

# Berkala NeuroSains

## DAFTAR ISI

|  |         |
|--|---------|
| <b>Efektivitas suplementasi <i>Boswellia serrata</i> dan <i>Curcuma longa</i> terhadap intensitas nyeri punggung bawah akut nonneuropatik</b><br>Ari Astuti, Yudiyanta, Samekto Wibowo | 103-108 |
| <b>Hubungan kadar <i>nitric oxide</i> dengan tingkat keparahan klinis pasien stroke iskemik akut</b><br>Clara Novena Bittikaka, Astuti Prodjohardjono                                  | 109-116 |
| <b>Peranan robot sebagai <i>artificial intelligence</i> untuk penanganan <i>autism spectrum disorder</i>: tinjauan sistematis</b><br>Luthfi Hanityo, Sri Sutarni                       | 117-125 |
| <b>Skor THRIVE sebagai prediktor disabilitas jangka panjang pasien stroke iskemik akut</b><br>Jhon Kenedi, Paryono, Ahmad Asmedi   | 126-130 |
| <b>Efikasi pregabalín terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan <i>central post-stroke pain (CPSP)</i>: Tinjauan sistematis</b><br>Mirza Taftazani, Yudiyanta                 | 131-137 |
| <b>Pengaruh <i>resistance training</i> terhadap fungsi kognitif pada pasien <i>mild cognitive impairment</i></b><br>Ari Astuti, Astuti Prodjohardjono, Indarwati Setyaningsih          | 138-144 |
| <b>Manifestasi neurologis pada COVID-19</b><br>Clara Novena Bittikaka, Sekar Satiti  | 145-152 |



# Efektivitas suplementasi *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* terhadap intensitas nyeri punggung bawah akut nonneuropatik

*The effectiveness of Boswellia serrata and Curcuma longa supplementation on the intensity of non-neuropathic acute low back pain*

Ari Astuti\*, Yudiyanta\*\*, Samekto Wibowo\*\*

\*SMF Saraf RSI Klaten< Jawa Tengah

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

---

## Abstract

---

### Keywords:

*Boswellia serrata,*  
*Curcuma longa,*  
*acute low back pain,*  
*non-neuropathic*

*Low back pain (LBP) is one of disability cause in the world. Non-opioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in long-term use are effective to reduce the intensity of LBP, but cause gastrointestinal bleeding, hypertension, heart failure, and decreased kidney function. Effective and safe alternative therapies for pain management is needed. This study aims to determine the effectiveness of Boswellia serrata and Curcuma longa supplementation to reduce non-neuropathic acute LBP. This study was a double blind randomized controlled trial conducted from July 2020 to March 2021 with 89 subjects analyzed consisting of 44 subjects in the intervention group and 45 subjects in the control group. The intervention group was given a combination of Boswellia serrata 150 mg + Curcuma longa 350 mg/12 hours and paracetamol 500 mg/8 hours for seven days, while the control group took placebo/12 hours and paracetamol 500 mg/8 hours for seven days. The difference in VAS score before and after the intervention was analyzed by independent T-test. Mean reduction in VAS score in the morning, evening, and daily for 24 hours showed that the mean reduction in VAS score at moderate and severe pain intensity was higher in the intervention group than in the control group. In the daily assessment for 24 hours, mean VAS score reduction in severe pain was higher (41.14 mm) than the control group (26 mm) ( $p=0.024$ ), and for moderate pain, the mean decrease in VAS score in the intervention group was higher (20.32 mm) compared to the control group (17.05 mm,  $p=0.049$ ). The combination of Boswellia serrata and Curcuma longa supplementation can be considered for moderate and severe intensity of non-neuropathic acute LBP.*

---

## Abstrak

---

### Kata kunci:

*Boswellia serrata,*  
*Curcuma longa,*  
*nyeri punggung bawah*  
*akut,*  
*nonneuropatik*

*Nyeri punggung bawah merupakan penyebab disabilitas nomor satu di dunia. Analgetik nonopioid dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) pada penggunaan jangka panjang efektif menurunkan intensitas nyeri punggung bawah, tetapi menyebabkan perdarahan gastrointestinal, gagal jantung, dan penurunan fungsi ginjal. Terapi alternatif yang efektif dan aman untuk manajemen nyeri sangat dibutuhkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penambahan kombinasi Boswellia serrata dan Curcuma longa dalam menurunkan intensitas nyeri punggung bawah akut nonneuropatik. Penelitian dilakukan dengan metode uji acak tersamar ganda dengan pengambilan sampel dari bulan Juli 2020 hingga Maret 2021 dengan 89 subjek yang terdiri dari 44 subjek kelompok intervensi dan 45 subjek kelompok kontrol. Kelompok intervensi mengkonsumsi kombinasi Boswellia serrata 150 mg+Curcuma longa 350 mg/12 jam serta parasetamol 500 mg/8 jam selama tujuh hari, sedangkan kelompok kontrol mengkonsumsi plasebo/12 jam dan parasetamol 500 mg/8 jam selama tujuh hari. Perbedaan nilai VAS sebelum dan setelah intervensi dianalisis dengan independent T-test. Rerata penurunan nilai VAS pagi hari, malam hari, dan harian selama 24 jam menunjukkan penurunan nilai VAS pada intensitas nyeri sedang dan berat lebih tinggi pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol. Pada penilaian harian selama 24 jam, rerata penurunan nilai VAS pada nyeri intensitas berat lebih tinggi (41,14 mm) dibanding kelompok kontrol (26 mm,  $p=0,024$ ), dan pada nyeri intensitas sedang, rerata penurunan nilai VAS pada kelompok intervensi lebih tinggi (20,32 mm) dibanding kelompok kontrol (17,05 mm,  $p=0,049$ ). Penambahan kombinasi Boswellia serrata dan Curcuma longa dapat dipertimbangkan untuk nyeri punggung bawah akut nonneuropatik dengan intensitas sedang dan berat.*

---

### Correspondence:

[ria.artophilia@gmail.com](mailto:ria.artophilia@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Nyeri punggung bawah adalah sensasi nyeri, tegangan otot, atau kekakuan yang dirasakan mulai dari bawah batas kosta hingga lipatan atas gluteal inferior, dengan atau tanpa nyeri skiatika. Insidensi tertinggi nyeri punggung bawah dilaporkan pada usia 30 tahun dan meningkat seiring bertambahnya usia hingga 60-65 tahun dengan prevalensi tahun pertama kejadian sekitar 38% dan prevalensi seumur hidup yaitu 40%.<sup>1,2,3</sup>

Analgetik nonopioid seperti parasetamol dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang bekerja sebagai inhibitor nonselektif maupun inhibitor selektif COX-2 digunakan luas sebagai obat antinyeri. Walaupun OAINS dapat menurunkan inflamasi dan nyeri secara efektif, penggunaan jangka panjang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, hipertensi, gagal jantung, dan penurunan fungsi ginjal. Akibat meningkatnya efek samping yang dilaporkan, terapi alternatif yang efektif dan aman untuk nyeri sangat dibutuhkan.<sup>4</sup>

Senyawa curcumin pada *Curcuma longa* memodulasi respons inflamasi dengan mengatur aktivitas COX-2, LOX, dan enzim *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) sehingga menghambat produksi sitokin inflamasi.<sup>5</sup> Sedangkan senyawa *boswellic acid* yang terkandung dalam *Boswellia serrata* dilaporkan dapat menurunkan sintesis leukotrien melalui blokade aktivitas 5-LOX dan menurunkan jalur regulasi NF- $\kappa$ B yang selama ini juga berperan dalam sintesis sitokin pro-inflamasi. Hal ini dipertimbangkan sebagai mekanisme dasar paling fundamental pada agen antiinflamasi.<sup>7</sup> Studi ini bertujuan untuk menunjukkan efektivitas penambahan kombinasi *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* terhadap nyeri punggung bawah akut nonneuropatik.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode uji acak tersamar ganda yang membandingkan efektivitas antara kombinasi *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* dengan plasebo untuk menurunkan intensitas nyeri punggung bawah akut nonneuropatik pada pasien di puskesmas Ngaglik I Yogyakarta. Kriteria inklusi adalah pasien dengan nyeri punggung bawah akut nonneuropatik dengan usia  $\geq 18$  tahun, nilai VAS sebelum terapi 30 mm-70 mm, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien mengkonsumsi obat analgetik lain, riwayat alergi terhadap komponen parasetamol, *B. serrata* dan atau *C. longa*, pasien dengan gangguan hati dan ginjal yang berat, dan pasien yang mengkonsumsi alkohol, hamil, menyusui, atau timbul efek samping.

Pengumpulan sampel penelitian dilakukan selama sembilan bulan dari bulan Juli 2020 hingga Maret 2021 dan terkumpul 114 subjek. Dua puluh lima subjek

dieksklusi karena 21 subjek tidak mengembalikan lembar responden dan 4 subjek mengalami reaksi efek samping selama penelitian sehingga subjek yang dianalisis sebanyak 89 pasien. Empat puluh lima subjek kelompok kontrol mendapatkan terapi parasetamol 500 mg dengan dosis 3 kali sehari dan plasebo dengan dosis 2 kali sehari sedangkan 44 subjek kelompok intervensi mendapatkan terapi parasetamol 500 mg 3 kali sehari dan kombinasi *Boswellia serrata* 150 mg + *Curcuma longa* 350 mg 2 kali sehari. Subjek diminta mengisi kuesioner untuk evaluasi skala nyeri dengan penilaian *Visual Analogue Scale I* (VAS) yang dirasakan setiap hari selama tujuh hari pengobatan. Penilaian skala nyeri dilakukan sebelum minum obat pertama kali sebelum intervensi, dua jam pascaminum obat pada pagi hari, dua jam pascaminum obat pada malam hari, dan penilaian secara umum selama 24 jam yang dilakukan subjek sebelum tidur.

Subjek yang mengalami efek samping dilakukan manajemen tatalaksana dan dinilai apakah intervensi tetap dilanjutkan atau *drop out*. Analisis data dilakukan dalam dua tahap, yaitu analisis deskriptif dan analitik. Analisis deskriptif digunakan untuk mengetahui karakteristik dasar subjek penelitian seperti rerata nilai VAS sebelum intervensi, usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), riwayat penyakit dahulu, riwayat penggunaan obat, dan riwayat alergi obat. Analisis statistik perbedaan intensitas nyeri VAS sebelum dan setelah intervensi dilakukan dengan *independent T-test*, dikelompokkan berdasarkan intensitas nyeri yang dirasakan subjek sebelum intervensi, yaitu intensitas nyeri ringan (VAS <40 mm), intensitas nyeri sedang (VAS 40-69 mm), dan intensitas nyeri berat (VAS 70 mm). Hasil uji statistik disajikan dalam bentuk tabel dan dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

## HASIL

### Karakteristik Dasar

Hasil analisis variabel rerata nilai VAS sebelum intervensi pada kelompok kontrol, yaitu  $46,98 \pm 20,52$  sedangkan kelompok intervensi  $45,95 \pm 19,74$  ( $p = 0,811$ ). Subjek penelitian memiliki rata-rata usia  $51,31 \pm 12,42$  tahun dan  $49,36 \pm 14,89$  tahun ( $p = 0,504$ ). Usia subjek termuda adalah 24 tahun dan usia subjek tertua adalah 84 tahun. Proporsi jenis kelamin kelompok kontrol lebih banyak wanita (57,8%) dan kelompok intervensi berimbang (50,0%) namun mayoritas subjek penelitian adalah wanita dengan jumlah 54 orang (60,7%) ( $p = 0,462$ ). Indeks massa tubuh subjek paling banyak

terdapat pada kelompok normal, yaitu 62 subjek (61,38%) diikuti kelompok *overweight*, yaitu 19 subjek (18,81%) dan kelompok *underweight*, yaitu 12 subjek (11,90%) ( $p = 0,060$ ).

Pada kedua kelompok, tidak terdapat perbedaan riwayat penyakit dahulu yang signifikan. Tidak terdapat subjek yang mengkonsumsi alkohol, hamil atau menyusui. Riwayat alergi obat sebelum intervensi terdapat pada 7 subjek secara keseluruhan (kelompok kontrol,  $n = 3$ ; kelompok intervensi,  $n = 4$ ). Satu subjek pada kelompok kontrol mengalami alergi terhadap amoksisilin dan dua subjek alergi terhadap obat warung, tetapi subjek tidak mengetahui nama obat tersebut. Satu subjek pada kelompok intervensi mengalami alergi

terhadap antalgin, satu subjek alergi terhadap fenofibrat, dan satu subjek alergi terhadap sulfametoksazole (tabel 1).

Berdasarkan analisis tersebut tidak ada perbedaan bermakna pada berbagai variabel antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi sehingga karakteristik dasar semua variabel bersifat homogen.

### Perubahan Nilai VAS

Nyeri punggung bawah akut nonneuropatik yang dialami subjek sebelum intervensi terbagi menjadi tiga kategori yaitu nyeri intensitas ringan, sedang, dan berat. Pada kelompok kontrol diperoleh 17 subjek yang mengalami nyeri punggung bawah akut nonneuropatik

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

| Karakteristik Dasar              | Kelompok Kontrol (n=45) |    | Kelompok Intervensi (n=44) |    | p-value            |                    |
|----------------------------------|-------------------------|----|----------------------------|----|--------------------|--------------------|
|                                  | n                       | %  | n                          | %  |                    |                    |
| Rerata nilai VAS (rerata ± SD)   | 46,98±20,52             |    | 45,95±19,74                |    | 0,811              |                    |
| Usia (rerata ± SD)               | 51,31±12,42             |    | 49,36±14,89                |    | 0,504 <sup>#</sup> |                    |
| Jenis kelamin                    | Pria                    | 19 | 42,2                       | 22 | 50,0               | 0,462              |
|                                  | Wanita                  | 26 | 57,8                       | 22 | 50,0               |                    |
| Status                           | Menikah                 | 44 | 97,8                       | 43 | 97,7               | 1,000 <sup>§</sup> |
|                                  | Belum menikah           | 1  | 2,2                        | 1  | 2,3                |                    |
| Pendidikan terakhir              | Tidak sekolah           | 4  | 8,9                        | 1  | 2,3                | 0,374              |
|                                  | SD                      | 17 | 37,8                       | 22 | 50,0               |                    |
|                                  | SMP                     | 10 | 22,2                       | 7  | 15,9               |                    |
|                                  | SMA                     | 9  | 20,0                       | 6  | 13,6               |                    |
|                                  | Diploma                 | 1  | 2,2                        | 4  | 9,1                |                    |
|                                  | S1                      | 4  | 8,9                        | 4  | 9,1                |                    |
| Pekerjaan                        | IRT/tidak               | 12 | 26,7                       | 13 | 29,5               | 0,979              |
|                                  | PNS/pensiunan           | 5  | 11,1                       | 4  | 9,1                |                    |
|                                  | Swasta                  | 10 | 22,2                       | 9  | 20,5               |                    |
|                                  | Petani/buruh/dagang     | 18 | 40,0                       | 18 | 40,9               |                    |
| Indeks massa tubuh (rerata ± SD) | 23,99±5,03              |    | 22,24±3,53                 |    | 0,060 <sup>#</sup> |                    |
| Riwayat hipertensi               | Ya                      | 17 | 37,8                       | 8  | 18,2               | 0,059 <sup>*</sup> |
|                                  | Tidak                   | 28 | 62,2                       | 36 | 81,8               |                    |
| Riwayat diabetes mellitus        | Ya                      | 4  | 8,9                        | 0  | 0,0                | 0,117 <sup>§</sup> |
|                                  | Tidak                   | 41 | 91,1                       | 44 | 100,0              |                    |
| Riwayat penyakit hepar           | Ya                      | 1  | 2,2                        | 1  | 2,3                | 1,000 <sup>§</sup> |
|                                  | Tidak                   | 44 | 97,8                       | 43 | 97,7               |                    |
| Riwayat penyakit ginjal          | Ya                      | 0  | 0,0                        | 0  | 0,0                | -                  |
|                                  | Tidak                   | 45 | 100,0                      | 44 | 100,0              |                    |
| Riwayat gangguan cerna           | Ya                      | 9  | 20,0                       | 7  | 15,9               | 0,615              |
|                                  | Tidak                   | 36 | 80,0                       | 37 | 84,1               |                    |
| Riwayat penyakit lain            | Ya                      | 3  | 6,7                        | 3  | 6,8                | 1,000 <sup>§</sup> |
|                                  | Tidak                   | 42 | 93,3                       | 41 | 93,2               |                    |
| Riwayat alergi obat              | Ya                      | 3  | 6,7                        | 4  | 9,1                | 0,714 <sup>§</sup> |
|                                  | Tidak                   | 42 | 93,3                       | 40 | 90,9               |                    |
| Riwayat pemakaian obat           | Ya                      | 5  | 11,1                       | 1  | 2,3                | 0,203 <sup>§</sup> |
|                                  | Tidak                   | 40 | 88,9                       | 43 | 97,7               |                    |
| Konsumsi alkohol                 | Ya                      | 0  | 0,0                        | 0  | 0,0                | -                  |
|                                  | Tidak                   | 45 | 100,0                      | 44 | 100,0              |                    |
| Kehamilan/menyusui               | Ya                      | 0  | 0,0                        | 0  | 0,0                | -                  |
|                                  | Tidak                   | 45 | 100,0                      | 44 | 100,0              |                    |

\*Chi-Square test, <sup>§</sup>Fisher exact test, <sup>#</sup>Mann Whitney, SD: standar deviasi

intensitas ringan, 20 subjek yang mengalami nyeri intensitas sedang, dan 8 subjek yang mengalami nyeri intensitas berat. Sedangkan pada kelompok intervensi diperoleh 15 subjek yang mengalami nyeri punggung bawah akut nonneuropatik intensitas ringan, 22 subjek yang mengalami nyeri intensitas sedang, dan 7 subjek yang mengalami nyeri intensitas berat (tabel 2).

Berdasarkan kategori intensitas nyeri dengan penelitian *systematic review* sebelumnya,<sup>8</sup> subjek dikatakan mencapai nilai MCID (*Minimum Clinically Important Difference*) atau perbedaan nilai VAS yang penting secara klinis pada intensitas nyeri ringan apabila mengalami penurunan VAS minimal 17% (6 mm) dari nyeri sebelum dilakukan intervensi. Pada intensitas nyeri sedang, subjek mencapai MCID apabila mengalami penurunan VAS minimal 23% (13 mm). Sedangkan pada intensitas nyeri berat, subjek dikatakan telah mencapai nilai MCID atau perbedaan nilai yang penting secara klinis apabila subjek mengalami penurunan VAS minimal 24% (21 mm).

Tabel 2. Rerata penurunan nilai VAS pada pagi hari, malam hari, dan harian sesuai kategori intensitas nyeri (dalam milimeter)

| Intensitas nyeri | Kelompok kontrol |       | Kelompok intervensi |       | p-value |
|------------------|------------------|-------|---------------------|-------|---------|
|                  | Rerata           | SD    | Rerata              | SD    |         |
| <b>Pagi</b>      |                  |       |                     |       |         |
| Ringan           | 14,59            | 11,54 | 10,13               | 7,21  | 0,742   |
| Sedang           | 20,95            | 8,3   | 19,27               | 11,27 | 0,632   |
| Berat            | 25,38            | 8,12  | 37,86               | 10,3  | 0,041*  |
| <b>Malam</b>     |                  |       |                     |       |         |
| Ringan           | 10,88            | 3,23  | 8,67                | 7,29  | 0,661   |
| Sedang           | 15,32            | 8,99  | 19,95               | 2,09  | 0,047*  |
| Berat            | 26,25            | 9,05  | 33                  | 8,02  | 0,035*  |
| <b>Harian</b>    |                  |       |                     |       |         |
| Ringan           | 12,41            | 8,75  | 9,40                | 8,13  | 0,521   |
| Sedang           | 17,05            | 10,67 | 20,32               | 5,14  | 0,049*  |
| Berat            | 26               | 9,49  | 41,14               | 7,41  | 0,024*  |

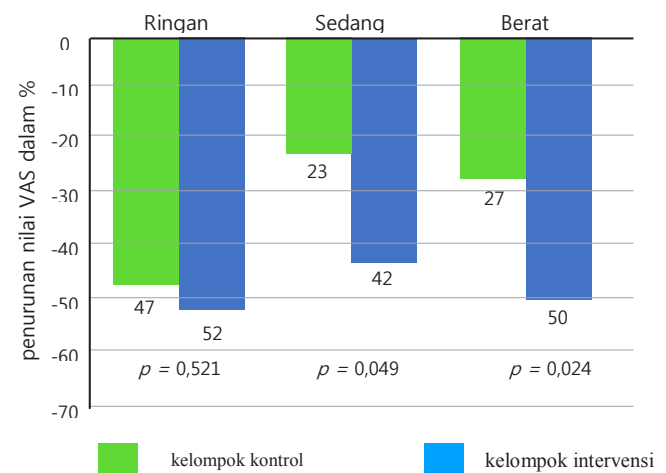
\*Independent T-test signifikan bila  $p < 0,05$ , SD: standar deviasi

Rerata perubahan nilai VAS pada intensitas nyeri berat di pagi hari pada kelompok intervensi lebih tinggi, yaitu sebesar  $37,86 \pm 10,3$  mm dibanding kelompok kontrol yang reratanya  $25,38 \pm 8,12$  mm ( $p = 0,041$ ). Penilaian malam hari menunjukkan rerata perubahan nilai VAS kelompok intervensi lebih tinggi, yaitu sebesar  $19,95 \pm 2,09$  mm dibanding kelompok kontrol yang reratanya  $15,32 \pm 8,99$  mm ( $p = 0,047$ ). Pada intensitas nyeri berat, rerata perubahan nilai VAS kelompok intervensi juga lebih tinggi, yaitu sebesar  $33 \pm 8,02$  mm dibanding kelompok kontrol yang reratanya  $26,25 \pm 9,05$  mm ( $p = 0,035$ ). Pada penilaian nyeri harian selama 24 jam, rerata perubahan nilai VAS kelompok intervensi lebih tinggi, yaitu sebesar  $20,32 \pm 5,14$  mm dibanding kelompok kontrol yang reratanya  $17,05 \pm 10,67$  mm ( $p$

$= 0,049$ ). Pada intensitas nyeri berat, rerata perubahan nilai VAS kelompok intervensi juga lebih tinggi, yaitu sebesar  $41,14 \pm 7,41$  mm dibanding kelompok kontrol yang reratanya  $26 \pm 9,49$  mm ( $p = 0,024$ ) (tabel 2).

