemeriksaan didapatkan gangguan bahasa berupa *non-fluent*, komprehensi abnormal, repetisi abnormal, *naming* abnormal, *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 Ke-1	Ke-3	Ke-0	Kasus 2 Ke-1	Ke-3	Ke-0	Kasus 3 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 okcludin 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, Kouчек 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 Husseini 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.