Rerata perubahan nilai VAS pada kelompok intervensi secara umum lebih tinggi pada intensitas nyeri sedang dan berat dibanding kelompok kontrol dengan  $p < 0,05$ . Rerata penurunan nilai VAS harian pada nyeri intensitas ringan kelompok intervensi lebih tinggi, yaitu sebesar 52% dibanding kelompok kontrol (47%) namun tidak signifikan ( $p = 0,521$ ). Pada nyeri intensitas sedang, rerata penurunan nilai VAS harian pada kelompok intervensi lebih tinggi, yaitu sebesar 42% dibanding kelompok kontrol (23%,  $p = 0,049$ ). Pada nyeri intensitas berat, kelompok intervensi juga memiliki penurunan nilai VAS harian lebih tinggi, yaitu sebesar 50% dibanding kelompok kontrol (27%) dengan hasil yang signifikan ( $p = 0,024$ ) (gambar 1).

Gambar 1. Grafik persentase rerata perubahan nilai VAS harian setelah intervensi



### Efek samping

Pada kelompok kontrol terdapat 10 subjek yang mengalami efek samping terdiri dari 1 subjek (2%) yang mengalami bibir kering, 1 subjek (2%) mengalami lidah pahit, 2 subjek (4%) mengalami mual, 4 subjek (8%) mengalami nyeri perut, 1 subjek (2%) mengalami diare, dan 2 subjek (4%) mengalami penurunan nafsu makan. Terdapat 1 subjek yang mengalami diare, 1 subjek yang mengalami mual, dan 1 subjek yang mengalami penurunan nafsu makan menghentikan obat pada hari ketiga sehingga masuk dalam kategori *drop out*.

Pada kelompok intervensi tercatat 8 subjek yang mengalami efek samping yaitu 1 subjek (2%) yang mengalami mual, 1 subjek (2%) mengalami nyeri perut, 2 subjek (4%) mengalami menstruasi setelah amenorrhea, 1 subjek (2%) mengalami penurunan nafsu makan, 1 subjek (2%) mengalami peningkatan nafsu makan, dan 2 subjek (4%) mengalami keluhan

mengantuk lebih dari hari biasanya pasca minum obat. Satu subjek yang mengalami efek samping menstruasi setelah sebelumnya tidak menstruasi (amenorrhea) selama 1 tahun menghentikan minum obat pada hari ke empat sedangkan subjek lain yang mengalami menstruasi setelah amenorrhea selama 9 tahun tetap melanjutkan minum obat dan tidak didapatkan efek samping hingga hari ketujuh. Saat dilakukan evaluasi, subjek tersebut mengalami siklus menstruasi yang teratur hingga tiga bulan pascaintervensi dihentikan. Dengan demikian kelompok intervensi mengalami efek samping lebih sedikit dibanding kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan efek samping yang signifikan pada kelompok kontrol maupun kelompok intervensi (tabel 3).

Tabel 3. Efek samping pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi

| Efek samping          | Kelompok kontrol |   | Kelompok intervensi |   | p     |
|-----------------------|------------------|---|---------------------|---|-------|
|                       | n                | % | n                   | % |       |
| Bibir kering          | 1                | 2 | 0                   | 0 | 0,854 |
| Lidah pahit           | 1                | 2 | 0                   | 0 | 0,854 |
| Mual                  | 2                | 4 | 1                   | 2 | 0,492 |
| Nyeri perut           | 4                | 8 | 1                   | 2 | 0,492 |
| Diare                 | 1                | 2 | 0                   | 0 | 0,379 |
| Menstruasi            | 0                | 0 | 2                   | 4 | 0,857 |
| Nafsu makan menurun   | 2                | 4 | 1                   | 2 | 0,492 |
| Nafsu makan meningkat | 0                | 0 | 1                   | 2 | 0,854 |
| Mengantuk             | 0                | 0 | 2                   | 4 | 0,296 |

## DISKUSI

Penurunan nilai VAS lebih tinggi yang dialami subjek yang mendapat kombinasi *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* dapat disebabkan oleh adanya efek analgesik yang terkandung dalam kedua komponen herbal tersebut. Senyawa curcumin pada *Curcuma longa* dan senyawa asam boswellia (*boswellic acid/BA*) pada *Boswellia serrata* menurunkan mediator inflamasi. Curcumin memodulasi respons inflamasi dengan mengatur aktivitas COX-2, LOX, dan enzim *inducible nitric oxide synthase* (iNOS); menghambat produksi sitokin inflamasi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) -1, -2, -6, -8, dan -12, *monocyte chemoattractant protein* (MCP), dan protein penghambat migrasi; *down-regulation mitogen-activated* dan Janus kinase; serta menghambat metabolisme AA (asam arakidonat) dan peradangan pada kulit epidermis tikus melalui supresi jalur COX dan LOX.<sup>6</sup>

Ekstrak etanol pada *Curcuma longa* juga meningkatkan konsentrasi serotonin, noradrenalin dan dopamin serta meningkatkan *turnover* serotonin di sentral.<sup>7,8</sup> Serotonin di sistem saraf pusat dan perifer telah lama dianggap memiliki peran penting dalam pengendalian nyeri, yaitu melalui jalur inhibisi desenden.<sup>9</sup> Derivat utama pada BA yang terkandung

dalam *Boswellia serrata* menurunkan sintesis leukotrien melalui blokade aktivitas 5-LOX dan menurunkan jalur regulasi NF- $\kappa$ B yang selama ini berperan dalam sintesis sitokin proinflamasi. Hal ini dipertimbangkan sebagai mekanisme dasar paling fundamental pada agen antiinflamasi.<sup>10</sup>

Formula *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* untuk pasien osteoarthritis juga pernah dibandingkan dengan celecoxib. Pemberian *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* dengan total dosis kombinasi 500 mg/12 jam memberikan hasil lebih baik dibanding celecoxib 100 mg/12 jam yang menunjukkan penurunan intensitas nyeri, penurunan nyeri tekan sekitar sendi, dan perbaikan jarak langkah, serta tidak menimbulkan efek samping terhadap tekanan darah, denyut jantung, laju napas, status hematologis, faal ginjal, dan faal hati.<sup>10</sup> Kombinasi kedua tanaman herbal ini juga memberikan efek analgesik tambahan yang signifikan pada pasien dengan cedera muskulus rotator (*rotator cuff tear*) yang menjalani koreksi tendon supraspinatus dengan operasi artroskopi, dimana nyeri yang ditimbulkan pascaoperasi ini merupakan nyeri hebat.<sup>11</sup> Penelitian ini mendukung kedua penelitian tersebut di atas dan menunjukkan bahwa penambahan kombinasi *Boswellia Serrata* dan *Curcuma longa* dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien nyeri punggung bawah akut nonneuropatik dengan nyeri intensitas sedang dan berat.

Pada penilaian efek samping, tidak terdapat efek samping yang signifikan pada kelompok kontrol maupun kelompok intervensi. Namun demikian, efek samping yang ditimbulkan oleh kelompok intervensi lebih sedikit dibanding kelompok kontrol. Efek samping mual, nyeri perut, maupun nafsu makan meningkat dapat dijumpai pada pemberian ekstrak curcumin yang terkandung pada *Curcuma longa*. Efek menstruasi yang dialami oleh dua subjek pada kelompok intervensi dapat disebabkan oleh efek estrogenik *Curcuma longa*. Curcumin memberikan efek protektan pada jaringan reseptor estrogen sehingga dapat mengatur menstruasi, mengurangi intensitas nyeri menstruasi (dismenorrhea), mengurangi amenorrhea dan mengurangi risiko karsinoma uteri serta merupakan stimulan uterus yang ringan dan suportif.<sup>12,13</sup> Efek samping sedatif yang muncul pada subjek kelompok intervensi dapat disebabkan karena senyawa *3-acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid* (AKBA) pada *Boswellia serrata*. Evaluasi efek analgesik dengan metode *hot-wire* dan kompresi mekanis pada tikus (*Mus musculus*) yang menunjukkan bahwa fraksi *Boswellia serrata* memberikan efek analgesik mirip morfin dan menurunkan aktivitas motorik spontan serta menyebabkan ptosis pada hewan coba.<sup>14</sup>

Penelitian ini termasuk dalam uji klinis fase dua akhir yang membuktikan bahwa obat bermanfaat secara klinis pada penyakit tertentu dengan melakukan uji

acak, tersamar ganda, dan membandingkannya dengan placebo atau obat standar yang telah dikenal (*double blind randomized clinical trial*). Dengan demikian penelitian ini mengetahui kedudukan penambahan obat herbal kombinasi *Boswellia serrata* 150 mg dan *Curcuma longa* 350 mg dibandingkan dengan obat standar, yaitu parasetamol untuk menurunkan intensitas nyeri punggung bawah akut nonneuropatik.

## SIMPULAN

Penambahan kombinasi *Boswellia serrata* dan *Curcuma longa* lebih baik dibanding pemberian parasetamol saja untuk menurunkan intensitas nyeri sedang dan berat pada pasien dengan nyeri punggung bawah akut nonneuropatik.

## DAFTAR PUSTAKA

- McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC. Wall and Melzack's Textbook of Pain: Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013.
- Patel HD, Uppin RB, Naidu AR, Rao YR, Khandarkar S, Garg A. Efficacy and safety of combination of NSAIDS and muscle relaxants in the management of acute low back pain. *Pain and Therapy*. 2019;8(1):121-132.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(4):766-781.
- Prabhavathi K, Chandra US, Soanker R, Rani PU. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of *Boswellia serrata* in healthy volunteers using mechanical pain model. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014;46(5):475-479.
- Jurenka. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 2009;14(2):141-153.
- Roy NK, Parama D, Banik K, Bordoloi D, Devi AK, Thakur KK, et al. An update on pharmacological potential of boswellic acids against chronic diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(17):4101.
- Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, Hilden J, Landler NE, Tendal B, et al. Pain relief that matters to patients: systematic review of empirical studies assessing the minimum clinically important difference in acute pain. *BMC Medicine*. 2017;15(1):1-8.
- Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(2):356-63.
- Bardin, L. The Complex Role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behavioural Pharmacology*. 2011;22(5):390-404.
- Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*. 2013;8(5):1542-1548.
- Merolla G, Dellabiancia F, Ingardia A, Paladini P, Porcellini G. Co-analgesic therapy for arthroscopic supraspinatus tendon repair pain using a dietary supplement containing *Boswellia serrata* and *Curcuma longa*: a prospective randomized placebo-controlled study. *Musculoskeletal Surgery*. 2015;99(1):43-52.
- Dadang K, Lestari R, Setiorini, Dewi AN, Ratri PR, Soraya RR. Efek estrogenik ekstrak etanol 70% kunyit (*Curcuma Domestica* VAL.) terhadap mencit (*Mus Musculus* L.) betina yang dioovarektomi. *Makara Journal of Science*. 2010;1(22).
- Mohajeri M, Bianconi V, Ávila-Rodríguez MF, Barreto GE, Jamialahmadi T, Pirro M, et al. Curcumin: a phytochemical modulator of estrogens and androgens in tumors of the reproductive system. *Pharmacological research*. 2020;156(27):104765.
- Menon MK, Kar A. Analgesic and psychopharmacological effects of the gum resin of *Boswellia serrata*. *Planta Medica*. 1971;19(02):333-341.



# Hubungan kadar *nitric oxide* dengan tingkat keparahan klinis pasien stroke iskemik akut

*The relationship between nitric oxide levels and clinical severity of acute ischemic stroke patients*

Clara Novena Bittikaka\*, Astuti Prodjohardjono\*\*

\*SMF Saraf RS. Budi Sehat Purworejo, Jawa Tengah

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

---

## ABSTRACT

---

*Keywords:*  
*nitric oxide levels,*  
*NIHSS,*  
*severity,*  
*acute ischemic stroke*

*Stroke is a serious and life-threatening neurological disease and leading cause of disability. Nitric oxide (NO) is a substance that has a role in controlling cerebral blood flow, thrombogenesis, modulation of nerve activity produced in endothelial cells, neurons, glia and macrophages. Decreased NO is thought to have an impact on clinical outcome and poor clinical severity in acute ischemic stroke patients*

*This study aims to prove that a decrease in NO levels has an effect on clinical outcomes and poor clinical severity in acute ischemic stroke patients at Dr. RSUP. Sardjito Yogyakarta.*

*The study design used a cross sectional study by collecting blood in patients with acute ischemic stroke in the stroke unit Dr. Sardjito Yogyakarta was then tested for NIHSS and nitric oxide levels. The research subjects were 35 subjects who met the inclusion and exclusion criteria. Bivariate statistical analysis of baseline characteristics using T-test, Mann-Whitney, and Chi-square. Multivariate analysis was performed using logistic regression test.*

*The cut-off point value for NO was 32.47, and NO levels  $\leq 32.47$  had a significant relationship with the occurrence of poor severity in acute ischemic stroke with OR =4.67 and  $p = 0.003$ . Multivariate results showed that decreased NO levels were associated with poor severity with OR 111.07 (95%CI: 1.01-12188.61;  $p = 0.049$ ). Similarly, age significantly affected the incidence of poor clinical severity with OR =40.33 (95%CI: 1.17-1395.83;  $p = 0.041$ ).*

*There is a significant evidence that reduced NO levels can be a marker of poor clinical severity in acute ischemic stroke patients.*

---

## ABSTRAK

---

*Kata kunci:*  
*kadar nitric oxide,*  
*NIHSS,*  
*tingkat keparahan,*  
*stroke iskemik akut*

*Stroke merupakan suatu penyakit neurologis yang serius dan mengancam jiwa dan menjadi penyebab utama kecacatan fisik. Nitric oxide (NO) adalah suatu substansi yang memiliki peran dalam mengontrol aliran darah otak, trombogenesis, modulasi dari aktivitas saraf. Penurunan NO dianggap memiliki pengaruh terhadap luaran klinis dan tingkat keparahan klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik.*

*Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan kadar NO dengan luaran klinis dan tingkat keparahan klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.*

*Rancangan penelitian menggunakan cross-sectional dengan melakukan pengambilan darah pada pasien-pasien stroke iskemik akut di unit stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta kemudian dilakukan pemeriksaan NIHSS dan kadar NO. Subjek penelitian sebanyak 35 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis statistik bivariat karakteristik dasar menggunakan T-test, Mann-Whitney, dan Chi-square. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik.*

*Didapatkan nilai cut-off point NO sebesar 32,47, dan kadar NO  $\leq 32,47$  memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya tingkat keparahan yang buruk pada stroke iskemik akut dengan OR =4,67 dan  $p = 0,003$ . Hasil multivariat menunjukkan penurunan kadar NO berhubungan dengan terjadinya tingkat keparahan yang buruk dengan OR 111.07 (95%CI: 1.01-12188.61;  $p = 0.049$ ). Sama halnya dengan umur secara bermakna mempengaruhi kejadian tingkat keparahan klinis yang buruk dengan OR =40.33 (95%CI: 1.17-1395.83;  $p = 0,041$ ).*

*Terdapat bukti signifikan bahwa penurunan kadar NO dapat menjadi penanda derajat severitas klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.*

---

*Correspondence:*

*Correspondence: clara.novena@yahoo.com*

## PENDAHULUAN

Stroke adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global), yang terjadi secara akut dan berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain gangguan vaskular atau gangguan aliran darah otak.<sup>1</sup> Stroke juga merupakan suatu penyakit neurologis yang serius dan tersering yang mengancam jiwa dan peringkat nomor 3 penyebab kematian setelah kanker dan penyakit jantung. Selain itu, stroke menjadi penyebab utama kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut, dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu yang singkat, sehingga stroke menjadi salah satu masalah serius di dunia.<sup>2</sup>

Data World Health Organization (WHO) menunjukkan setiap tahun terdapat 15 juta orang di seluruh dunia menderita stroke. Menurut American Heart Association (AHA), di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 3 juta pasien stroke per tahun dengan 500.000 kasus baru.<sup>3</sup> Insidensi stroke di Indonesia berdasarkan hasil Riskesdas 2013 menunjukkan adanya peningkatan dari 8,3 per 1.000 penduduk pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1.000 penduduk pada tahun 2013.<sup>4</sup> Selain itu, data di Indonesia juga menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus stroke baik dalam hal kematian, kejadian, maupun kecacatan. Angka kematian berdasarkan umur adalah sebesar 15,9% (umur 45-54 tahun); 26,8% (umur 55-64 tahun); dan 23,5% (umur  $\geq 65$  tahun). Angka kecacatan didapati 1,6% tidak berubah, serta 4,3% semakin memberat.<sup>5</sup>

Diperkirakan 25-74% dari 50 juta pasien stroke yang bertahan hidup memiliki gangguan fisik, kognitif atau emosional dan membutuhkan bantuan secara keseluruhan dan sebagian untuk menjalani aktivitas sehari-hari.<sup>1</sup> Prognosis pasien yang terkena stroke dapat pulih komplet atau menimbulkan cacat motorik, sensorik, maupun fungsi luhur. Bahkan stroke dapat menimbulkan kematian terutama pada minggu pertama serangan. Tingginya angka kejadian stroke dan dampak dari gejala sisa yang ditimbulkan stroke harus diperhatikan.<sup>6</sup>

*Nitric oxide* (NO) adalah suatu substansi yang memiliki peran dalam mengontrol aliran darah otak, trombogenesis, modulasi dari aktivitas saraf yang diproduksi di sel endotel, neuron, glia, dan makrofag dengan bantuan enzim *nitric oxide synthase* (NOS).<sup>7</sup> *Nitric oxide* merupakan suatu substansi yang memiliki fungsi ganda, yaitu sebagai *neuroprotection* dan *neurotoxic* pada patofisiologi dari iskemik otak. *Nitric oxide synthase* (NOS) terdiri dari tiga isoform, yaitu *neuronal NOS* (nNOS), *inducible NOS* (iNOS), dan *endothelial NOS* (eNOS).<sup>8</sup> Peran ganda NO sebagai *neuroprotection* dan *neurotoxic* pada proses iskemia otak, sampai saat ini masih menjadi perdebatan pada

mekanisme stroke. Penurunan *Nitric Oxyde* dianggap memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik.<sup>7</sup>

Berdasarkan beberapa penelitian, dilaporkan bahwa pada sistem saraf pusat, NO tidak hanya memiliki efek sitoprotektif, tetapi juga sitotoksik. NO berperan sebagai mediator penting terjadinya peningkatan angka kejadian kondisi patologis dan perubahan sistem NO dapat terlibat pada berbagai macam penyakit neurologis.<sup>9</sup> Telah terbukti bahwa NO dan molekul terkait dapat berkontribusi pada kematian sel saraf atau kelangsungan hidup sel saraf.<sup>10</sup>

Pada proses iskemik otak dan reperfusinya, peran NO lebih kompleks dibandingkan pada bagian tubuh lainnya. Pembentukan NO pada awalnya meningkat dan memiliki fungsi proteksi, menginduksi perfusi kolateral sebagai akibat dari efek stimulasi yang kuat dari NO pada proses vasodilatasi dan angiogenesis.<sup>11</sup>

Di Indonesia, penelitian mengenai kadar NO pada pasien stroke iskemik masih sangat sedikit dan diperdebatkan di kalangan peneliti. Beberapa peneliti melaporkan terjadinya peningkatan NO pada stroke iskemik, sedangkan peneliti lain melaporkan terjadinya penurunan pada pasien stroke iskemik akut. Selain itu, angka morbiditas stroke juga masih tinggi, dan ini harus menjadi perhatian dari para dokter, sehingga diperlukan suatu penilaian tingkat keparahan klinis pasien stroke untuk dapat ditentukan prognosinya. Juga terkait manajemannya sehingga diharapkan dapat menurunkan angka kecacatan dan morbiditas pada pasien stroke. Berdasarkan dari uraian tersebut, maka akan dilakukan penelitian tentang hubungan antara kadar NO dengan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

## METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan mengambil sampel darah vena pada pasien-pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan dilakukan pemeriksaan *the National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) kemudian dilakukan pemeriksaan kadar NO di laboratorium Prodia Yogyakarta untuk setiap sampel yang diambil. Kriteria inklusi antara lain: 1) semua pasien stroke iskemik akut pertama kali dan telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik, dan *Computed Tomography* (CT) scan, 2) semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta setelah *ethical approval* diterbitkan, 3) awitan kurang atau sama dengan 72 jam, 4) bersedia menjadi responden dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi antara lain: 1) pasien *treatment ischemic attack* (TIA) atau stroke iskemik yang mengalami perbaikan klinis pada fase akut, 2) riwayat stroke sebelumnya, 3) pasien dengan infeksi

sistemik dan/atau sepsis, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), 4) pasien dengan infeksi intrakranial, 5) pasien dengan tumor intrakranial dan trauma kepala.

Pengolahan data diawali dengan pengumpulan data dan membuat karakteristik data berdasarkan demografi dan variabel perancu. Analisis data dilakukan secara komputerisasi dengan tahap analitik dimulai dengan menganalisis karakteristik dasar subjek penelitian seperti umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, faktor risiko stroke, tekanan darah, lokasi lesi, parameter laboratorium, nilai NIHSS dan Montreal Cognitive Assesment-Indonesia Version (MoCA-Ina) pada saat masuk. Tahap analitik selanjutnya adalah menganalisis variabel-variabel penelitian secara statistik dengan bantuan program komputer. Semua uji di atas dianggap memiliki kemaknaan statistik apabila nilai  $p < 0,05$ .

Uji sebaran data/normalitas pada analisis bivariat karakteristik dasar demografi pada penelitian ini

menggunakan Shapiro Wilk yang kemudian di lanjutkan dengan menggunakan *T-test*, Mann-Whitney, dan *Chi-square*. Kemudian dari hasil analisis ini, variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$  dilanjutkan ke dalam analisis multivariat menggunakan metode *enter* dengan uji regresi logistik. Dilakukan pula analisis menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) menggunakan *youden index* untuk menentukan *cut-off point* kadar NO.

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan di Unit Stroke RSUP Dr Sardjito Yogyakarta sejak tanggal 1 Agustus 2020 sampai dengan 31 Desember 2020 dengan teknik

Tabel 1. Hasil analisis bivariabel karakteristik dasar subjek kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS >5) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS <5)

| Variabel                       | Stroke tingkat keparahan buruk |         | Stroke tingkat keparahan tidak buruk |       | p       | OR         | 95%CI |
|--------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------------|-------|---------|------------|-------|
|                                | n                              | %       | n                                    | %     |         |            |       |
| Umur (Rerata ± SD)             | 60,27±14,02                    |         | 55,35±12,06                          |       | 0,274   |            |       |
| Umur                           | ≥65 tahun                      | 5 71,4  | 2 28,6                               | 0,112 | 4,50    | 0,73-27,58 |       |
|                                | <65 tahun                      | 10 35,7 | 18 64,3                              |       |         |            |       |
| Jenis Kelamin                  | Laki-laki                      | 4 28,6  | 10 71,4                              | 0,163 | 0,36    | 0,09-31,54 |       |
|                                | Perempuan                      | 11 52,4 | 10 47,6                              |       |         |            |       |
| Riw Hipertensi                 | Ya                             | 12 38,7 | 19 61,3                              | 0,292 | 0,21    | 0,02-2,26  |       |
|                                | Tidak                          | 3 75,0  | 1 25,0                               |       |         |            |       |
| Riw diabetes meliltus          | Ya                             | 5 45,5  | 6 54,5                               | 1,000 | 1,17    | 0,28-4,91  |       |
|                                | Tidak                          | 10 41,7 | 14 58,3                              |       |         |            |       |
| Riw Penyakit Jantung           | Ya                             | 5 35,7  | 9 64,3                               | 0,486 | 0,61    | 0,02-2,45  |       |
|                                | Tidak                          | 10 47,6 | 11 52,4                              |       |         |            |       |
| Riw Hiper-kolesterolemia       | Ya                             | 8 40,0  | 12 60,0                              | 0,693 | 0,76    | 0,19-2,95  |       |
|                                | Tidak                          | 7 46,7  | 8 53,3                               |       |         |            |       |
| Riw Merokok                    | Ya                             | 1 20,0  | 4 80,0                               | 0,365 | 0,29    | 0,03-2,87  |       |
|                                | Tidak                          | 14 46,7 | 16 53,3                              |       |         |            |       |
| TD Sistolik (Median)           | 147 (130-193)                  |         | 153 (112-194)                        |       | 0,211   |            |       |
| TD Diastolik (Rerata ± SD)     | 83,27±11,19                    |         | 92,55±14,46                          |       | 0,047*  |            |       |
| ASPECT                         | ≥7                             | 11 39,3 | 17 60,7                              | 0,430 | 0,49    | 0,09-2,59  |       |
|                                | <7                             | 4 57,1  | 3 42,9                               |       |         |            |       |
| IMT (Rerata ± SD)              | 24,64±5,56                     |         | 23,78±4,91                           |       | 0,631   |            |       |
| NIHSS masuk (Median)           | 12 (5-28)                      |         | 3 (0-4)                              |       | <0,001* |            |       |
| MoCa-Ina masuk (Median)        | 5 (3-25)                       |         | 20,5 (5-27)                          |       | 0,019*  |            |       |
| Gula darah sewaktu (Median)    | 137 (90-336)                   |         | 138,5 (75-398)                       |       | 0,947   |            |       |
| Kolesterol total (Rerata ± SD) | 198,80±63,35                   |         | 186,50±53,44                         |       | 0,538   |            |       |
| HDL (Rerata ± SD)              | 38,60±11,66                    |         | 39,60±10,76                          |       | 0,795   |            |       |
| LDL (Rerata ± SD)              | 135,47±59,11                   |         | 131,85±46,27                         |       | 0,840   |            |       |
| Trigliserida (Rerata ± SD)     | 144 (58-404)                   |         | 150,5 (50-452)                       |       | 0,920   |            |       |
| Albumin (Median)               | 3,9 (1,6-4,6)                  |         | 3,9 (2,6-4,5)                        |       | 0,641   |            |       |
| BUN (Median)                   | 17,7 (10-196)                  |         | 13,5 (1,8-115,8)                     |       | 0,271   |            |       |
| Kreatinin (Median)             | 1,0 (0,6-8,6)                  |         | 1,0 (0,6-8,9)                        |       | 0,594   |            |       |
| Nitric Oxide (Median)          | 27,9 (14,0-109,2)              |         | 40,9 (12,3-124,8)                    |       | 0,250   |            |       |

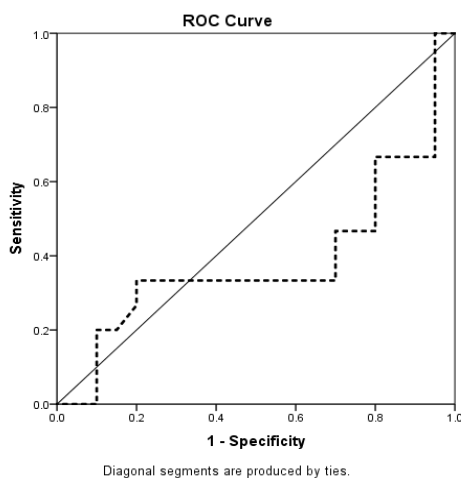
OR = Odds Ratio, CI = confidence interval, SD = standar deviasi, \* $p < 0,05$

pengambilan sampel yaitu dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan besar sampel yang ditentukan.

Besar sampel yang terkumpul dalam penelitian ini sebanyak 37 subjek, yang terdiri dari 17 subjek adalah pasien stroke iskemik akut dengan skor NIHSS  $\geq 5$  yang selanjutnya disebut sebagai kelompok stroke dengan tingkat keparahan buruk dan 20 pasien stroke iskemik akut dengan skor NIHSS  $< 5$  yang selanjutnya disebut kelompok stroke dengan tingkat keparahan tidak buruk. Terdapat data NO yang ekstrem tinggi pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan buruk (skor NIHSS  $\geq 5$ ) yang terlihat dari garis antara kuartil 3 sampai nilai maksimum yang sangat lebar sebanyak 2 subjek, yaitu pada kadar NO 128  $\mu\text{Mol/L}$  dan 113,01  $\mu\text{Mol/L}$ , dan selanjutnya kedua subjek tersebut dieksklusi, sehingga jumlah subjek yang akan dianalisis menjadi 35, yang terdiri dari 15 subjek dari kelompok stroke iskemik dengan tingkat keparahan buruk, dan 20 subjek dari kelompok stroke iskemik dengan tingkat keparahan tidak buruk.

Karakteristik umum subjek penelitian seperti demografi (umur dan jenis kelamin), tekanan darah (sistolik dan diastolik), kimia darah (BUN, kreatinin, kolesterol total, trigliserida, LDL, HDL, glukosa darah sewaktu, albumin, NO) dan riwayat faktor risiko (hipertensi, DM, penyakit jantung, hiperkolesterolemia dan merokok) pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1, variabel karakteristik dasar yang secara statistik bermakna memiliki hubungan terhadap tingkat keparahan klinis yang buruk adalah nilai NIHSS saat masuk dan nilai MoCA-Ina saat masuk yaitu 12 (5-28) untuk NIHSS pada kelompok tingkat keparahan buruk dan 5 (3-25) pada kelompok tingkat keparahan buruk dengan keduanya memiliki nilai  $p < 0,005$ .



Gambar 1. Kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk mendapatkan nilai titik potong (*cut-off point*) kadar *Nitric oxide* (NO)

Gambar 1 menjelaskan tentang analisis dengan menggunakan kurva ROC (*receiver operating characteristic*), dan didapatkan nilai titik potong (*cut-off point*) kadar NO adalah  $\leq 32,47 \mu\text{Mol/L}$ . Penentuan nilai titik potong yaitu dengan menggunakan *youden index* dan didapatkan pada titik 32,47 sensitivitas 33,3% dan spesifisitas 30%. Rerata kadar NO pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk adalah 31,6  $\mu\text{Mol/L}$  dan nilai ini lebih rendah dari batas nilai titik potong yaitu 32,47  $\mu\text{Mol/L}$ , sedangkan pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk rerata kadar NO adalah 40,9  $\mu\text{Mol/L}$ , yang berarti lebih tinggi dari batas nilai titik potong yaitu 32,47  $\mu\text{Mol/L}$ . Kemudian setelah ditemukan *cut-off point* kadar NO, maka dilakukan analisis bivariat mengenai pengaruh NO terhadap kelompok tingkat keparahan klinis pasien (tabel 2).

Tabel 2. Analisis bivariabel pengaruh NO terhadap tingkat keparahan klinis pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS  $> 5$ ) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS  $< 5$ ) berdasarkan analisis dengan kurva ROC (*receiver operating characteristic*)

| Kadar <i>nitric oxide</i> (NO) | NIHSS $\geq 5$ |      | NIHSS $< 5$ |      | p     | OR   | 95%CI      |
|--------------------------------|----------------|------|-------------|------|-------|------|------------|
|                                | n              | %    | n           | %    |       |      |            |
| $\leq 32,47 \mu\text{Mol/L}$   | 10             | 62,5 | 6           | 37,5 | 0,031 | 4,67 | 1,11-19,65 |
| $> 32,47 \mu\text{Mol/L}$      | 5              | 26,3 | 14          | 73,7 |       |      |            |

Subjek dengan kadar NO  $\leq 32,47$  lebih banyak mengalami perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS  $\geq 5$ ) yaitu sebesar 10 subjek (62,5%), dibandingkan subjek dengan NO  $> 32,47$  yaitu 5 subjek (26,3%) dan secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna dengan OR =4,67 (95%CI: 1,11-19,65;  $p = 0,031$ ). Nilai OR sebesar 4,67 berarti bahwa subjek dengan kadar NO yang rendah berpeluang untuk mengalami perburukan tingkat keparahan klinis sebesar 4,67 dibandingkan subjek dengan kadar NO yang tinggi.

Tabel 3 memperlihatkan karakteristik pengaruh NO terhadap variabel lain seperti skor ASPECT, indeks massa tubuh, skor MoCA-Ina, riwayat faktor risiko (hipertensi, DM, hiperkolesterolemia, penyakit jantung, dan merokok) pada masing-masing kelompok. Pengaruh kadar NO terhadap tingkat keparahan klinis berdasarkan stratifikasi faktor klinis dan laboratoris terdiri dari, kejadian skor ASPECT  $< 7$ , IMT  $\geq 25$ , MoCA-Ina  $< 26$ , hipertensi (TD sistolik  $\geq 140 \text{ mmHg}$ , TD diastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$ ), DM (gula darah sewaktu  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ), kolesterol total  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ , HDL  $\leq 40 \text{ mg/dl}$ , LDL  $\geq 160 \text{ mg/dl}$ , trigliserida  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ , albumin  $< 3,5 \text{ g/dl}$ , insufisiensi ginjal (BUN  $\geq 20 \text{ mg/dl}$ , kreatinin  $\geq 1,3 \text{ mg/dl}$ ).

Analisis stratifikasi di atas tujuannya adalah untuk mengetahui variabel-variabel yang menjadi faktor interaksi dan faktor pengganggu, di mana dikatakan faktor interaksi

Tabel 3. Hasil analisis bivariabel stratifikasi faktor klinis dan faktor laboratoris pada paparan NO terhadap tingkat keparahan klinis yaitu pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS  $\geq 5$ ) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS  $< 5$ )

| Variabel          | NIHSS                   |    |                            |    | OR   | 95%CI | OR-MH<br>(OR crude) | p              | 95%CI  |            |
|-------------------|-------------------------|----|----------------------------|----|------|-------|---------------------|----------------|--------|------------|
|                   | Buruk (NIHSS $\geq 5$ ) |    | Tidak buruk (NIHSS $< 5$ ) |    |      |       |                     |                |        |            |
|                   | n                       | %  | n                          | %  |      |       |                     |                |        |            |
| ASPECT:           | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| >7                | $\leq 32,47$            | 5  | 83,3                       | 1  | 16,7 | 3,21  | 0,66-15,58          | 4,71<br>(4,67) | 0,036* | 1,10-20,00 |
|                   | $> 32,47$               | 13 | 54,2                       | 11 | 45,8 |       |                     |                |        |            |
| <7                | $\leq 32,47$            | 1  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 1,20  | 0,07-19,63          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 4  | 66,7                       | 2  | 33,3 |       |                     |                |        |            |
| IMT:              | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| <25               | $\leq 32,47$            | 3  | 75,0                       | 1  | 25,0 | 5,55  | 0,81-38,16          | 4,44<br>(4,67) | 0,044* | 1,04-18,99 |
|                   | $> 32,47$               | 9  | 50,0                       | 9  | 50,0 |       |                     |                |        |            |
| $\geq 25$         | $\leq 32,47$            | 3  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 3,33  | 0,36-30,71          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 8  | 66,7                       | 4  | 33,3 |       |                     |                |        |            |
| MoCA-Ina:         | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| <26               | $\leq 32,47$            | 6  | 85,7                       | 1  | 14,3 | 4,40  | 0,97-19,85          | 4,40<br>(4,67) | 0,054  | 0,97-19,85 |
|                   | $> 32,47$               | 16 | 61,5                       | 10 | 38,5 |       |                     |                |        |            |
| $\geq 26$         | $\leq 32,47$            | 0  | 0,0                        | 0  | 0,0  | 2,0   | 0,07-51,59          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 1  | 25,0                       | 3  | 75,0 |       |                     |                |        |            |
| TD Sistolik:      | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 140$ mmHg   | $\leq 32,47$            | 5  | 83,3                       | 1  | 16,7 | 7,00  | 1,38-35,34          | 7,00<br>(4,67) | 0,019* | 1,38-35,34 |
|                   | $> 32,47$               | 14 | 51,9                       | 13 | 48,1 |       |                     |                |        |            |
| <140 mmHg         | $\leq 32,47$            | 1  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 0,50  | 0,01-12,89          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 3  | 100,0                      | 0  | 0,0  |       |                     |                |        |            |
| TD Diastolik:     | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 90$ mmHg    | $\leq 32,47$            | 1  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 4,00  | 0,25-63,95          | 4,90<br>(4,67) | 0,038* | 1,09-22,00 |
|                   | $> 32,47$               | 5  | 45,5                       | 6  | 54,5 |       |                     |                |        |            |
| <90 mmHg          | $\leq 32,47$            | 5  | 83,3                       | 1  | 16,7 | 5,33  | 0,89-31,91          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 12 | 63,2                       | 7  | 36,8 |       |                     |                |        |            |
| GDS:              | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 200$ mg/dl  | $\leq 32,47$            | 2  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 6,00  | 0,35-101,56         | 4,76<br>(4,67) | 0,035* | 1,11-20,26 |
|                   | $> 32,47$               | 3  | 33,3                       | 6  | 66,7 |       |                     |                |        |            |
| <200 mg/dl        | $\leq 32,47$            | 4  | 80,0                       | 1  | 20,0 | 4,37  | 0,80-23,69          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 14 | 66,7                       | 7  | 33,3 |       |                     |                |        |            |
| Kolesterol total: | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 200$ mg/dl  | $\leq 32,47$            | 3  | 75,0                       | 1  | 25,0 | 6,00  | 0,72-49,83          | 4,56<br>(4,67) | 0,040* | 1,07-19,40 |
|                   | $> 32,47$               | 6  | 42,9                       | 8  | 57,1 |       |                     |                |        |            |
| <200 mg/dl        | $\leq 32,47$            | 3  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 3,55  | 0,48-26,28          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 11 | 68,8                       | 5  | 31,3 |       |                     |                |        |            |
| HDL:              | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\leq 40$ mg/dl   | $\leq 32,47$            | 2  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 3,00  | 0,44-20,15          | 4,75<br>(4,67) | 0,040* | 1,07-21,04 |
|                   | $> 32,47$               | 11 | 55,0                       | 9  | 45,0 |       |                     |                |        |            |
| $> 40$ mg/dl      | $\leq 32,47$            | 4  | 80,0                       | 1  | 20,0 | 10,00 | 0,77                |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 6  | 60,0                       | 4  | 40,0 |       |                     |                |        |            |
| LDL:              | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 160$ mg/dl  | $\leq 32,47$            | 3  | 75,0                       | 1  | 25,0 | 15,00 | 0,66-339,54         | 4,11<br>(4,67) | 0,054  | 0,97-17,31 |
|                   | $> 32,47$               | 3  | 50,0                       | 3  | 50,0 |       |                     |                |        |            |
| <160 mg/dl        | $\leq 32,47$            | 3  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 2,75  | 0,50-14,86          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 14 | 58,3                       | 10 | 41,7 |       |                     |                |        |            |
| Trigliserida:     | NO:                     |    |                            |    |      |       |                     |                |        |            |
| $\geq 200$ mg/dl  | $\leq 32,47$            | 1  | 100,0                      | 0  | 0,0  | 1,50  | 0,67-3,33           | 4,28<br>(4,67) | 0,045* | 1,03-17,79 |
|                   | $> 32,47$               | 1  | 25,0                       | 3  | 75,0 |       |                     |                |        |            |
| <200 mg/dl        | $\leq 32,47$            | 5  | 83,3                       | 1  | 16,7 | 7,50  | 1,48-37,90          |                |        |            |
|                   | $> 32,47$               | 16 | 61,5                       | 10 | 38,5 |       |                     |                |        |            |

|                   |        |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
|-------------------|--------|----|-------|----|-------|-------|-------------|----------------|--------|------------|
| Albumin:          | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| <3,5 g/dl         | ≤32,47 | 0  | 0,0   | 1  | 100,0 | 1,66  | 0,81-3,40   | 9,33<br>(4,67) | 0,016* | 1,50-57,86 |
|                   | >32,47 | 4  | 66,7  | 2  | 33,3  |       |             |                |        |            |
| ≥3,5 g/dl         | ≤32,47 | 6  | 100,0 | 0  | 0,0   | 8,00  | 1,27-50,04  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 13 | 54,2  | 11 | 45,8  |       |             |                |        |            |
| BUN:              | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| ≥20 mg/dl         | ≤32,47 | 0  | 0,0   | 0  | 0,0   | 1,66  | 0,07-37,72  | 5,34<br>(4,67) | 0,035* | 1,12-25,36 |
|                   | >32,47 | 8  | 66,7  | 4  | 33,3  |       |             |                |        |            |
| <20 mg/dl         | ≤32,47 | 6  | 85,7  | 1  | 14,3  | 8,10  | 1,23-53,20  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 9  | 50,0  | 9  | 50,0  |       |             |                |        |            |
| Kreatinin:        | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| ≥1,3 mg/dl        | ≤32,47 | 1  | 100,0 | 0  | 0,0   | 0,88  | 0,06-12,88  | 4,57<br>(4,67) | 0,060  | 0,93-22,29 |
|                   | >32,47 | 8  | 72,7  | 3  | 27,3  |       |             |                |        |            |
| <1,3 mg/dl        | ≤32,47 | 5  | 83,3  | 1  | 16,7  | 8,00  | 1,21-52,69  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 9  | 47,4  | 10 | 52,6  |       |             |                |        |            |
| Riw Hipertensi:   | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| Ya                | ≤32,47 | 5  | 83,3  | 1  | 16,7  | 6,50  | 1,27-33,03  | 6,93<br>(4,67) | 0,019* | 1,36-35,13 |
|                   | >32,47 | 14 | 51,9  | 13 | 48,1  |       |             |                |        |            |
| Tidak             | ≤32,47 | 1  | 100,0 | 0  | 0,0   | 0,50  | 0,01-12,89  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 3  | 100,0 | 0  | 0,0   |       |             |                |        |            |
| Riw DM:           | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| Ya                | ≤32,47 | 2  | 100,0 | 0  | 0,0   | 20,00 | 0,93-429,90 | 4,40<br>(4,67) | 0,039* | 1,07-17,97 |
|                   | >32,47 | 4  | 40,0  | 6  | 60,0  |       |             |                |        |            |
| Tidak             | ≤32,47 | 4  | 80,0  | 1  | 20,0  | 2,70  | 0,50-14,37  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 13 | 65,0  | 7  | 35,0  |       |             |                |        |            |
| Riw Hiperkolest:  | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| Ya                | ≤32,47 | 4  | 80,0  | 1  | 20,0  | 6,00  | 0,81-44,35  | 5,00<br>(4,67) | 0,032* | 1,14-21,81 |
|                   | >32,47 | 7  | 43,8  | 9  | 56,3  |       |             |                |        |            |
| Tidak             | ≤32,47 | 2  | 100,0 | 0  | 0,0   | 4,00  | 0,44-35,78  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 10 | 71,4  | 4  | 28,6  |       |             |                |        |            |
| Riw peny jantung: | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| Ya                | ≤32,47 | 0  | 0,0   | 1  | 100,0 | 8,00  | 0,59-106,93 | 5,09<br>(4,67) | 0,032* | 1,15-22,47 |
|                   | >32,47 | 8  | 53,3  | 7  | 46,7  |       |             |                |        |            |
| Tidak             | ≤32,47 | 6  | 100,0 | 0  | 0,0   | 4,00  | 0,59-25,02  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 9  | 60,0  | 6  | 40,0  |       |             |                |        |            |
| Riw merokok:      | NO:    |    |       |    |       |       |             |                |        |            |
| Ya                | ≤32,47 | 3  | 100,0 | 0  | 0,0   | 2,66  | 0,15-45,14  | 8,20<br>(4,67) | 0,014* | 1,54-43,58 |
|                   | >32,47 | 2  | 66,7  | 1  | 33,3  |       |             |                |        |            |
| Tidak             | ≤32,47 | 3  | 75,0  | 1  | 25,0  | 7,80  | 1,47-41,21  |                |        |            |
|                   | >32,47 | 15 | 55,6  | 12 | 44,4  |       |             |                |        |            |

\* p &lt; 0,05

adalah bila OR MH (*Odds Ratio Mantel Haenszel*) lebih besar dibandingkan dengan OR *crude*, sementara dikatakan faktor pengganggu adalah bila OR *crude* lebih besar dibandingkan OR MH. Pada tabel tersebut didapatkan variabel yang menjadi faktor interaksi adalah ASPECT, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, GDS, HDL, albumin, BUN, riwayat hipertensi, riwayat hiperkolesterolemia, riwayat penyakit jantung, dan riwayat merokok. Sementara untuk variabel yang menjadi faktor pengganggu adalah IMT, MocA-Ina, kolesterol total, LDL, trigliserida, kreatinin, dan riwayat DM.

Pada analisis bivariat, variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$  dilanjutkan untuk menjadi variabel yang dianalisis

ke dalam analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik, yang tertuang dalam tabel 4.

Berdasarkan analisis multivariabel dengan mempertimbangkan penggabungan variabel-variabel tersebut, maka penurunan kadar *nitric oxide* (NO) secara bermakna dapat mempengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS  $\geq 5$ ) dengan OR yang sangat tinggi, yaitu OR =111,074 (95%CI 1,012-12188,608;  $p = 0,049$ ).

Demikian juga umur yang secara bermakna dapat mempengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS  $\geq 5$ ) dengan OR yang sangat tinggi, yaitu dengan OR =40,332

Tabel 4. Multivariabel regresi logistik metode enter tentang pengaruh *nitric oxide* terhadap tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut dengan mempertimbangkan penggabungan beberapa kelompok variabel

| Variabel                             | <i>p</i> | OR      | 95%CI           |
|--------------------------------------|----------|---------|-----------------|
| <i>Nitric oxyde</i> ( $\leq 32,47$ ) | 0,049*   | 111,074 | 1,012-12188,608 |
| Umur ( $\geq 65$ tahun)              | 0,041*   | 40,332  | 1,165-1395,828  |
| Indeks Massa Tubuh ( $\geq 25$ )     | 0,088    | 0,073   | 0,004-1,477     |
| Riwayat hipertensi                   | 0,184    | 0,072   | 0,002-3,488     |
| Riwayat hiperkolesterolemia          | 0,262    | 0,177   | 0,009-3,648     |
| Riwayat Diabetes Melitus             | 0,781    | 0,703   | 0,058-8,480     |
| Riwayat penyakit jantung             | 0,092    | 0,015   | 0,000-1,996     |
| Riwayat merokok                      | 0,093    | 0,006   | 0,000-2,333     |
| <i>Constant</i>                      | 0,086    | 54,818  |                 |

\*  $p < 0,05$

(95%CI 1,165-1395,828;  $p = 0,041$ ). Sedangkan indeks massa tubuh (IMT), riwayat faktor risiko (hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus (DM), penyakit jantung dan riwayat merokok secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini dilaporkan bahwa umur secara bermakna dapat memengaruhi interaksi (efek modifikasi) terhadap perburukan tingkat keparahan klinis stroke iskemik akut dengan OR =40,332 (95%CI 1,165-1395,828;  $p = 0,041$ ).

## DISKUSI

Tekanan darah diastolik pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk mempunyai rerata lebih rendah ( $81,88 \pm 11,41$  mmHg) dibandingkan pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk ( $92,55 \pm 14,46$  mmHg) dan perbedaan ini secara statistik bermakna ( $p = 0,019$ ). Dalam suatu pedoman stroke, tekanan darah dipertahankan pada sistolik 220 mmHg dan diastolik 120 mmHg. Hal tersebut disesuaikan berdasarkan autoregulasi tekanan bahwa aliran darah otak secara langsung tergantung pada tekanan darah.<sup>12</sup>

Peran NO pada kondisi iskemik atau infark serebri sangat kompleks. NO memiliki peran ganda yang dapat memberikan efek protektif maupun efek neurotoksik pada sel. Hal tersebut tergantung pada enzim NOS apa yang berperan. NO yang dihasilkan oleh eNOS merupakan vasodilator poten untuk pembuluh darah sehingga dapat meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah arteri. Selain itu, NO memiliki efek protektif lainnya, yaitu dengan menurunkan agregasi trombosit, mencegah adhesi leukosit, mengatur kontraktilitas, pengontrolan terhadap aliran darah, perfusi jaringan, trombogenesis, dan modulasi aktivitas neuronal.<sup>7,8</sup> Oleh karena itu, penurunan kadar NO yang disintesis oleh eNOS pada stroke iskemik akut memiliki tingkat keparahan klinis yang buruk. tingkat keparahan klinis

yang dinilai adalah defisit neurologis menggunakan NIHSS sebagai suatu perangkat penilaian yang sistematis dalam mengukur defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut.<sup>13</sup>

Demikian juga umur yang secara bermakna dapat memengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS  $\geq 5$ ) dengan *Odds Ratio* yang sangat tinggi, yaitu dengan OR =40,33 (95%CI: 1,17-1395,83;  $p = 0,041$ ). Di sisi lain, indeks massa tubuh, riwayat faktor risiko (hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus, penyakit jantung dan riwayat merokok) secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini dilaporkan bahwa umur secara bermakna dapat memengaruhi interaksi (efek modifikasi) terhadap perburukan tingkat keparahan klinis stroke iskemik akut dengan OR =40,332 (95%CI: 1,165-1395,828;  $p = 0,041$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa prediktor prognosis buruk jangka panjang dalam 1 tahun yang berperan adalah umur, penyakit jantung, polisitemia, hiperglikemia, hipertensi, suhu badan, faktor komplikasi seperti komplikasi jantung, infeksi, emboli paru, depresi, kejang, stroke ulang, multi infark dan demensia.<sup>14</sup> Penelitian lain juga melaporkan bahwa usia memiliki korelasi dan efek yang signifikan terhadap tingkat keparahan fungsional stroke iskemik. Peningkatan usia menjadi prediktor buruknya luaran klinis stroke iskemik. Meskipun usia bukanlah prediktor independen dari tingkat keparahan fungsional, tetapi faktor usia memiliki hubungan dengan kejadian tingkat keparahan dini penyakit stroke iskemik. Usia menjadi prediktor paling kuat untuk perbaikan severitas fungsional. Penelitian lain juga melaporkan bahwa usia diatas 65 tahun memiliki dampak negatif yang signifikan pada saat keluar dari Rumah Sakit, dan juga pada *activity daily living* (ADL) serta fungsi perannya bila kembali bekerja. Disamping itu juga kemampuan kelangsungan hidup menurun pada setiap kelompok usia yang semakin meningkat.<sup>15</sup>

Penelitian ini tidak untuk menentukan mekanisme penurunan NO, dan penentuan hipotesisnya berdasarkan suatu asumsi dan membutuhkan banyak penelitian untuk konfirmasi. Sitokin berperan pada mekanisme aterogenesis dan plak ruptur, sehingga untuk penelitian selanjutnya perlu dipertimbangkan tentang ekspresi sitokin pada pasien stroke iskemik dengan perburukan tingkat keparahan klinis, untuk mengetahui perannya terhadap penurunan kadar NO. Selain itu penurunan kadar NO *in vivo* pada pasien stroke iskemik akut mungkin memberikan gambaran bahwa konsentrasi NO sistemik regulasinya berbeda dengan secara selular, dan hal tersebut berpotensi mendasari beberapa faktor yang belum teridentifikasi, termasuk masih terdapat kontroversi mengenai apakah NO berperan neuroprotektif atau neurotoksik pada proses iskemia otak.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini terbukti bahwa penurunan kadar NO secara bermakna berpengaruh terhadap perburukan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut. Pada penelitian ini juga terbukti bahwa umur ( $\geq 65$  tahun) secara bermakna mempunyai efek modifikasi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut.

Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme yang mendasari efek penurunan kadar NO terhadap tingkat keparahan stroke iskemik akut. Pemeriksaan kadar NO sebaiknya dijadikan salah satu prosedur pemeriksaan rutin pada pasien stroke iskemik akut untuk memprediksi terjadinya perburukan tingkat keparahan yang dilakukan pada fase akut (kurang dari 5 hari).

## Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Recommendation on Stroke Prevention, Diagnosis and Therapy in Stroke. World Health Organization; 1998.
2. Setyopranoto, I. Oedem Otak Pada Pasien Stroke Iskemik Akut. Yogyakarta: Badan penerbit FK-UGM; 2012.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2009.
5. PERDOSSI. Guideline Stroke. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI); 2011.
6. Mayeux R, Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992; 42(6):1185-1219.
7. Castillo J, Rama R, Dávalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(4):852-857.
8. Godínez-Rubí M, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Nitric oxide donors as neuroprotective agents after an ischemic stroke-related inflammatory reaction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;2013: 297357.
9. Džoljić E, Grabatinic I, Kostic V. Why is nitric oxide important for our brain? *Functional Neurology*. 2015;30(3):159-163.
10. Nakamura T, Lipton SA. Redox regulation of mitochondrial fission, protein misfolding, synaptic damage, and neuronal cell death: potential implications for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Apoptosis*. 2010;15(11):1354-1363.
11. Su KH, Lin SJ, Wei J, Lee KI, Zhao JF, Shyue SK, et al. The essential role of transient receptor potential vanilloid 1 in simvastatin-induced activation of endothelial nitric oxide synthase and angiogenesis. *Acta Physiologica*. 2014;212(3):191-204.
12. Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2012;3(4):163-171.
13. Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Bugnicourt J. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012;8:87.
14. Vemmos K, George N, Paraskevi S, Anastasia, MV, Eleni K. Stroke aetiology and predictors of severitas in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):211-218.
15. Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: Relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional severitas. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(10):1255-1257.



# Peranan robot sebagai *artificial intelligence* untuk penanganan *autism spectrum disorder*: tinjauan sistematis

## *Role of the robot as artificial intelligence for the management of autism spectrum disorder: a systematic review*

Luthfi Hanityo\*, Sri Sutarni\*\*

\*SMF Saraf RSUD Tidar, Magelang, Jawa Tengah

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

---

### Abstract

---

#### Keywords:

autism,  
artificial intelligence,  
robot,  
treatment,  
autism spectrum  
disorders

*Autism is a serious problem in developmental disorders and an economic burden in life. Artificial intelligence (AI), particularly in robotics, shows robots play a promising role in developing interventions in autistic children and overcoming disorders related to eye contact, attention, recognition and emotional growth. This systematic review is to determine the role of robots as artificial intelligence for the management of autism spectrum disorders (ASDs). This systematic review was carried out by searching the literature from January 2000 to July 2020 using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) reporting guidelines, obtained eight study articles with RCT designs that met the inclusion and exclusion criteria regarding the effect of using AI in the form of robots as interventional therapy for children with ASDs. The article has internal validity in the form of randomized selection of patients for treatment, similar groups at study entry, study groups treated the same, and all study patients recorded and analyzed in randomized groups. However, the whole study didn't apply the double blind method. The therapeutic effect of each study was measured in different outcomes including repetitive behavior, eye contact, emotional development and estimates of the accuracy of the therapeutic effect were not included in the study. Robot as an AI in ASD therapy is useful in increasing the development of eye contact and emotion as an additional therapy that needs to be accompanied by a human therapist.*

---

### Abstrak

---

#### Kata kunci:

autisme,  
artificial intelligence,  
robot,  
terapi,  
autism spectrum  
disorders

*Autisme menjadi salah satu problematika serius dalam gangguan perkembangan anak. Artificial intelligence (AI), khususnya dalam robotika menunjukkan robot memainkan peran yang menjanjikan untuk membangun intervensi pada anak-anak autis dan mengatasi gangguan terkait kontak mata, perhatian, pengenalan dan penumbuhan emosi. Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan penelusuran kepustakaan dari Januari 2000 hingga Juli 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses), didapatkan delapan artikel studi dengan desain RCT yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mengenai pengaruh penggunaan AI berupa robot sebagai terapi intervensi terhadap anak dengan Autism Spectrum Disorders (ASDs). Keseluruhan artikel memiliki validitas internal berupa pemilihan pasien untuk perawatan dilakukan secara acak, kelompok serupa pada awal penelitian, kelompok penelitian diperlakukan sama, dan semua pasien penelitian dicatat dan dianalisis dalam kelompok diacak. Namun keseluruhan penelitian tidak menerapkan metode double blind. Efek terapi dari setiap penelitian diukur dalam outcome yang berbeda-beda diantaranya perilaku repetitif, kontak mata, perkembangan emosi dan perkiraan ketepatan efek terapi tidak dicantumkan dalam penelitian. Robot sebagai AI dalam terapi ASD bermanfaat dalam meningkatkan perkembangan kontak mata dan emosi sebagai terapi tambahan yang perlu didampingi oleh terapis dalam implementasinya.*

---

#### Korespondensi:

[luthfialmost20@gmail.com](mailto:luthfialmost20@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Autisme menjadi salah satu problematika serius dalam gangguan perkembangan dan menjadi beban ekonomi dalam kehidupan. Beberapa perbedaan disiplin ilmu menjadi salah satu problem dalam diagnosis dini dan pengobatan autisme.<sup>1</sup> Psikolog mempunyai peran yang penting pada penderita autisme, pendekatan dengan multidisiplin menjadi salah satu harapan dalam penanganan penderita autisme dengan melibatkan pengelolaan kemampuan kognitif bahasa keterampilan dan perilaku adaptif.<sup>2</sup>

Dalam era industri 4.0 saat ini, kemajuan pesat telah dibuat terkait bidang ilmu saraf dan kecerdasan buatan yang diharapkan dapat membantu penderita autisme. *Artificial intelligence (AI)*, khususnya dalam robotika, menunjukkan robot memainkan peran yang menjanjikan untuk membangun intervensi pada anak-anak autis dan mengatasi gangguan terkait kontak mata, perhatian, pengenalan dan penumbuhan emosi. Beberapa robot dapat mengerjakan terapi untuk autistik, tetapi setiap robot mempunyai perbedaan dalam menampilkan perilaku.<sup>3</sup>

Tinjauan sistematis ini untuk mengetahui peran robot sebagai *artificial intelligence* dalam menangani *autism spectrum disorder*.

## METODE

Tinjauan sistematis ini dilakukan dengan penelusuran kepustakaan dari Januari 2000 hingga Juli 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

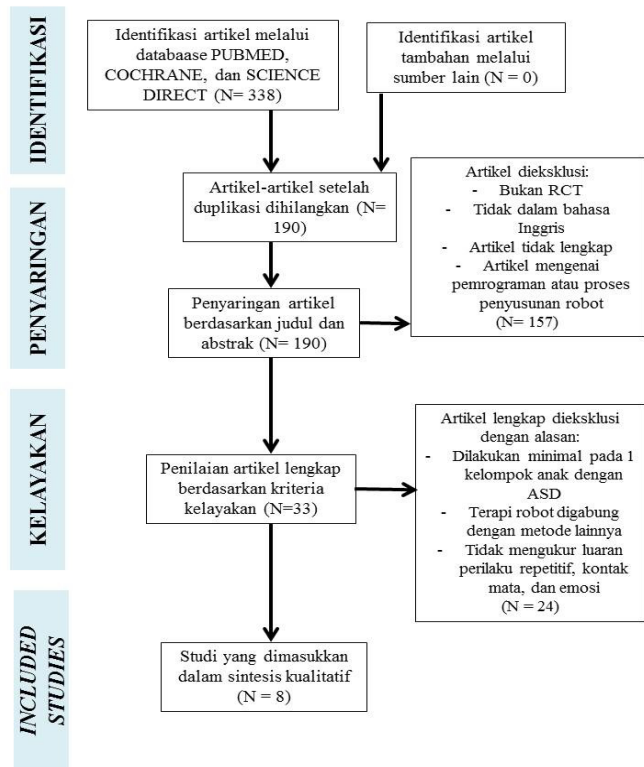
Kriteria kelayakan adalah sebagai berikut:

1. Populasi: penelitian pada anak terdiagnosis *autism spectrum disorder (ASD)* berdasarkan kriteria DSM V
2. Intervensi: terapi dibantu dengan robotik
3. Perbandingan: terapi dibantu oleh terapis tanpa dibantu robot
4. Ukuran hasil: perilaku autisme berupa perilaku repetitif, kontak mata, dan perbaikan emosi.
5. Desain studi: uji terkontrol acak (RCT).

Studi uji kontrol acak yang digunakan, yaitu studi dalam 20 tahun terakhir (Januari 2000 – Juli 2020).

Kriteria eksklusi primer yaitu: 1) penelitian yang tidak termasuk dalam uji kontrol teracak, 2) penelitian yang tidak melibatkan intervensi robot terhadap kelompok anak dengan ASD (seperti tinjauan pustaka maupun survei), 3) penelitian mengenai pemrograman atau proses pembuatan robot, dan 4) penelitian yang mengkaji hasil terapi intervensi berbasis kemampuan tertarget, intervensi kejuruan, dan intervensi awal

yang dimediasi orang tua, metode terapi robotik yang digabung dengan metode lain.



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA

Pencarian *database* elektronik dilakukan secara daring di beberapa situs jurnal akademik, yaitu: PUBMED, Cochrane, Science Direct, dan pencarian secara manual. Artikel yang tidak dapat diakses sepenuhnya oleh penulis tidak dimasukkan dalam studi. Penilaian artikel yang diperoleh dilakukan dengan menggunakan *Critical appraisal of Therapy studies* berdasarkan *Centre of Evidence-Based Medicine University of Oxford* 2010. Penilaian artikel dilakukan dalam 3 tahap, yaitu 1) penilaian validitas internal untuk memastikan apakah hasil uji terkontrol acak valid, 2) apakah hasil perlakuan yang diberikan dan efek yang ditimbulkan dari perlakuan, dan 3) pengukuran apa yang digunakan dan maksud dari pengukuran tersebut.

## HASIL

Setelah mengikuti alur penelusuran pemilihan artikel berdasarkan diagram PRISMA, didapatkan delapan artikel studi dengan desain RCT yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mengenai pengaruh penggunaan AI berupa robot sebagai terapi intervensi terhadap anak dengan ASDs. Delapan artikel tersebut adalah sebagai berikut:

*Social Robots as Embedded Reinforcers of Social Behaviour in Children with Autism* oleh Kim et al.,

(2015) yang dipublikasikan dalam *Journal Autism Development Disorders*, 43(2015): 1038 – 1049

*A Comparison of The Effects of Rhythm and Robotic Interventions on Repetitive Behaviors and Affective States of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD)* oleh Srinivasan et al., (2015) yang dipublikasikan dalam jurnal *Research in Autism Spectrum Disorders* 18(2015): 51 – 63.

*The Effects of Embodied Rhythm and Robotic Interventions on The Spontaneous and Responsive Social Attention Patterns of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): a Pilot Randomized Controlled Trial* oleh Srinivasan et al., (2016) yang dipublikasikan dalam jurnal *Research in Autism Spectrum Disorders*.

*Using a Social Robot to Teach Gestural Recognition and Production in Children with Autism Spectrum Disorders* oleh So et al., (2017) yang dipublikasikan dalam *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*

*Social Skills Training for Children with Autism Spectrum Disorder Using a Robotic Behavioral Intervention System* oleh Yun et al., (2017) yang dipublikasikan dalam jurnal *Autism Research* 00(2017): 00-00.

*The Impact of Robotic Intervention on Joint Attention in Children with Autism Spectrum Disorders* oleh Kumazaki et al., (2018) yang dipublikasikan dalam jurnal *Molecular Autism*, 9(2018): 46

*A Robot-Based Play-Drama Intervention May Improve the Joint Attention and Functional Play*

*Behaviors of Chinese-Speaking Preschoolers with Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study* oleh So et al., (2019) yang dipublikasikan dalam *Journal of Autism and Development Disorders*

*Outcomes of a Robot-Assisted Social-Emotional Understanding Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders* oleh Marino et al., (2019) yang dipublikasikan dalam *Journal of Autism and Development Disorders* 50 (2020): 1973 – 1987

Karakteristik partisipan, parameter intervensi, luaran klinis dan efek samping masing-masing studi. Keseluruhan penelitian tersebut menggunakan jumlah sampel pada rentang 13–36 anak. Subjek pada keseluruhan penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan rentang umur termuda 4 tahun dan tertua 12,8 tahun. Kebanyakan subjek berjenis kelamin laki-laki. Beberapa penelitian menyebutkan IQ dari subjeknya namun beberapa menggunakan cara yang berbeda-beda dalam menentukan IQ tersebut (tabel 1 & tabel 2).

Penelitian menggunakan robot jenis humanoid dan nama robot yang digunakan adalah NAO. Metode intervensi yang digunakan cukup beragam untuk menilai hasil luaran klinis yang diinginkan. Durasi dan frekuensi sesi pelatihan yang diberikan juga sangat beragam dari 1 sesi sampai 32 sesi dengan durasi setiap sesi yang sangat beragam dari rentang 6–90 menit (tabel 3 & tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik partisipan 1

| Peneliti                 | Jumlah subjek | Usia (tahun)   |
|--------------------------|---------------|--|
| Kim et al.(2013)         | 24            | 4,6–12,8 (M =9,4; SD =2,4)   |
| Srinivasan et al. (2015) | 36            | 5–12 (M =7,63; SD =2,24)<br><i>Rhythm Group</i> : M =7,88; SD =2,56<br><i>Robot Group</i> : M =7,52; SD =2,22<br><i>Comparison Group</i> : M =7,36; SD =2,02 |
| Srinivasan et al. (2016) | 36            | 5–12 (M =7,63; SD =2,24)<br><i>Rhythm Group</i> : M =7,88; SD =2,56<br><i>Robot Group</i> : M =7,52; SD =2,22<br><i>Comparison Group</i> : M =7,36; SD =2,02 |
| So et al. (2017)         | 13            | 6–12<br><i>Intervention Group</i> : M =8,99; SD =2,14)<br><i>Wait-list Control Group</i> : M =9,50; SD =2,42   |
| Yun et al. (2017)        | 15            | 4 – 7<br><i>Treatment Group</i> : M =5,75; SD =0,89<br><i>Control Group</i> : M =6,32; SD =1,23  |
| Kumazaki et al. (2018)   | 28            | 5 – 6<br><i>Treatment Group</i> : M =70,56 ; SD =6,09 bulan<br><i>Control Group</i> : M =69,00; SD =4,39   |
| So et al. (2019)         | 23            | 4 – 6<br><i>Intervention Group</i> : M =8,99; SD =2,14)<br><i>Wait-list Control Group</i> : M =9,50; SD =2,42  |
| Marino et al. (2019)     | 14            | 4 – 8<br><i>Robot group</i> : M =73,3; SD =16,1 bulan<br><i>Control group</i> : M =82,1; SD =12,4 bulan  |

M = median, SD = standar deviasi

Tabel 2 : Karakteristik jenis kelamin dan IQ partisipan

| Peneliti                        | Jenis kelamin (L/P)   | IQ   |
|---------------------------------|---|--|
| Kim <i>et al.</i> (2013)        | L =21, P =3   | 72–119 (M =94,2; SD =11,7)   |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | L =32, P =4<br><i>Rhythm Group</i> : L =10, P =2<br><i>Robot Group</i> : L =11, P =1<br><i>Comparison Group</i> : L =11, P =1 | Tidak disebutkan   |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | L =32, P =4<br><i>Rhythm Group</i> : L =10, P =2<br><i>Robot Group</i> : L =11, P =1<br><i>Comparison Group</i> : L =11, P =1 | Tidak disebutkan   |
| So <i>et al.</i> (2017)         | L =9, P =3<br><i>Intervention Group</i> : L =4, P =2<br><i>Wait-list</i><br><i>Control Group</i> : L =5, P =1                 | 9 subjek dilakukan pengujian menggunakan <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> : 54–67 (M =60,60; SD =6,14)<br>4 subjek dilakukan pengujian menggunakan WISC IV-HK: 49 – 62 (M =54,56; SD =4,42) |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | L =15, P =0   | ≥60<br><i>Treatment group</i> : M =98,16; SD =20,26<br><i>Control group</i> : M =114,14; SD =20,02   |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | L =19, P =9<br><i>Treatment Group</i> : L =12, P =4<br><i>Control Group</i> : L =7, P =5                                      | Tidak disebutkan   |
| So <i>et al.</i> (2019)         | L =20, P =3<br><i>Intervention Group</i> : L =10, P =2<br><i>Wait-list</i><br><i>Control Group</i> : L =10, P =1              | Tidak disebutkan   |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | L =12, P =2<br><i>Robot group</i> : L =6, P =1<br><i>Control group</i> : L =6, P =1   | Tidak disebutkan   |

IQ = Interguartile range, L = Lai-laki, P = Perempuan, M = Median, SD = standar deviasi

Tabel 3. Metode intervensi

| Peneliti                        | Jenis robot                      | Nama robot      | Metode intervensi  |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|--|
| Kim <i>et al.</i> (2013)        | Robot hewan berbentuk dinosaurus | Pleo            | Urutan 3 kondisi interaksi antara pasien, pendamping dewasa dan <i>partner</i> interaksi (orang dewasa lainnya, permainan komputer berlayar sentuh dan robot sosial dinosaurus). Urutan interaksi dilakukan secara acak.   |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | Humanoid dan mobile robot        | Nao dan Rovio   | Subjek dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu <i>robot group</i> , <i>rhythm group</i> (permainan ritme gerakan), dan <i>comparison group</i> . Perlakuan pada seluruh kelompok berdasarkan pada prinsip pelatihan intervensi autisme seperti ABA, <i>Picture Exchange Communication</i> (PECS), dan TEACCH.   |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | Humanoid dan mobile robot        | Nao dan Rovio   | Subjek dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu <i>robot group</i> , <i>rhythm group</i> (permainan ritme gerakan), dan <i>comparison group</i> . Perlakuan pada seluruh kelompok berdasarkan pada prinsip pelatihan intervensi autisme seperti ABA, <i>Picture Exchange Communication</i> (PECS), dan TEACCH.   |
| So <i>et al.</i> (2017)         | Humanoid                         | Nao             | Fase I: diberi pelatihan mengenai gestur. Fase II: memproduksi gestur. Urutan setiap fase: 4 <i>pretest</i> untuk setiap set narasi, 4 sesi pelatihan, 4 <i>posttest</i> langsung, dan <i>follow up</i> untuk <i>posttest</i> . Target gestur yang diajarkan: marah, membaui, berisik, panas, bingung, takut, lapar, dan sebal.                              |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | Humanoid                         | iRobiQ dan CARO | Prosedur pelatihan berdasarkan protokol Discrete Trial Taching (DTT). Intervensi kelompok perlakuan menggunakan robot iRobiQ pada minggu pertama dan robot CARO pada minggu kedua sampai keempat. Intervensi kelompok kontrol menggunakan terapis untuk memberikan intervensi. Intervensi yang diberikan oleh robot dan terapis memiliki prosedur yang sama. |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | Humanoid                         | CommU           | Setiap sesi, responden mengikuti urutan 3 kondisi interaksi. Urutan interaksi pada kelompok intervensi, yaitu “human A”, “CommU”, dan “human A”. Urutan interaksi pada kelompok kontrol yaitu “human A”, “human B”, dan “human A”.   |
| So <i>et al.</i> (2019)         | Humanoid                         | NAO             | Sesi dimulai dengan <i>pretest</i> , lalu pelatihan, dan diakhiri dengan <i>posttest</i> . Pelatihan dilakukan dengan bentuk “ <i>role play drama</i> ”. <i>Posttest</i> dilakukan 1 bulan setelah sesi pelatihan selesai.   |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | Humanoid                         | NAO             | Penerapan <i>Group-based cognitive behavioural (CBT) emotional understanding skills training protocol</i> dalam kondisi didampingi oleh robot atau tanpa robot.  |

Tabel 4. Durasi dan frekuensi

| Peneliti                        | Durasi                             | Frekuensi   |
|---------------------------------|------------------------------------|---|
| Kim <i>et al.</i> (2013)        | Setiap interaksi berdurasi 6 menit | 1 kali saat penelitian  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | Setiap sesi selama 45 menit        | 32 sesi selama 10 minggu  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | Setiap sesi selama 45 menit        | 32 sesi selama 10 minggu  |
| So <i>et al.</i> (2017)         | 2 sesi setiap minggu               | 12 minggu yang dibagi menjadi 2 fase dengan setiap fase selama 6 minggu |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | Terdapat 8 sesi                    | 4 minggu  |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | Setia sesi 15 menit                | 3 sesi  |
| So <i>et al.</i> (2019)         | 45 menit setiap sesi               | Selama 9 minggu   |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | 90 meni per sesi                   | 10 sesi   |

Tabel 5. Karakteristik tiap studi: Luaran klinis 1

| Peneliti                        | Frekuensi perilaku repetitive   | Ada tidaknya kontak mata   | Durasi kontak mata  |
|---------------------------------|---|--|---|
| Kim <i>et al.</i> (2013)        | Tidak diukur  | Tidak diukur   | Tidak diukur  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | Tidak terdapat perbedaan signifikan pada perilaku <i>repetitive stereotype</i> antara kelompok perlakuan dengan robot, permainan ritme, dan kelompok pembanding | Tidak diukur   | Tidak diukur  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | Tidak diukur  | perlakuan robot permainan ritme ( <i>rhythm group</i> ) memiliki atensi yang lebih besar dibandingkan kelompok pembanding ( $p < 0,001$ ; SMD =1,09 – 4,50).                             | Tidak diukur  |
| So <i>et al.</i> (2017)         | Tidak diukur  | Tidak diukur   | Tidak diukur  |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | Tidak diukur  | Persentase kontak mata setelah pertemuan pertama meningkat lebih tinggi pada intervensi (96,46%) dan kontrol (68,57%).<br>Persentase dasar kontak mata intervensi 20% dan kontrol 17,4%. | Frekuensi kontak mata pada kelompok intervensi dan kontrol meningkat signifikan ( $p < 0,05$ ). |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | Tidak diukur  | Tidak diukur   | Tidak diukur  |
| So <i>et al.</i> (2019)         | Tidak diukur  | Tidak diukur   | Tidak diukur  |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | Tidak diukur  | Tidak diukur   | Tidak diukur  |

Luaran klinis yang diukur dari setiap penelitian. Setiap penelitian memiliki metode yang berbeda-beda dalam mengukur luaran klinis yang sama. Luaran klinis berupa perilaku repetitif, kontak mata, perbaikan emosi, dan perilaku sosial (tabel 5 & tabel 6).

### Risiko bias

Penilaian risiko bias pada tiap jurnal dilakukan dengan menggunakan *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Risiko bias terdiri dari: *selection bias (random sequence generation and allocation concealment)*, *performance bias (blinding participants and personel)*, *detection bias (blinding of outcome assessment)*, *attrition bias (incomplete outcome data)*, *reporting bias (selective reporting)*, dan *other sources bias* dan tiap artikel dinilai risiko bias masing-masing komponen (tabel 7).

Keseluruhan artikel memiliki validitas internal berupa pemilihan pasien untuk perawatan dilakukan

secara acak, kelompok serupa pada awal penelitian, kelompok penelitian diperlakukan sama, dan semua pasien penelitian dicatat dan dianalisis dalam kelompok diacak. Namun keseluruhan penelitian tidak menerapkan metode *double blind*. Efek pengobatan dari setiap penelitian diukur dalam *outcome* yang berbeda-beda dan perkiraan ketepatan efek pengobatan tidak dicantumkan dalam penelitian (tabel 8 dan tabel 9).

### DISKUSI

Studi ini melibatkan 8 artikel penelitian RCT, dengan metode intervensi dan hasil yang berbeda-beda. Robot yang paling sering digunakan adalah robot jenis *humanoid* disebut sebagai NAO yang mampu menghasilkan 8 gestur, emosi dari emosi marah, bau, berisik, panas demam, *dizzy*, takut, lapar, dan sebal. Setiap gestur mampu bertahan selama 3–4 detik. Robot ini juga memiliki 11 taktil sensor. Gestur yang mampu dihasilkan oleh robot NAO memiliki tingkat konsistensi

Tabel 6. Karakteristik tiap studi: luaran klinis 2

| Peneliti                        | Perbaikan emosi   | Perilaku sosial lainnya  |
|---------------------------------|---|--|
| Kim <i>et al.</i> (2013)        | Tidak diukur  | Subjek memproduksi lebih banyak ucapan selama berinteraksi dengan robot (M =43,0; SD =19,4) dibandingkan dengan dewasa (M =36,8; SD =19,2) t(23) =1,97; p <0,05).  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | Tidak diukur  | Kelompok permainan ritme memiliki efek afektif positif yang lebih besar dari pada kelompok robot dan memiliki penurunan afek negatif dan peningkatan afek ketertarikan.  |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | Tidak diukur  | Tidak diukur   |
| So <i>et al.</i> (2017)         | Pengenalan gestur ( $p < 0,001$ ). Ketika ditingkatkan 1 unit maka OR menjadi 18,77 kali lebih besar, tidak berpengaruh signifikan pada kelompok kontrol ( $p < 0,61$ ), mempengaruhi pengenalan gestur dan produksi gestur ( $p < 0,007$ ), mempengaruhi produksi gestur ( $p < 0,001$ ) pada kelompok intervensi. | Tidak diukur   |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | Gejala emosi dan perilaku umum menurun signifikan ( $p < 0,05$ ). Emosi wajah dengan persentase intervensi 86,43% dan kontrol 90,68%.   | Kemampuan responden untuk bermain berkembang signifikan ( $p = 0,03$ ) yang dinilai menggunakan kriteria ADOS.   |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | Tidak diukur  | Kelompok intervensi robot mendemonstrasikan <i>joint attention</i> lebih baik daripada kontrol, dibuktikan dengan hubungan signifikan antara banyaknya interaksi (F (1, 26) =11.45; $p < 0,01$ )   |
| So <i>et al.</i> (2019)         | Tidak diukur  | Jumlah waktu dorongan kelompok intervensi (F (1, 11) =14,11, $p < 0,003$ , $\eta^2 = 0,56$ ), Tidak berbeda signifikan persentase jumlah responden t (F (1, 11) =1,01, $p < 0,33$ ), intervensi menghasilkan lebih banyak gestur (F (1, 11) =8,54, $p < 0,13$ , $\eta^2 = 0,42$ )<br>Intervensi inisiasi <i>joint attention</i> signifikan (t(11) =4,75, $p < 0,001$ ), pada kelompok kontrol (t(10) =0,25, $p < 0,81$ ). SRS pada kelompok intervensi memiliki nilai yang lebih rendah: M =70,42, SD =23,45; posttest: M =61,08, SD =21,11, t(11) =3,05, $p < 0,11$ . |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | Kelompok intervensi skor total TEC, U =49,0, W =77,0, Z =3,38, $p = 0,001$ dan ELT dengan skor U =47,0, W =75,0, Z =2,98, $p = 0,001$ yang secara signifikan lebih tinggi.  | Tidak diukur   |

M = median, SD = standar deviasi

Tabel 7. Ringkasan risiko bias: tinjauan penilaian tentang setiap risiko item bias untuk setiap studi

| Penulis                         | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (affiniton bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Kim <i>et al.</i> (2015)        | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Srinivasan <i>et al.</i> (2016) | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| So <i>et al.</i> (2017)         | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Yun <i>et al.</i> (2017)        | +   | ?                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |
| Kumazaki <i>et al.</i> (2018)   | +   | ?                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |
| So <i>et al.</i> (2019)         | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Marino <i>et al.</i> (2019)     | +   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |

Keterangan :

(+) mengindikasikan risiko bias rendah; (-) mengindikasikan risiko bias tinggi; (?) mengindikasikan risiko bias tidak jelas

Tabel 8. Penilaian Kualitas Artikel 1

| No | Peneliti  | Apakah hasil uji coba ini valid? (Validitas internal) |                                       |  |   | Apakah langkah objektif/apakah pasien dan dokter tetap “buta” untuk perawatan yang diterima? |
|----|---|---|---------------------------------------|--|---|--|
|    |   | Pemilihan pasien untuk perawatan secara acak?         | Kelompok serupa pada awal penelitian? | Selain dari perawatan yang dialokasikan, kelompok diperlakukan sama? | Pasien penelitian dicatat? Apakah dianalisis dalam kelompok diacak? |  |
| 1  | Kim <i>et al.</i> (2013)<br>Srinivasan <i>et al.</i> (2015) | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 2  | Srinivasan <i>et al.</i> (2015)                             | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 3  | So <i>et al.</i> (2017)                                     | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 4  | Srinivasan <i>et al.</i> (2016)                             | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 5  | So <i>et al.</i> (2017)                                     | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 6  | Yun <i>et al.</i> (2017)                                    | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 7  | Kumazaki <i>et al.</i> (2018)                               | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |
| 8  | Marino <i>et al.</i> (2019)                                 | Ya  | Ya                                    | Ya   | Ya  | Tidak  |

Tabel 9. Penilaian Kualitas Artikel 2

| No | Peneliti                          | Apa hasilnya?   |                   |
|----|-----------------------------------|---|-------------------|
|    |                                   | Seberapa besar efek pengobatannya?  | Efek pengobatan   |
| 1  | Kim <i>et al.</i> (2015)          | Produksi lebih banyak ucapan ( <i>utterances</i> ) selama berinteraksi dengan robot (M =43,0; SD =19,4) dibandingkan dengan orang dewasa (M =36,8; SD =19,2) $t(23) =1,97; p <0,05$   |                   |
| 2  | Srinivasan <i>et al.</i> , (2015) | Kelompok terapi robot tidak berefek signifikan dalam menurunkan perilaku repetitif dibandingkan kelompok perlakuan lainnya  | Tidak dicantumkan |
| 3  | Srinivasan <i>et al.</i> , (2016) | Kelompok perlakuan robot dan permainan ritme ( <i>rhythm group</i> ) memiliki atensi yang lebih besar dibandingkan kelompok pembanding ( $p <0,001$ ; SMD =1,09 – 4,50).  | Tidak dicantumkan |
| 4  | So <i>et al.</i> , (2017)         | Titik waktu mempengaruhi pengenalan gestur dan produksi gestur (VMI dan VP) ( $p <0,007$ ).   | Tidak dicantumkan |
| 5  | Yun <i>et al.</i> , (2017)        | Gejala emosi dan perilaku umum menurun signifikan $p <0,05$   | Tidak dicantumkan |
| 6  | Kumazaki <i>et al.</i> , (2018)   | Kelompok intervensi robot mendemonstrasikan <i>joint attention</i> yang lebih baik daripada kelompok kontrol, (F (1, 26) =11.45; $p <0,01$ )  | Tidak dicantumkan |
| 7  | So <i>et al.</i> , (2019)         | Kelompok intervensi menghasilkan inisiasi <i>joint attention</i> signifikan lebih banyak ketika <i>post-test</i> dibandingkan saat <i>pre-pretest</i> ( $t(11) =4,75, p <0,001$ ) namun hal ini tidak terlihat pada kelompok kontrol ( $t(10) =0,25, p <0,81$ ).<br>Skor SRS kelompok intervensi memiliki nilai yang lebih rendah setelah pelatihan sedangkan pada kelompok kontrol skor SRS lebih tinggi setelah pelatihan <i>pretest</i> : M =70,42, SD =23,45; <i>posttest</i> : M =61,08, SD =21,11, $t(11) =3,05, p <0,11$ . | Tidak dicantumkan |
| 8  | Marino <i>et al.</i> , (2019)     | Skor total TEC (Total Emotional Comprehension) dengan skor U =49,0, W =77,0, Z =3,38, $p =0,001$ dan ELT (Emotional Lexicon Test) dengan skor U =47,0, W =75,0, Z =2,98, $p =0,001$   | Tidak dicantumkan |

yang beragam dari 71,43% sampai 100%. Rentang terendah terdapat pada gestur emosi *dizzy* (71,43%) dan sebal (78,57%). Rentang tertinggi pada gestur emosi berisik dan lapar yaitu sebesar 100%.<sup>4</sup>

### Perilaku repetitif

Terdapat bermacam-macam aspek penilaian perkembangan intervensi terhadap perilaku sosial anak dengan ASD, salah satu hal yang mencolok dari perilaku *stereotype* adalah adanya perilaku repetitif, gejala ini termasuk dalam kelompok *restricted and repetitive behavior (RRB)*. RRB terdiri atas perilaku

motorik berulang seperti *stereotype*, keterbatasan minat, perilaku kompulsi, dan perilaku yang berpotensi melukai diri sehingga gambaran gejala ini sering menjadi perhatian dan penyebab stress terbesar pada keluarga yang memiliki anak dengan ASD.<sup>5</sup> Permainan ritme memiliki frekuensi terendah perilaku *repetitif negative* dan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok permainan ritme, robot, dan kontrol dalam menurunkan frekuensi perilaku repetitif. Hal ini dapat disebabkan oleh keterbatasan hal-hal teknis yang dapat dilakukan oleh robot.<sup>6</sup> Meskipun gerakan yang diberikan robot sudah sesuai dengan tipe intervensi tetapi pergerakan

robot NAO yang digunakan dalam penelitian lebih lambat, lebih berisik, dan terkesan tidak sealami seperti pergerakan ritme yang dilakukan oleh terapis dewasa. Ketika terdapat gangguan teknis pada robot dan gerakan menjadi lebih lambat maka dapat memicu kebosanan anak dengan ASD sehingga frekuensi perilaku repetitif negatif menjadi meningkat.<sup>7</sup>

Hasil studi ini selaras dengan penelitian sebelumnya. Kelompok permainan ritme terlibat dalam menyanyi, gerakan sinkron, dan permainan meniru. Hal ini dapat meningkatkan rasa menyenangkan dari afek positif.<sup>8</sup> Musik dan gerakan ritmik dapat digunakan untuk meningkatkan plastisitas kortikal pada anak dengan ASD. Musik ini dapat digunakan untuk meningkatkan fungsi sirkuit sensorimotor serebro-serebellar sehingga dapat meningkatkan fungsi motorik anak dengan ASD. Stimulus ritmik yang diberikan secara sistematis berpotensi meningkatkan pengaturan waktu jaringan saraf yang berkaitan dengan motorik dan jaringan lainnya.<sup>9</sup>

### Kontak mata

Perkembangan perilaku sosial anak dengan ASD dapat dilihat melalui kemampuan kontak mata dan *joint attention*. Robot humanoid NAO memberikan waktu fiksasi, transisi tatapan mata, dan waktu tatapan wajah anak kelompok *typical development* (TD) lebih besar dari pada anak dengan ASD. Kelompok TD dan ASD menunjukkan lebih banyak minat pada wajah robot, tetapi robot menyebabkan proporsi waktu fiksasi yang lebih rendah pada target. Dalam penelitian tersebut membuktikan bahwa robot humanoid tidak ideal sebagai satu-satunya agen dalam meningkatkan *joint attention*. Dari keseluruhan hasil tersebut, robot humanoid hanya dapat digunakan sebagai terapi tambahan dan tetap menggunakan terapi manusia dalam meningkatkan kontak mata dan *joint attention*.<sup>10</sup>

### Perkembangan emosi

Anak dengan kondisi spektrum autisme memiliki kesulitan dalam mengenali emosi hingga dewasa termasuk dalam mengenali emosi baik secara konteks keseluruhan maupun terpisah pada emosi yang dinyatakan dalam ekspresi wajah, intonasi suara, dan bahasa tubuh. Anak dengan kondisi spektrum autisme mengalami kesulitan dalam memproses dan memahami ekspresi wajah yang berubah. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh anak tersebut gagal menginterpretasikan informasi mentalistik yang disampaikan oleh mata.<sup>11</sup> Hipotesis bahwa anak dengan ASD dengan intervensi robot memiliki peningkatan generalisasi terhadap emosi lainnya. Anak pada kelompok intervensi robot tersebut mengalami perbaikan pada lima emosi dasar dan emosi

lainnya yaitu marah, jijik, takut, bahagia, sedih, dan malu.<sup>12</sup>

Perbedaan hasil perkembangan emosi yang disebabkan oleh penggunaan jenis robot yang berbeda. Robot iRubiQ memiliki mata dan mulut yang dapat bergerak sehingga mempermudah anak dengan ASD untuk dapat mengenali ekspresi wajah dari robot tersebut. Robot CARO memiliki bentuk mata yang dapat berubah-ubah sesuai dengan ekspresi emosi wajah sehingga menyebabkan anak ASD hanya dapat mengenali emosi melalui perbedaan bentuk mata.<sup>5</sup>

Keterbatasan data bukti ilmiah dan perbedaan intervensi robot serta perbedaan prosedur pengukuran hasil luaran studi merupakan limitasi pada studi ini, dibutuhkan penelitian-penelitian lanjutan yang memiliki prosedur intervensi robot, jenis robot, pengukuran luaran yang sama mengenai penanganan ASD.

### SIMPULAN

Robot sebagai AI dalam terapi ASD bermanfaat dalam meningkatkan perkembangan kontak mata dan emosi sebagai terapi tambahan yang perlu didampingi oleh terapis dalam implementasinya.

Berdasarkan simpulan yang ditemukan di atas dapat ditindaklanjuti dengan penelitian lebih lanjut yang membandingkan berbagai jenis robot dan berbagai metode terapis diperlukan untuk mengetahui efektivitas terapi robot dalam memperbaiki hasil luaran.

### Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada dr. Indra Sari Kusuma Harahap, Ph.D, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap tinjauan sistematis ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Boyd BA, Wakeford L. Repetitive Behaviors and Sensory Features: Evidence-Based Intervention Strategies. In: Goldstein S, Naglieri JA, editors. Interventions for Autism Spectrum Disorders. New York, NY: Springer New York; 2013.
2. Rieske RD, editor. Handbook of interdisciplinary treatments for autism spectrum disorder. Cham: Springer; 2019.
3. Scassellati B, Admoni H, Mataric M. Robots for use in autism research. Annual Review of Biomedical Engineering. 2012;14:275–294.
4. So WC, Wong MK, Lam CK, Lam WY, Chui AT, Lee TL, et al. Using a social robot to teach gestural recognition and production in children with autism spectrum disorders. Disability and Rehabilitation: Assistive Technology. 2018;13(6):527-539.
5. Yu Y, Chaulagain A, Pedersen SA, Lydersen S, Leventhal L, Szatmari P, et al. Pharmacotherapy of restricted / repetitive behavior in autism spectrum disorder : a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2020;20(1):121.
6. Srinivasan SM, Eigsti IM, Neelly L, Bhat AN. The effects of embodied rhythm and robotic interventions on the spontaneous and responsive social attention patterns of children with autism



- spectrum disorder (ASD): a pilot randomized controlled trial. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016;27:54-72.
7. Boyd BA, Mcdonough SG, Bodfish JW. Evidence-based behavioral interventions for repetitive behaviors in autism. *Journal of Autism Development Disorder*. 2013;42(6):1236–1248.
  8. Srinivasan SM, Eigsti IM, Neelly L, Bhat AN. A comparison of the effects of rhythm and robotic interventions on repetitive behaviors and affective states of children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;18:51-63.
  9. Bharathi G, Jayaramayya K, Balasubramanian V, Vellingiri B. The potential role of rhythmic entrainment and music therapy intervention for individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2019;15(2):180–186.
  10. Cao W, Song W, Li X, Zhang G, Wu Z, He S, et al. Interaction with social robots : improving gaze toward face but not necessarily joint attention in children with autism spectrum disorder. *Frontier in Psychology*. 2019;10:1503.
  11. Baron-cohen S, Golan O, Ashwin E. Can emotion recognition be taught to children with autism spectrum conditions?. *Philosophical Transactions of The Royal Society*. 2009;364:3567–3574.
  12. Marino F, Chilà P, Trusso S, Carrozza C, Crimi I, Failla C, et al. Outcomes of a robot-assisted social-emotional understanding intervention for young children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2020;50:1973–1987.

# Skor THRIVE sebagai prediktor disabilitas jangka panjang pasien stroke iskemik akut

## *THRIVE score as a long-term predictor of disability in acute ischemic stroke patients*

Jhon Kenedi\*, Paryono\*\*, Ahmad Asmedi \*\*

\*KSM Saraf, RS PKU Muhammadiyah Gombong, Kebumen

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

---

### ABSTRACT

*Keywords:*  
THRIVE score,  
long-term disability,  
ischemic stroke

*Early prediction of stroke outcome is important to improve the quality of life and provide information about the probability of recovery, rehabilitation, and further treatment plans. Several prognosis scores had been developed to predict post-stroke outcomes, but difficult to be implemented because of having many variables. Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) scores has the advantage of being easy to do and can predict short-term disability. However, studies assessing long-term disability of stroke patients are still rare. This prospective cohort study was conducted by assessing the THRIVE score at the initial of admission, then evaluating 90 days post-stroke with the Modified Rankin Scale (mRS) score by telephone. A total of 90 subjects were obtained, the results of multivariate analysis showed a significant association between ischemic stroke patients with high THRIVE scores and long-term disability ( $p = 0.012$ ;  $RR = 4.60$ ).*

---

### ABSTRAK

*Kata kunci:*  
skor THRIVE,  
disabilitas jangka  
panjang,  
stroke iskemik

*Prediksi awal luaran pasien stroke penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan dapat memberikan informasi tentang probabilitas pemulihan, rehabilitasi, dan rencana perawatan lebih lanjut. Beberapa skor prognosis telah banyak dikembangkan untuk memprediksi luaran pasca stroke namun sulit untuk diterapkan karena memiliki banyak variabel. Skor Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) memiliki keuntungan karena mudah dilakukan dan dapat memprediksi disabilitas jangka pendek. Namun, penelitian untuk menilai disabilitas pasien stroke jangka panjang masih jarang dilakukan. Penelitian kohort prospektif ini dilakukan dengan melakukan penilaian skor THRIVE saat awal pasien dirawat, kemudian dievaluasi 90 hari pasca stroke dengan skor Modified Rankin Scale (mRS) melalui telepon. Sebanyak 90 subjek didapatkan, hasil analisis multivariat menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pasien stroke iskemik yang memiliki skor THRIVE tinggi dengan disabilitas jangka panjang ( $p = 0,012$ ;  $RR = 4,60$ ).*

*Correspondence:*

kanny222003@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Disabilitas yang disebabkan oleh stroke masih menjadi masalah utama dalam populasi dan merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker di Amerika Serikat dan banyak negara industri di Eropa.<sup>1</sup> Disabilitas pascastroke dapat menyebabkan penderitaan pada pasien maupun keluarga, sehingga menimbulkan masalah individual dan sosial.<sup>2</sup>

Kebutuhan prediksi lebih awal tentang luaran pasien penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>2</sup> Menurut Bektas *et al.*, perkiraan prognosis stroke iskemik penting untuk memberikan informasi kepada pasien dan keluarga tentang probabilitas pemulihan, rehabilitasi serta rencana perawatan lebih lanjut. Beberapa skor prognosis telah dikembangkan untuk memprediksi luaran pascastroke iskemik, tetapi skala tersebut memiliki banyak variabel sehingga sulit untuk

diterapkan dan memerlukan *imaging* untuk menilai luaran stroke.<sup>3</sup>

Skor THRIVE (*Total Health Risks in Vascular Events*) pada awalnya dikembangkan dan divalidasi dalam konteks *Endovascular Stroke Treatment* (EST). Komponennya terdiri dari usia, keparahan stroke, dan faktor komorbid, yang semuanya merupakan faktor risiko yang kuat dalam memprediksi luaran stroke. Skor THRIVE memiliki keuntungan karena mudah untuk dihitung tanpa melihat pemeriksaan *imaging* atau pemeriksaan laboratorium. Pada satu studi yang dilakukan Bektas *et al.*,<sup>3</sup> memperlihatkan bahwa skor THRIVE dapat memprediksi disabilitas jangka pendek pasien stroke saat *discharge*, tetapi penelitian skor THRIVE dalam menilai disabilitas pasien stroke jangka panjang masih terbatas.<sup>3</sup>

## METODE

Penelitian dilaksanakan dari bulan Desember 2017 sampai Juni 2018 dengan lokasi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Teknik pengambilan sampel dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai sesuai dengan besar sampel yang ditentukan. Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort prospektif untuk melihat hubungan skor THRIVE yang tinggi dengan disabilitas jangka panjang pasien stroke iskemik akut. Populasi dari penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan skor THRIVE saat awal masuk perawatan di rumah sakit, kemudian dievaluasi disabilitasnya dengan menggunakan *Modified Rankin Scale* (mRS) pada hari ke 90 pascastroke melalui telepon. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: 1) pasien stroke iskemik akut yang ditegakkan dengan klinis dan CT-scan kepala, 2) usia  $\geq 18$  tahun, 3) bersedia dilakukan *follow up* 90 hari. Kriteria eksklusi dari penelitian ini: 1) disabilitas sebelum stroke, 2) perbaikan defisit neurologis lengkap dalam  $< 24$  jam (TIA), 3) tidak menyelesaikan *follow up* 90 hari.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, derajat kesadaran, stroke rekuren, komplikasi infeksi, hipoalbumin, fisioterapi rawat jalan, dan skor THRIVE, dan variabel tergantung adalah skor mRS pada hari 90 pascastroke. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan NIHSS yang digunakan dalam melakukan penilaian tingkat keparahan defisit neurologis, skor THRIVE pada awal masuk rumah sakit, dan dievaluasi 90 hari pascastroke menggunakan skor mRS. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

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

## HASIL

Selama periode pelaksanaan penelitian ini, didapatkan 90 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan uji Kappa pemeriksa terhadap pasien dengan instrumen penilaian skor THRIVE, didapatkan nilai Kappa sebesar 0,89.

Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 48 (53,3%) subjek dan perempuan 42 (46,7%) subjek. Rerata usia subjek adalah  $62,6 \pm 11,3$  tahun dengan umur minimal adalah

30 tahun dan maksimal 94 tahun. Rerata tekanan darah sistolik adalah  $157,2 \pm 27,7$  mmHg dan rerata tekanan darah diastolik  $86,3 \pm 13,3$  mmHg (tabel 1 dan 2), riwayat diabetes melitus (DM) pada penelitian ini didapatkan sebanyak 32 (35,6%) subjek dengan gula darah sewaktu rerata  $145,2 \pm 80,4$  mg/dL dan rerata HbA1c  $7,3 \pm 2,5\%$ , subjek yang menderita fibrilasi atrium sebanyak 12 (13,3%) subjek, pada pemeriksaan laboratorium kadar albumin serum yang diperiksa dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit, diperoleh rerata kadar albumin serum  $4,06 \pm 1,2$  mg/dL dengan subjek hipoalbuminemia sebanyak 10 (11,1%) subjek (tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek kategorik

| Variabel                | Skor THRIVE         |                 | Nilai p   |       |
|-------------------------|---------------------|-----------------|-----------|-------|
|                         | Tinggi<br>n (%)     | Rendah<br>n (%) |           |       |
| Usia (tahun)            | $\geq 60$           | 30 (83,3)       | 21 (38,9) | 0,001 |
|                         | $< 60$              | 6 (16,7)        | 33 (61,1) |       |
| Jenis kelamin           | Laki-laki           | 16 (45,7)       | 31 (57,4) | 0,38  |
|                         | Perempuan           | 19 (54,3)       | 23 (42,6) |       |
| Kesadaran               | Penurunan kesadaran | 5 (13,9)        | 0 (0)     | 0,005 |
|                         | Sadar               | 31 (86,1)       | 54 (100)  |       |
| Riwayat stroke          | Rekuren             | 9 (25)          | 12 (22,2) | 0,80  |
|                         | Pertama             | 27 (75)         | 42 (77,8) |       |
| Hipertensi              | Ya                  | 33 (91,7)       | 47 (87,0) | 0,5   |
|                         | Tidak               | 3 (8,3)         | 7 (13)    |       |
| Diabetes melitus        | Ya                  | 20 (55,6)       | 12 (22,2) | 0,002 |
|                         | Tidak               | 16 (44,4)       | 42 (77,8) |       |
| Fibrilasi atrium        | Ya                  | 8 (22,2)        | 4 (7,4)   | 0,043 |
|                         | Tidak               | 28 (77,8)       | 50 (92,6) |       |
| Komplikasi infeksi      | Ya                  | 6 (16,7)        | 5 (9,3)   | 0,29  |
|                         | Tidak               | 30 (83,3)       | 49 (90,7) |       |
| Fisioterapi rawat jalan | Ya                  | 13 (37,1)       | 16 (29,6) | 0,49  |
|                         | Tidak               | 22 (62,9)       | 38 (70,4) |       |
| Skor NIHSS              | $> 10$              | 12 (33,3)       | 0 (0)     | 0,001 |
|                         | $\leq 10$           | 24 (66,7)       | 54 (100)  |       |
| Hipoalbumin             | Ada                 | 7 (19,4)        | 3 (5,6)   | 0,04  |
|                         | Tidak               | 29 (80,6)       | 51 (94,4) |       |

NIHSS=*National Institutes of Health Stroke Scale*

Homogenitas di antara dua kelompok didapatkan variabel homogen pada variabel jenis kelamin, hipertensi, riwayat stroke sebelumnya, komplikasi infeksi, fisioterapi rawat jalan, sedangkan variabel yang tidak homogen didapatkan pada variabel usia, kesadaran, DM, fibrilasi atrium, skor NIHSS, dan hipoalbumin.

Komplikasi infeksi selama perawatan didapatkan sebanyak 11 (12,2%) subjek yang terdiri dari infeksi pneumonia sebanyak 8 (8,9%) subjek dan infeksi saluran kemih sebanyak 3 (3,3%). Fisioterapi dilakukan sebanyak 4-5 sesi yang meliputi terapi fisik, terapi okupasi, dan terapi bahasa. Sebanyak 60 (66,7%) subjek melanjutkan fisioterapi selama rawat di jalan di RSUP Dr. Sardjito dan rumah sakit lain dan sebanyak

30 (33,3%) subjek tidak menjalani fisioterapi rawat jalan. *Severity* stroke pada penelitian ini diukur dengan skor NIHSS, didapatkan skor NIHSS >10 sebanyak 12 (13,3%) subjek.

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek numerik

| Variabel    | Rerata ± SD  | Min-Maks |
|-------------|--------------|----------|
| Usia        | 62,6 ± 11,3  | 30-94    |
| NIHSS       | 5,2 ± 5,2    | 0-25     |
| TDS         | 157,2 ± 27,7 | 95-264   |
| TDD         | 86,3 ± 13,3  | 47-127   |
| Albumin     | 4,06 ± 0,5   | 2,64-5,4 |
| GDS         | 145,2 ± 80,4 | 80-668   |
| HbA1C       | 7,3 ± 2,5    | 4,5-17,5 |
| Skor THRIVE | 2,3 ± 1,2    | 0-7      |
| mRS         | 2,3 ± 1,8    | 1-6      |

GDS =gula darah sewaktu, mRS =*modified Rankin Scale*, NIHSS =*National Institutes of Health Stroke Scale*, TDD =tekanan darah diastolik, TDS =tekanan darah sistolik, SD = standar deviasi.

Pada variabel jenis kelamin terhadap disabilitas tidak didapatkan perbedaan bermakna antara laki-laki dan perempuan ( $p = 0,13$ ). Pada variabel kesadaran, didapatkan hubungan antara pasien stroke dengan penurunan kesadaran terhadap disabilitas jangka panjang dengan nilai RR 3,40 (95%CI: 2,44-4,72,  $p = 0,003$ ). Pada variabel riwayat stroke, tidak didapatkan perbedaan disabilitas jangka panjang pasien dengan stroke berulang dan stroke pertama kali dengan nilai RR 1,0 (95%CI: 0,35-2,81,  $p = 1,00$ ). Subjek yang menderita infeksi selama perawatan sebanyak 11 (12,2%) subjek

yang terdiri dari infeksi pneumonia sebanyak 8 (8,9%) subjek dan infeksi saluran kemih sebanyak 3 (3,3%) subjek. Pada penelitian ini, subjek dengan infeksi selama perawatan memiliki risiko disabilitas yang lebih tinggi dibandingkan subjek tanpa infeksi dengan nilai RR 2,18 (95%CI: 1,24-3,84,  $p = 0,04$ ) setelah 90 hari pascastroke. Pada variabel hipalbumin saat admisi, proporsi subjek dengan disabilitas lebih tinggi dibandingkan subjek dengan albumin normal pada hari 90 pascastroke, tetapi hasil ini tidak berbeda bermakna dengan nilai  $p = 0,08$ . Pada variabel fisioterapi rawat jalan, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada subjek dengan fisioterapi dan tanpa fisioterapi rawat jalan terhadap disabilitas setelah 90 hari pascastroke iskemik dengan nilai RR 1,09 (95%CI: 0,58-2,03,  $p = 0,79$ ).

Proporsi subjek dengan skor THRIVE tinggi sebanyak 36 (40%) subjek dan skor THRIVE rendah sebanyak 54 (60%) subjek. Pada variabel skor THRIVE, terdapat hubungan bermakna kelompok dengan skor THRIVE tinggi ( $\geq 3$ ) terhadap peningkatan risiko disabilitas setelah 90 hari dibandingkan skor THRIVE rendah (0-2) dengan nilai RR 4,12 (95%CI: 2,06-8,23,  $p = 0,001$ ).

Variabel yang dianalisis pada analisis multivariat adalah skor THRIVE, jenis kelamin, derajat kesadaran, komplikasi infeksi, dan hipalbumin. Analisis multivariat didapatkan hasil sebagai berikut (tabel 4).

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa variabel yang secara independen berhubungan dengan disabilitas 90 hari pasca stroke adalah skor THRIVE

Tabel 3. Analisis bivariat variabel bebas terhadap disabilitas

| Variabel                | Ketergantungan (mRS >2) |      | Mandiri (mRS ≤2) |      | Nilai $p$ | RR (95%CI)       |
|-------------------------|-------------------------|------|------------------|------|-----------|------------------|
|                         | N                       | %    | N                | %    |           |                  |
| Jenis Kelamin           |                         |      |                  |      |           |                  |
| Laki-laki               | 12                      | 25,5 | 35               | 74,5 | 0,13      | 0,63 (0,34-1,16) |
| Perempuan               | 17                      | 40,5 | 25               | 59,5 |           |                  |
| Kesadaran               |                         |      |                  |      |           |                  |
| Penurunan keadaran      | 5                       | 100  | 0                | 0,0  | 0,003*    | 3,40 (2,44-4,72) |
| Sadat                   | 25                      | 29,4 | 60               | 70,6 |           |                  |
| Riwayat stroke          |                         |      |                  |      |           |                  |
| Rekuren                 | 7                       | 33,3 | 14               | 66,7 | 1,00      | 1,00 (0,35-2,81) |
| Pertama                 | 23                      | 33,3 | 46               | 66,7 |           |                  |
| Komplikasi infeksi      |                         |      |                  |      |           |                  |
| Ya                      | 7                       | 63,6 | 4                | 36,4 | 0,023*    | 2,18 (1,24-3,84) |
| Tidak                   | 23                      | 29,1 | 56               | 70,9 |           |                  |
| Hipoalbumin             |                         |      |                  |      |           |                  |
| Ada                     | 6                       | 60   | 4                | 40   | 0,08      | 2,00 (1,09-3,67) |
| Tidak                   | 24                      | 30   | 56               | 70   |           |                  |
| Fisioterapi rawat jalan |                         |      |                  |      |           |                  |
| Ya                      | 19                      | 31,7 | 41               | 68,3 | 0,63      | 1,09 (0,58-2,03) |
| Tidak                   | 10                      | 34,5 | 19               | 65,5 |           |                  |
| Skor THRIVE             |                         |      |                  |      |           |                  |
| Tinggi ( $\geq 3$ )     | 22                      | 61,1 | 14               | 38,9 | 0,001*    | 4,12 (2,06-8,23) |
| Rendah (0-2)            | 8                       | 14,8 | 46               | 85,2 |           |                  |

\*bermakna secara statistik

Tabel 4. Analisis multivariat variabel terhadap disabilitas pasien stroke iskemik

| Variabel            | Nilai <i>p</i> | RR   | 95%CI      |
|---------------------|----------------|------|------------|
| Skor THRIVE         |                |      |            |
| Tinggi ( $\geq 3$ ) | 0,012*         | 4,60 | 1,40-15,04 |
| Rendah (0-2)        |                |      |            |
| Infeksi             |                |      |            |
| Ya                  | 0,048*         | 4,66 | 1,02-21,39 |
| Tidak               |                |      |            |

\*bermakna secara statistik

dan infeksi dengan nilai RR 4,6 (95%CI: 1,4-15,04,  $p = 0,012$ ) pada skor THRIVE dan RR 4,66 (95%CI :1,02-21,39,  $p = 0,048$ ) pada infeksi. Hasil ini menunjukkan bahwa subjek dengan skor THRIVE yang tinggi berhubungan dengan disabilitas sebesar 4,60 kali lebih besar dibandingkan dengan subjek dengan skor THRIVE rendah.

## DISKUSI

Skor THRIVE yang terdiri dari tiga komponen utama, yaitu usia, faktor-faktor komorbid, dan derajat keparahan stroke, telah banyak diteliti berpengaruh terhadap luaran pascastroke. Komponen skor THRIVE yang pertama adalah usia. Pada pasien stroke usia lanjut, proses plastisitas terganggu oleh karena kompensasi dari sisi yang sehat terganggu sehingga proses neurogenesis menjadi terganggu.<sup>4</sup> Usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi luaran fungsional pada stroke. Pasien stroke usia tua hanya sedikit yang mengalami perbaikan dibandingkan stroke usia muda dengan ukuran infark yang sama.<sup>5</sup> Proses penuaan dari sel endotel berkontribusi terhadap terjadinya kelainan pembuluh darah karena kolateralisasi yang terjadi pada area otak tertentu yang mengalami iskemia tidak terjadi secara maksimal.<sup>5</sup>

Komponen skor THRIVE kedua adalah faktor komorbid hipertensi, DM, dan fibrilasi atrium. Hipertensi adalah salah satu dari kondisi medis kronis, memiliki nilai 1 poin pada skor THRIVE, nilai prediksi ini akan meningkat apabila disertai kondisi medis kronis lain seperti fibrilasi atrium dan DM. Menurut Flint *et al.*,<sup>6</sup> tiga faktor kondisi medis kronis (hipertensi, DM, fibrilasi atrium) secara bersamaan merupakan prediktor kuat terhadap luaran stroke, ketiga kondisi klinis ini memiliki pengaruh yang sama terhadap penurunan luaran fungsional pada bulan ke-3 pascastroke dengan nilai OR 0,45, 0,54, dan 0,47 secara berturut-turut. Nilai prediksi kondisi medis kronis (hipertensi, DM, fibrilasi atrium) lebih kuat ketika ditambahkan variabel usia dan skor NIHSS.<sup>7</sup> Pengaruh hipertensi terhadap terjadinya *remodelling* otak pascastroke belum sepenuhnya diketahui. Pada studi eksperimental, hipertensi menimbulkan serangkaian abnormalitas ekspresi faktor neurotropik dan reseptornya, serta penurunan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).<sup>10</sup> Proses

neurogenesis yang diatur oleh BDNF mempengaruhi pemulihan fungsional motorik setelah terjadi lesi iskemik.<sup>11</sup> Diabetes melitus dapat mengeksaserbasi kerusakan sel dengan mengaktivasi apoptosis atau melalui inflamasi. Diabetes melitus meningkatkan kadar glutamat ekstraseluler pada fase akut yang menyebabkan kerusakan eksitotoksik dan terjadi penurunan GABA intrakortikal sehingga mempengaruhi reorganisasi kortikal yang dibutuhkan untuk pemulihan.<sup>8</sup> Gangguan autoregulasi serebral akibat peningkatan viskositas darah menyebabkan gangguan aliran darah kolateral di daerah periinfark yang dibutuhkan untuk angiogenesis dan neurogenesis.<sup>9</sup> Adanya fibrilasi atrium pada pasien stroke sering dihubungkan dengan luasnya lesi otak yang disebabkan oleh kardioemboli serta melibatkan oklusi arteri besar serebral yang mengakibatkan beratnya gejala.<sup>12</sup>

Komponen skor THRIVE ketiga adalah keparahan stroke yang dinilai dengan NIHSS. Stroke iskemik dapat mempengaruhi jaringan substansia grisea dan substansia alba yang menghasilkan pola yang tidak sama pada cedera otak dan pemulihan. Modulasi respons astroglia dan mikroglia dapat meningkatkan *sprouting* neuron. Keparahan stroke dapat menyebabkan lesi pada jaringan substansia grisea dan substansia alba yang mengganggu pemulihan. Pada stroke yang berat, terjadi penurunan aktivitas pada korteks sensorimotor kontralesi, penurunan ini menunjukkan terjadi penurunan kompleksitas dendritik atau sinaps di area tersebut.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini, infeksi terjadi pada subjek usia tua dan skor NIHSS tinggi, hasil ini sesuai dengan penelitian Suda *et al.*,<sup>14</sup> yang mendapatkan bahwa infeksi yang terjadi pada stroke dipengaruhi berbagai faktor, antara lain usia tua dan NIHSS tinggi pada saat admisi. Infeksi mempengaruhi luaran stroke dengan beberapa cara. Pertama, imobilisasi dan kelemahan umum berhubungan dengan durasi rawat inap yang lama sehingga menunda rehabilitasi. Kedua, stroke menghasilkan respons inflamasi dengan sitokin proinflamasi baik di perifer maupun sentral. Walaupun beberapa inflamasi penting pasca-*brain injury*, inflamasi yang terjadi secara berlebihan dapat mengganggu pemulihan stroke.<sup>14</sup>

Variabel hipoalbumin dan kesadaran pada penelitian ini tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna terhadap disabilitas jangka panjang, hal ini disebabkan karena sebaran data di antara dua kelompok tidak homogen sehingga mempengaruhi hasil penelitian.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu adanya kesulitan peneliti dalam mengevaluasi luaran pasien setiap bulan karena tidak semua subjek melakukan kontrol rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito sehingga peneliti melakukan penilaian luaran hanya pada bulan ke 3 saja. Variabel-variabel lain yang dapat mempengaruhi

hasil penelitian seperti status depresi pascastroke, status kognitif, dan status gizi tidak dapat dinilai saat 90 hari pascastroke disebabkan evaluasi luaran pasien hanya melalui telepon. Populasi subjek dengan skor NIHSS >10 terlalu sedikit dibandingkan skor NIHSS <10.

## SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi pasien stroke dengan disabilitas pada 90 hari pascastroke lebih banyak terjadi pada kelompok dengan skor THRIVE tinggi dibandingkan skor THRIVE rendah. Oleh karena itu, skor ini dapat dijadikan sebagai prediktor disabilitas jangka panjang pada pasien stroke iskemik. Namun demikian, diperlukan penilaian variabel-variabel lain yang juga ikut mempengaruhi luaran fungsional jangka panjang seperti faktor depresi, gangguan kognitif, dan status nutrisi. Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat mengevaluasi subjek dengan proporsi yang homogen dengan tingkat keparahan klinis yang sama banyak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu J V., Mamdani M, *et al.* The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(12):3421–3428.
2. Ahmed R, Zuberi BF, Afsar S. Stroke scale score and early prediction of outcome after stroke. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2004;14(5):267–269.
3. Bektas H, Gumusyayla S, Vural G, Bolayir A, Deniz O. The Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) Score predicts ischemic stroke outcomes. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2016;13(11):1–7.
4. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: The copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994;25(4):808–813.
5. Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of stroke outcome. *Neurologic Clinics*. 2000;18(2):455–473.
6. Flint AC, Kamel H, Rao VA, Cullen SP, Faigeles BS, Smith WS. Validation of the Total Health Risks In Vascular Events (THRIVE) score for outcome prediction in endovascular stroke treatment. *International Journal of Stroke*. 2014;9(1):32–39.
7. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: The total health risks in vascular events score. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(7):1192–1196.
8. Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: Therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):369–380.
9. Hidayat A, Arief M, Wijaya A, As'ad S. Vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in ischemic stroke subject. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2016;8(2):115.
10. Sweetnam D, Holmes A, Tennant KA, Zamani A, Walle M, Jones P, *et al.* Accelerating clinical insights: How to use accelerator mass spectrometry to make better early development decisions. *The Journal of Neuroscience*. 2012;32(15):5132–5143.
11. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes the copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994;25(10):1977–1984.
12. Karataş M, Dilek A, Erkan H, Yavuz N, Sözyay S, Akman N. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81(8):1025–1029.
13. Sanchez-Mendoza EH, Hermann DM. Correlates of post-stroke brain plasticity, relationship to pathophysiological settings and implications for human proof-of-concept studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016;10(AUG):1–7.
14. Suda S, Aoki J, Shimoyama T, Suzuki K, Sakamoto Y, Katano T, *et al.* Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *Journal of Neurology*. 2018;265(2):370–375.

# Efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan *central post-stroke pain (CPSP)*: Studi tinjauan sistematis

## *Efficacy of pregabalin for clinical improvement of pain in central post-stroke pain patients: A Systematic Review*

Mirza Taftazani\*, Yudiyanta\*\*

\*KSM Saraf, RSI At-Tin Husada Ngawi

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

---

### ABSTRACT

---

#### Keywords:

*central post-stroke pain, pregabalin, efficacy, systematic review*

*Central post-stroke pain (CPSP) is defined as a condition of central neuropathic pain associated with post-stroke, characterized by pain and sensory disturbance, where the causes of nociceptive, psychogenic, or peripheral pain have been excluded. Pregabalin is a therapeutic choice for patients with CPSP. Pregabalin has a fairly good safety and tolerance as an antiepileptic drug. However, it also shows efficacy in several neuropathic pain conditions caused by CPSP.*

*This study aims to provide evidence of a systematic study of the efficacy of pregabalin on the clinical improvement of pain in patients with CPSP.*

*The systematic review was carried out through a literature search from 2014-2019 using PRISMA reporting guidelines. Search articles through Scopus, ScienceDirect, Cochrane, MEDLINE, and Pubmed. The selection and assessment of the article were carried out by pain consultant and cerebrovascular consultants.*

*Out of 101 journals, only 3 journals were selected that fit the inclusion and exclusion criteria which were then assessed. All three journals show significant clinical improvement of pain in patients with CPSP. The assessment of the three journals based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), stated that pregabalin recommendations has a low to very low efficacy quality in the clinical improvement of pain in patients with CPSP.*

*Pregabalin has potential efficacy for clinical improvement of pain in CPSP patients. Based on recommendations GRADE pregabalin has low to very low efficacy for clinical improvement of pain in patients with CPSP.*

---

### ABSTRAK

---

#### Kata kunci:

*central post-stroke pain, pregabalin, efikasi, tinjauan sistematis*

*Central post-stroke pain (CPSP) didefinisikan sebagai kondisi nyeri neuropati sentral yang berkaitan dengan pascastroke, dikarakteristikkan dengan nyeri dan gangguan sensorik, di mana penyebab nyeri nosisepsi, psikogenik, ataupun perifer sudah disingkirkan. Pregabalin merupakan salah satu pilihan terapi pasien dengan CPSP. Pregabalin memiliki keamanan dan toleransi sebagai obat antiepilepsi yang cukup baik, tetapi juga mampu menunjukkan efikasi pada beberapa kondisi nyeri neuropati yang disebabkan oleh CPSP.*

*Artikel ini bertujuan memberikan bukti kajian sistematis mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.*

*Tinjauan sistematis dilakukan melalui penelusuran kepustakaan dari tahun 2014-2019 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA. Penelusuran artikel melalui Scopus, ScienceDirect, Cochrane, MEDLINE, dan Pubmed. Seleksi dan penilaian artikel dilakukan oleh ahli konsultan nyeri dan serebrovaskular.*

*Dari 101 jurnal, hanya 3 jurnal yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dilakukan penilaian. Ketiga jurnal menunjukkan perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP yang signifikan. Penilaian ketiga jurnal berdasarkan rekomendasi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) menyatakan bahwa pregabalin memiliki kualitas efikasi rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.*

*Pregabalin memiliki potensi efikasi terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP, berdasarkan rekomendasi GRADE pregabalin memiliki efikasi yang rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.*

---

Correspondence: [mirza.taftazani@gmail.com](mailto:mirza.taftazani@gmail.com)

## PENDAHULUAN

Stroke adalah penyebab utama kematian dan kecacatan di banyak negara. Pada tahun 2013 didapatkan data bahwa secara global terdapat hampir 25,7 juta penderita stroke, 6,5 juta kematian akibat stroke, 113 juta mengalami kecacatan karena stroke, dan 10,3 juta kasus stroke baru. Nyeri merupakan komplikasi tertinggi pada pascastroke. Nyeri pascastroke adalah nyeri yang terjadi setelah serangan stroke dan mempunyai karakteristik tertentu. Terdapat beberapa keluhan nyeri pascastroke, yaitu nyeri sentral pascastroke, nyeri bahu pada sisi lemah anggota gerak atau nyeri yang berhubungan dengan komplikasi stroke. Nyeri pascastroke dapat terjadi baik neuropati ataupun nosiseptik.

*Central post-stroke pain* (CPSP) didefinisikan sebagai kondisi nyeri neuropati sentral yang berkaitan dengan pasca-troke, dikarakteristikan dengan nyeri dan gangguan sensorik, setelah penyebab nyeri nosisepsi, psikogenik, ataupun periferik sudah disingkirkan. Insidensi dan prevalensi kejadian CPSP telah dilaporkan sebesar 7,3-8% secara keseluruhan, dan sebesar 8-14% terhadap pasien pascastroke. CPSP juga berdampak terhadap kejadian nyeri neuropati sentral yang bersifat kronis, sehingga secara langsung CPSP memiliki potensi terhadap perburukan kualitas hidup dan meningkatnya beban pembiayaan.

Pregabalin merupakan salah satu pilihan terapi pasien dengan CPSP. Pregabalin berikatan dengan subunit  $\alpha 2-\delta$  pada blok kanal kalsium untuk memodulasi pelepasan berbagai macam neurotransmitter yang berpengaruh terhadap jalur nyeri. Pregabalin memiliki keamanan dan toleransi obat antiepilepsi yang cukup baik, mampu menunjukkan efikasi pada beberapa kondisi nyeri neuropati yang disebabkan oleh CPSP.

Kajian pustaka sistematis ini bertujuan untuk memberikan bukti kajian sistematis mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

## METODE

Pelacakan kepustakaan dilakukan dengan sistematis menggunakan kata kunci berdasarkan PICO yaitu:

1. *Participant: central post-stroke pain or central poststroke pain or central post stroke pain patient*
2. *Intervention: pregabalin*
3. *Comparison: none*
4. *Outcome: efficacy or efficacious*

Pokok bahasan dikhususkan pada efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis pasien dengan CPSP yang dikaji melalui analisis kepustakaan secara sistematis. Diawali dengan pencarian jurnal menggunakan 5 penerbit, yaitu; Scopus, ScienceDirect, Cochrane,

MEDLINE, dan Pubmed. Tahap selanjutnya adalah menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2009 untuk mendapatkan jurnal yang layak dilakukan tinjauan sistematis. Kriteria terpakai pada tinjauan pustaka sistematis ini adalah; (1) semua artikel mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis pasien CPSP tahun 2014-2019, (2) naskah lengkap dan berbahasa Inggris, (3) penelitian pada hewan tidak diikutsertakan, dan (4) dapat diakses penuh. Kemudian artikel-artikel yang terpilih dilakukan penilaian risiko bias dan penilaian artikel menggunakan *critical appraisal of therapy studies* berdasarkan Centre for Evidence-Based Medicine.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 101 artikel yang sesuai dengan kata kunci yang digunakan, 70 artikel dieksklusi karena duplikasi judul dan abstrak, lalu dieksklusi lagi sebesar 67 artikel berdasarkan artikel tidak lengkap dan bukan bahasa Inggris. Terdapat 3 studi yang masuk dalam kajian sistematis ini.

Penilaian risiko bias pada tiap jurnal dilakukan dengan menggunakan *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Terdapat beberapa bias yaitu *selection bias* terdiri dari: *random sequence generation and allocation concealment, performance bias (blinding participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessment), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting), dan other source of bias*.<sup>1</sup>

### 1. *Random sequence generation*

Studi Kalita *et al.*<sup>9</sup> menyebutkan randomisasi berbasis komputer, sehingga pada studi ini dinilai sebagai risiko bias rendah. Hal ini berbeda dengan studi Rahajeng *et al.*<sup>11</sup> dan Onouchi *et al.*<sup>12</sup> tidak dilakukan randomisasi, sehingga pada kedua studi ini dinilai sebagai risiko bias tinggi.

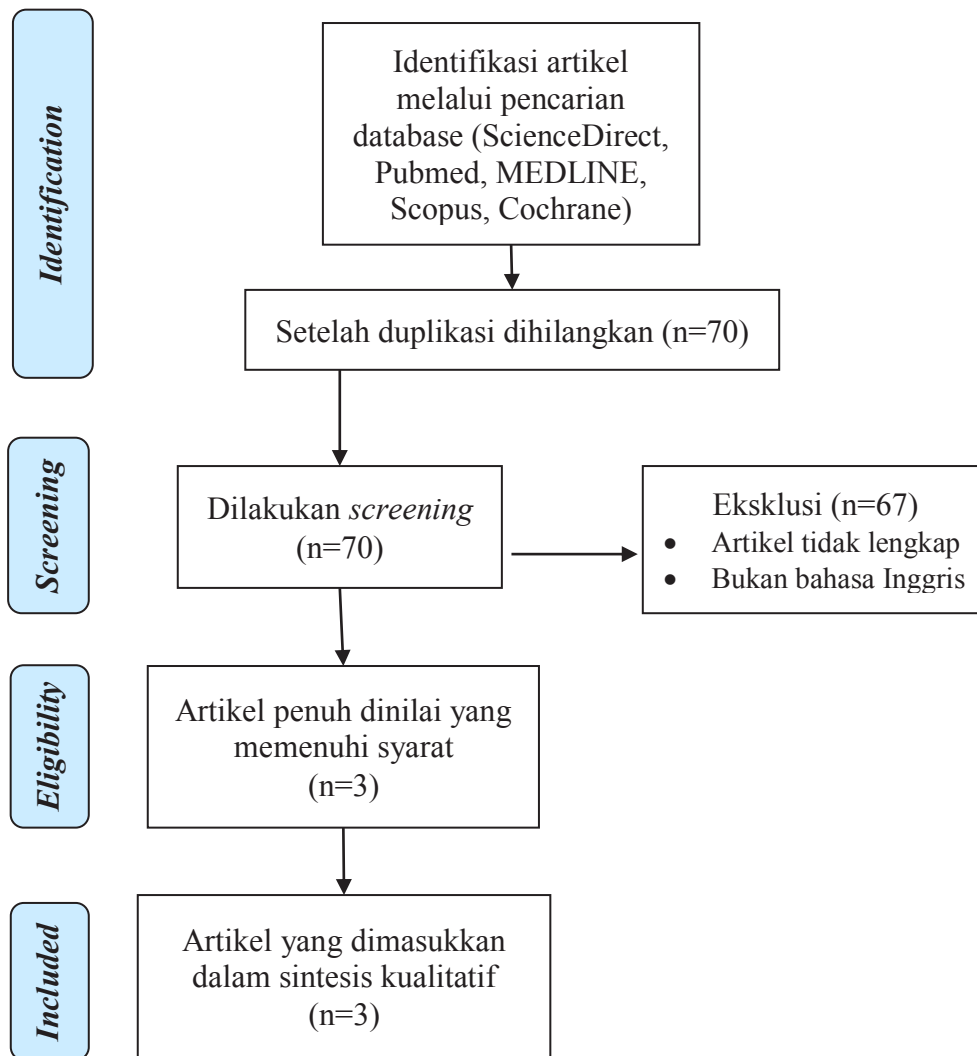
### 2. *Allocation concealment*

Studi Kalita *et al.*,<sup>9</sup> Rahajeng *et al.*,<sup>11</sup> dan Onouchi *et al.*,<sup>12</sup> alokasi subjek dan pemeriksa tersamar tidak dilakukan, sehingga dinilai sebagai risiko bias tinggi.

### 3. *Blinding of participants and personels*

Risiko bias *performance* ini dinilai rendah apabila dilakukan penyamaran terhadap partisipan maupun personel (tidak mungkin metode pembutaan tersebut rusak) atau tidak dilakukan *blinding/incomplete blinding*, tetapi luaran yang diinginkan tidak mungkin terpengaruh. Pada studi Kalita *et al.*<sup>9</sup> memiliki risiko bias rendah, sedangkan pada studi Rahajeng *et al.*<sup>11</sup> dan Onouchi *et al.*<sup>12</sup> memiliki risiko bias tinggi.





Gambar 1. Diagram alur PRISMA 2009

#### 4. *Blinding of outcome assessment*

Risiko bias deteksi dinilai rendah apabila subjek yang memberikan penilaian mengenai luaran intervensi tersebut diseleksi menggunakan samaran atau tidak tersamar, tetapi pengukuran luaran yang diinginkan tidak mungkin rusak/terpengaruh. Pada studi Kalita *et al.*<sup>9</sup> memiliki risiko bias rendah, sedangkan pada studi Rahajeng *et al.*<sup>11</sup> dan Onouchi *et al.*<sup>12</sup> memiliki risiko bias tinggi.

#### 5. *Incomplete outcome data*

Pada penelitian Kalita *et al.*<sup>9</sup> terdapat 3 pasien yang tidak melanjutkan penelitian dikarenakan adanya ruam kulit. Pada penelitian Rahajeng *et al.*<sup>11</sup> dan Onouchi *et al.*<sup>12</sup> tidak terdapat pasien yang mengundurkan diri. Karena ketiga studi mampu menunjukkan alasan yang jelas mengenai alasan mundur, maka ketiga studi tersebut dinilai sebagai risiko bias rendah.

#### 6. *Selective reporting*

Pada penelitian Rahajeng *et al.*<sup>11</sup> tidak menyertakan registrasi protokol penelitian pada artikelnya, sehingga dinilai sebagai risiko bias tidak jelas. Pada penelitian Kalita *et al.*<sup>9</sup> dan Onouchi *et al.*<sup>12</sup> disertakan registrasi protokol penelitian, sehingga dinilai sebagai risiko bias rendah

#### 7. *Other sources of bias*

Kami tidak mengidentifikasi sumber bias lainnya. Sehingga semua studi dinilai sebagai risiko bias rendah.

Kajian sistematis ini mengidentifikasi 3 studi dengan total sampel 151 pasien dengan CPSP. Oleh karena terdapat variasi klinis dan metodologi, metaanalisis tidak dapat dilakukan pada kajian ini. Secara umum 3 studi yang menilai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan CPSP menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang positif pemberian pregabalin

Tabel 1. Karakteristik masing-masing artikel

| No. | Peneliti                                   | Tujuan Penelitian   | Jumlah Sampel | Metode/ Tempat   | Alat Ukur   | Demografik  | Kesimpulan   | Kualitas studi (OCEBM) |
|-----|--|---|---------------|--|---|---|--|------------------------|
| 1   | Rahajeng <i>et al</i> , 2018 <sup>11</sup> | Mengetahui efek pregabalin pada pasien dengan CPSP.   | 36            | <i>Prospective, multicentre, observational study/</i> Yogyakarta, Indonesia                  | - BPI-sf<br><b><u>Luaran Primer:</u></b><br><i>Pain intensity</i><br><b><u>Luaran sekunder:</u></b><br><i>Quality of life</i>   | <b>Terapi</b><br><b>Pregabalin:</b><br>- L:P = 21:15<br>- Usia: 40-76 tahun (57,11±7,51 tahun)<br><b>Keluar dari penelitian: 0</b>  | - Pregabalin aman dan efektif dalam menurunkan keparahan nyeri dan memperbaiki kualitas hidup pada pasien CPSP di Indonesia.   | 2                      |
| 2   | Kalita <i>et al</i> , 2017 <sup>9</sup>    | Mengevaluasi keamanan dan efikasi dari pregabalin dan lamotrigin pada pasien dengan CPSP.                                       | 30            | <i>Single-centre randomized controlled open-labelled study with crossover design /</i> India | <b><u>Luaran Primer:</u></b><br>- VAS<br><b><u>Luaran Sekunder:</u></b><br>- HADS<br>- <i>Dynamic mechanical allodynia</i><br>- <i>Static mechanical allodynia</i><br>- <i>Cold allodynia</i><br>- <i>Cold hyperalgesia</i> | <b>Tahap 1:</b><br><b>Terapi</b><br><b>pregabalin:</b><br>- L:P = 12:3<br>- Usia: 53,7±11,6 tahun<br><b>Terapi</b><br><b>lamotrigine:</b><br>- L:P = 14:1<br>- Usia: 53,9±10,4<br><b>Tahap 2:</b><br><b>Terapi</b><br><b>pregabalin:</b><br>- L:P = 14:1<br>- Usia: 53,9±10,4<br><b>Terapi</b><br><b>lamotrigin:</b><br>- L:P = 12:3<br>- Usia: 53,7±11,6 tahun<br><b>Keluar dari penelitian: 3</b> | - Pregabalin dan lamotrigin memiliki efikasi yang baik untuk pasien dengan CPSP.<br>- Pregabalin memiliki keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan lamotrigin. | 2                      |
| 3   | Onouchi <i>et al</i> , 2014 <sup>12</sup>  | Untuk mengetahui efikasi, keamanan dan tolerabilitas jangka panjang pada pregabalin pada pasien dengan nyeri neuropati sentral. | 60            | <i>Open label trial, multicentre /</i> Jepang  | <b><u>Luaran Primer:</u></b><br>- VAS<br><b><u>Luaran Sekunder:</u></b><br>- SF-MPQ<br>- mBPI   | <b>Terapi</b><br><b>pregabalin:</b><br>- L:P= 42:16<br>- Usia: 44-80 tahun (61,7±8,5 tahun)<br><b>Keluar dari penelitian: 0</b>   | - Pregabalin memiliki efikasi yang baik terhadap nyeri neuropati sentral.<br>- Keamanan dan tolerabilitas dari pregabalin jangka panjang terbukti baik.                              | 2                      |

Ket: BPI-sf= *Brief Pain Inventory-short form*, HADS= *Hospital Anxiety and Depression Scale*, mBPI= *Modified Brief Pain Inventory*, SF-MPQ= *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, VAS= *Visual Analogue Scale*

terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan CPSP.

Pada CPSP terjadi perubahan pada traktus spinotalamikus serta hipereksitabilitas atau disinhibisi thalamus, insula, dan korteks cinguli anterior.<sup>13</sup> Pada insula, korteks cinguli anterior, amigdala,

*periaqueductal gray*, dan kornu dorsalis medulla spinalis terdapat ekspresi subunit  $\alpha 2\delta$ -1 dari *voltage gated calcium channel* (VDCC) yang tinggi. Pregabalin secara selektif berikatan pada subunit  $\alpha 2\delta$ -1 dan  $\alpha 2\delta$ -2. Ikatan pregabalin ini menginhibisi kinerja VDCC sehingga dapat menurunkan rasa nyeri.<sup>14</sup>

Tabel 2. Target terapi, hasil, efek samping, dan keterbatasan dari masing-masing studi

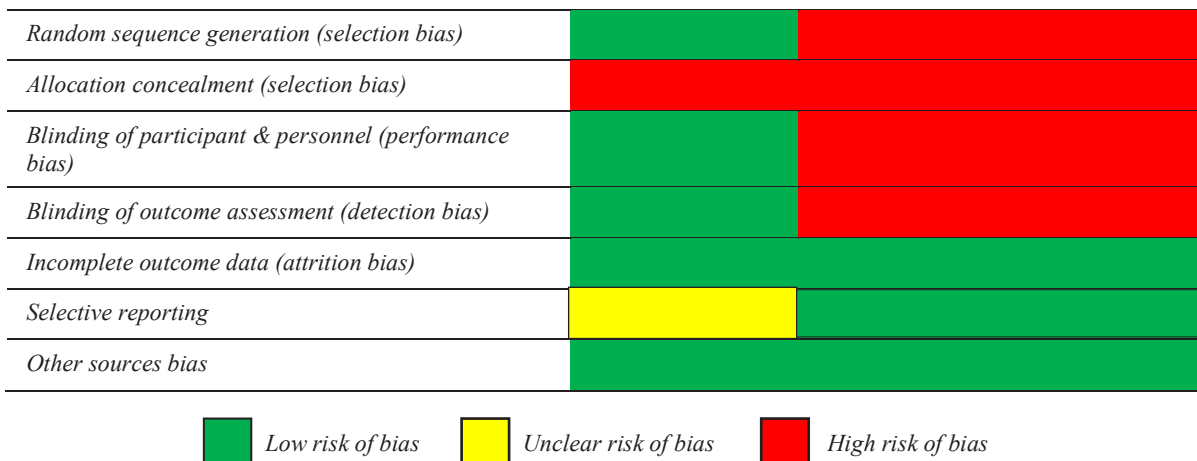
| Peneliti                           | Target terapi           | Kelompok intervensi  | Kelompok kontrol   | Hasil  |  | Efek samping   | Hasil Penelitian   | Keterbatasan penelitian  |
|------------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
|                                    |                         |  |  | Primer   | Sekunder                                   |  |  |  |
| Rahajeng et al, 2018 <sup>11</sup> | ↓ <i>pain intensity</i> | <b>Pregabalin</b><br>0-12 mgg: 75mg/hari   | -  | Awal<br>4 minggu<br>12 minggu  | Signifikan mengubah <i>Quality of life</i> | Signifikan<br>- Somnolen<br>- Tremor<br>- Mulut kering   | - Terdapat perubahan intensitas nyeri dan kualitas hidup yang signifikan ( <i>p-value</i> <0.05) pada pasien dengan terapi pregabalin yang dibandingkan pada sebelum, 4 minggu, dan 12 minggu terapi   | - Tidak terdapat kelompok kontrol.<br>- Pregabalin 75mg/hari maks<br>- Sampel jumlah sedikit |
| Kalita et al, 2017 <sup>9</sup>    | ↓ VAS                   | <b>Pregabalin</b><br>0-2 mgg: 150mg/hari<br>2-4 mgg: 300mg/hari<br>4-12 mgg: 600mg/hari  | <b>Lamotrigin</b><br>0-2 mgg: 50mg/hari<br>2-4 mgg: 100mg/hari<br>4-12 mgg: 200mg/hari | Awal<br>12 minggu<br>I<br>12 minggu<br>II  | Signifikan pada kedua terapi               | Signifikan<br>- Sedasi<br>- <i>Dizziness</i><br>- Pedal edema<br>- Tremor<br>- Pandangan kabur   | - Pada 3 bulan, baik pregabalin ( <i>p</i> <0.001) dan lamotrigin ( <i>p</i> <0.001) memiliki perbaikan signifikan mengurangi nilai VAS dibandingkan sebelum diterapi.<br>- Pada lamotrigin sejumlah 3 pasien didapatkan ruam kulit sehingga memerlukan penarikan obat. Pada kelompok pregabalin, efek samping mayor yang didapat, yaitu sedasi (6 pasien), pusing berputar (4 pasien), edema ekstremitas bawah, tremor, pandangan kabur, dan iritabilitas pada 1 pasien, tetapi tidak perlu dilakukan penarikan obat. | - Sampel jumlah sedikit<br>- <i>Single-centre experience</i><br>- <i>Open label trial</i>    |
| Onouchi et al, 2014 <sup>12</sup>  | ↓ VAS                   | <b>Pregabalin</b><br>0-1 hari: 75mg/hari<br>2-7 hari: 150mg/hari<br>1-2 mgg: 300mg/hari<br>2-3 mgg: 450mg/hari<br>3-52 mgg: 600mg/hari | -  | 4 minggu<br>8 minggu<br>12 minggu<br>20 minggu<br>28 minggu<br>36 minggu<br>44 minggu<br>52 minggu | Signifikan memperbaiki SF-MPQ dan mBPI-10  | Signifikan<br>- Somnolen<br>- ↑ Berat badan<br>- <i>Dizziness</i><br>- Pedal edema<br>- Konstipasi<br>- Mulut kering<br>- Tremor<br>- Mual | - Perbaikan signifikan pemberian pregabalin pada pasien CPSP pada nilai VAS, SF-MPQ, dan mBPI-10.<br>- Semua pasien yang mengalami efek samping tetap dimasukkan di dalam penelitian.  | - Tidak terdapat kelompok kontrol<br>- <i>Open label trial</i><br>- Sampel jumlah sedikit    |

Ket: BPI-sf= Brief Pain Inventory-short form, HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale, mBPI= Modified Brief Pain Inventory, SF-MPQ= Short-Form McGill Pain Questionnaire, VAS= Visual Analogue Scale

Tabel 3. Risiko bias artikel penelitian

|   | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participant & personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (Reporting bias) | Other source bias |
|---|---|---|--|---|--|--------------------------------------|-------------------|
| Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 <sup>11</sup> | -   | -                                       | -  | -   | +  | ?                                    | +                 |
| Kalita <i>et al.</i> , 2017 <sup>9</sup>    | +   | -                                       | +  | +   | +  | +                                    | +                 |
| Onouchi <i>et al.</i> , 2014 <sup>12</sup>  | -   | -                                       | -  | -   | +  | +                                    | +                 |

Low risk     
 High Risk     
 Unclear



Gambar 2. Grafik risiko bias artikel penelitian

Kualitas uji studi pada penelitian ini dinilai dari 5 penilaian. Penilaian ini antara lain *study limitation (risk of bias)*, *inconsistency of result*, *indirectness of evidence*, *imprecision*, dan *publication bias*. Hasil disimpulkan pada ketiga studi sesuai *GRADE recommendation* memiliki kualitas *low* dan *very low*. Ini dikarenakan uji sampel relatif menggunakan sampel yang sedikit dan memiliki beberapa risiko bias dalam inklusi studi. Penjelasan mengenai kualitas uji studi dijabarkan pada tabel 5.

**KESIMPULAN**

Pregabalin memiliki potensi efikasi terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP. Berdasarkan derajat rekomendasi GRADE, pregabalin memiliki efikasi yang rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

**SARAN**

Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP dengan metode *randomized controlled trial* dengan sampel yang lebih besar, serta eskalasi dosis pregabalin yang terstandar, sehingga kajian sistematis dengan metaanalisis dapat dilakukan.

**Acknowledgement**

Penulis berterima kasih kepada Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penulisan tinjauan sistematis ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, *et al.* Update on the global burden of ischemic

Tabel 4. Penilaian kualitas artikel

| Critical appraisal |   |   |   |  |   |  |                                       |  |   |  |
|--------------------|---|---|---|--|---|--|---------------------------------------|--|---|--|
| No                 | Peneliti                                    | Apakah hasil uji coba ini valid? (Validitas internal)     |   |  |   |  | Apa hasilnya?                         |  | Apakah hasilnya akan membantu saya dalam merawat pasien saya? |  |
|                    |   | 1.a. Apakah pemilihan pasien untuk perawatan secara acak? | 1.b. Apakah kelompok serupa pada awal penelitian? | 2.a. Selain dari perawatan yang dialokasikan, apakah kelompok diperlakukan sama? | 2.b. Apakah semua pasien penelitian dicatat? Apakah dianalisis dalam kelompok diacak? | 3. Apakah langkah objektif/ apakah pasien dan dokter tetap "buta" untuk perawatan yang diterima? | 1. Seberapa besar efek pengobatannya? | 2. Seberapa tepat perkiraan efek pengobatan?   |   |  |
| 1                  | Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 <sup>11</sup> | Tidak   | Ya  | Ya   | Ya  | Tidak  | Tidak dapat dinilai                   | p <0,05  | Ya  |  |
| 2                  | Kalita <i>et al.</i> , 2017 <sup>9</sup>    | Ya  | Ya  | Ya   | Ya  | Tidak  | Tidak dapat dinilai                   | Pregabalin: p <0,0001<br>Lamotrigin: p <0,0001 | Ya  |  |
| 3                  | Onouchi <i>et al.</i> , 2014 <sup>12</sup>  | Tidak   | Ya  | Ya   | Ya  | Tidak  | Tidak dapat dinilai                   | Tidak dapat dinilai                            | Ya  |  |

Tabel 5. Kualitas Uji Studi

| Peneliti                                    | Metode/ Tempat  | Study limitation (risk of bias)                  | Inconsistency of result                      | Indirectness of evidence | Imprecision  | Publication Bias | GRADE recommendation |
|---|---|--|--|--------------------------|--------------|------------------|----------------------|
| Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 <sup>11</sup> | Prospective, multicenter, observational study/ Yogyakarta, Indonesia                | Tidak serius                                     | Tidak serius                                 | Tidak serius             | Tidak serius | Tidak serius     | Low                  |
| Kalita <i>et al.</i> , 2017 <sup>9</sup>    | Single-centre randomized controlled open-labelled study with crossover design/India | Serius →<br>allocation concealment → bias tinggi | Tidak serius                                 | Tidak serius             | Tidak serius | Tidak serius     | Low                  |
| Onouchi <i>et al.</i> , 2014 <sup>12</sup>  | Open label trial, multicentre/ Jepang   | Tidak serius                                     | Serius → tidak menampilkan konsistensi hasil | Tidak serius             | Tidak serius | Tidak serius     | Very Low             |

- and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-176.
- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, McAlpine C, Dick F, *et al.* Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31(6):1223-1229.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(9):857-868.
- Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*. 2011;152(4):818-824.
- Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(5):1645-1657.
- Şahin-Onat Ş, Ünsal-Delialioğlu S, Kulaklı F, Özel S. The effects of central post-stroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science*. 2016;28(1):96-101.
- Freeman R, van Seventer R, Murphy T, Sharma U, Young J. Pregabalin rapidly and significantly improves sleep disturbances in chronic pain syndromes and is associated with sleep improvements in healthy volunteers. *The Journal of Pain*. 2006;7(4):S44.
- Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *European Journal of Neurology*. 2004;11:22-30.
- Kalita J, Chandra S, Misra UK. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study. *Neurology India*. 2017;65(3):506-511.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Rahajeng B, Ikawati Z, Andayani TM, Dwiprahasto I. The effect of pregabalin on the quality of life in patients with central post-stroke pain. *Journal of Young Pharmacists*. 2018;10(2):222-225.
- Onouchi K, Koga H, Yokoyama K, Yoshiyama T. An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain. *Journal of Pain Research*. 2014;7:439-447.
- Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, Hsieh ST, Chiang MC, Yeh SJ, Hsueh HW, Chao CC. Pathophysiology of central poststroke pain: motor cortex disinhibition and its clinical and sensory correlates. *Stroke*. 2019;50(10):2851-7.
- Alles SR, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a pain therapeutic: beyond calcium channels. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:83.

# Pengaruh *resistance training* terhadap fungsi kognitif pada pasien *mild cognitive impairment*

## *Effect of resistance training in mild cognitive impairment*

Ari Astuti\*, Astuti Prodjohardjono\*\*, Indarwati Setyaningsih\*\*

\*SMF Saraf RSI Klaten, Jawa Tengah

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

---

### Abstract

---

*Keywords:*  
*resistance training,*  
*mild cognitive*  
*impairment,*  
*MCI,*  
*cognitive function*

*The prevalence of mild cognitive impairment (MCI) is quite high and increases with age at a rate of 21.5-71.3/1000 elderly and can experience conversion to dementia with a progression of 10-20% each year. According to the American Academy of Neurology (AAN) recommendation, resistance training (RT) type exercise is useful for improving cognitive function in MCI patients. However, the mechanisms, method, and effectivity are still unclear. The aim of this study is to assess the effect of RT on cognitive function in MCI patients, to know how and effective tools are used in RT for MCI patients. A systematic review was performed by searching the literature from October 2015 to October 2020 using the PRISMA reporting guidelines. Search for articles through Cochrane, PUBMED, EBSCO, Science Direct, and hand searching. From 13 journals, 3 journals were selected according to the inclusion and exclusion criteria, which were then assessed. All studies showed significant cognitive function improvements in the MMSE, MoCA, and ADAS-Cog scores. Low-strength elastic bands (HSPT/high-speed power training) are more effective than high-strength elastic bands (LSST/low-speed power training), and exercises that increase the strength of the inferior extremities are more effective at improving the cognitive domain than exercises on the superior limbs, and it decreases hippocampal volume retardation for up to 12 months after discontinuation of the intervention. HSPT in MCI patients that focuses on lower limb muscle strength effectively improves cognitive function and can slow the decrease in hippocampal volume for up to one year after exercise.*

---

### Abstrak

---

*Kata kunci:*  
*resistance training,*  
*mild cognitive*  
*impairment,*  
*MCI,*  
*fungsi kognitif*

*Prevalensi mild cognitive impairment (MCI) cukup tinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia dengan laju 21,5-71,3/1000 kelompok lanjut usia dan dapat mengalami konversi menjadi demensia dengan progresi 10-20% setiap tahunnya. Menurut rekomendasi American Academy of Neurology (AAN), olahraga jenis resistance training (RT) bermanfaat untuk memperbaiki fungsi kognitif pada pasien MCI. Namun demikian mekanisme yang mempengaruhi, cara, dan alat yang efektif digunakan masih belum jelas. Tujuan tinjauan sistematis ini adalah untuk mengkaji pengaruh RT terhadap fungsi kognitif pada pasien MCI serta mengetahui cara dan alat yang efektif digunakan pada RT bagi pasien MCI. Tinjauan sistematis dilakukan dengan penelusuran kepustakaan dari Oktober 2015 hingga Oktober 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA. Penelusuran artikel melalui Cochrane, PUBMED, EBSCO, Science Direct, dan pencarian hand searching. Dari 13 jurnal, terpilih 3 jurnal sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dilakukan penilaian. Seluruh penelitian menunjukkan perbaikan fungsi kognitif signifikan pada skor MMSE, MoCA, dan ADAS-Cog. Pita elastis kekuatan rendah (HSPT/high-speed power training) lebih efektif dibanding pita elastis kekuatan tinggi (LSST/low-speed power training), dan latihan yang meningkatkan kekuatan ekstremitas inferior lebih efektif memperbaiki domain kognitif dibanding latihan pada ekstremitas superior, serta terjadi perlambatan volume hipokampus hingga 12 bulan walaupun intervensi telah dihentikan. RT pada pasien MCI dengan jenis HSPT yang berfokus pada kekuatan otot ekstremitas bawah efektif meningkatkan fungsi kognitif dan dapat memperlambat penurunan volume hipokampus hingga satu tahun pascalatihan.*

---

*Correspondence:*  
*ria.artophilialia@gmail.com*

## PENDAHULUAN

*Mild cognitive impairment* (MCI) adalah stadium pertengahan antara perubahan kognitif pasien normal dan demensia dengan karakteristik penurunan kognitif tanpa disertai gangguan aktivitas sehari-hari. Prevalensi MCI sekitar 6,7% pada usia 60-64 tahun; 8,4% pada usia 65-69 tahun; 10,1% pada usia 70-74 tahun; dan 25,2% pada usia 80-84 tahun.<sup>1</sup> Pasien usia lanjut dengan MCI dapat mengalami konversi menjadi demensia dengan laju progresi antara 10-20% per tahun dibandingkan dengan 1-2% orang normal pada usia yang sama. Saat ini kurang lebih terdapat 47 juta jiwa penderita demensia di seluruh dunia dengan rata-rata 10 juta kasus baru terdiagnosis setiap tahun. Angka tersebut memproyeksikan perkiraan di tahun 2050 menjadi 130 juta jiwa. Gangguan MCI berkontribusi pada penurunan kualitas hidup, disabilitas, dan meningkatkan pembiayaan kesehatan sehingga menjadi salah satu masalah penting di seluruh dunia.<sup>2</sup>

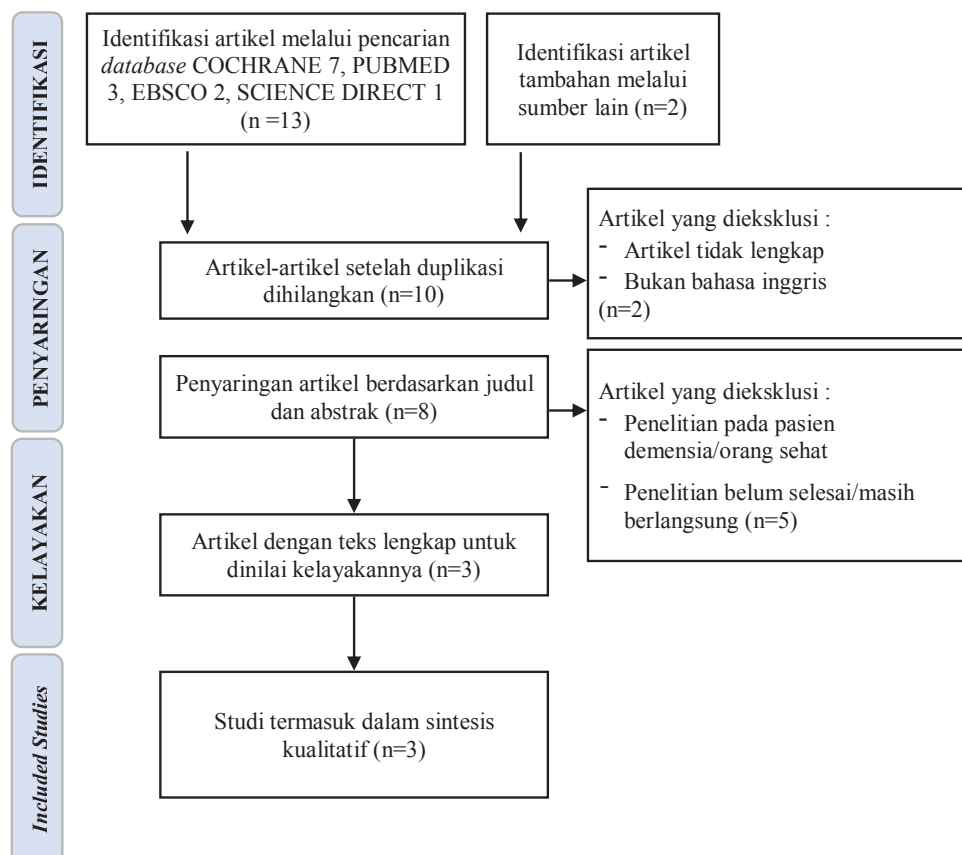
Hingga saat ini belum terdapat obat yang disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) untuk manajemen MCI serta belum terdapat studi jangka panjang kualitas tinggi yang mengidentifikasi terapi farmakologis dan manajemen diet makanan untuk meningkatkan kognitif pasien MCI. Peningkatan prevalensi MCI, tingginya beban biaya, dampak sosial, dan tidak adanya terapi farmakologis khusus untuk menangani

MCI menyebabkan sistem kesehatan berinisiasi untuk mengembangkan aktivitas fisik atau olahraga pada pasien MCI.<sup>3</sup>

Konsensus *American Association of Neurology* (AAN) merekomendasikan latihan fisik dua kali/minggu selama 6 bulan karena dapat memberikan efek positif untuk pasien MCI. Latihan fisik juga memperbaiki kualitas kesehatan secara umum dan menurunkan risiko MCI, tetapi AAN belum menjelaskan secara khusus jenis olahraga yang direkomendasikan. Penelitian di Kanada menunjukkan bahwa latihan ketahanan (*resistance training/RT*) memberikan skor tes Stroop yang lebih baik dibanding latihan aerobik (*aerobic training/AT*) maupun latihan keseimbangan dan tonus (*balance and tone training/BAT*),<sup>4</sup> dengan pembiayaan yang lebih murah dibanding kedua jenis olahraga tersebut.<sup>5</sup> Manfaat olahraga jenis *resistance training* bagi pasien MCI inilah yang menjadi dasar penting disusunnya karya ilmiah ini.

## TUJUAN

Tinjauan sistematis ini berujuan untuk mengkaji pengaruh *Resistance Training* terhadap fungsi kognitif pada pasien MCI dan mengetahui cara dan alat yang efektif digunakan pada *Resistance Training* bagi pasien MCI.



Gambar 1. Diagram alur studi terinklusi.

**METODE**

Kami melakukan penelusuran kepustakaan dari Oktober 2015 hingga Oktober 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA (*Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pencarian jurnal dilakukan melalui *Cochrane*, PUBMED, EBSCO, *Science Direct*, dan pencarian secara *hand searching*. Kami menghapus artikel yang tidak dapat diakses penuh dan hanya mengikutsertakan penelitian yang bertujuan mengetahui pengaruh *resistance training* terhadap pasien *mild cognitive impairment*. Kata kunci yang kami gunakan adalah : “*resistance training*” atau “*resistance exercise*” dan “*mild cognitive impairment*” atau “MCI”.

Seleksi artikel dilakukan oleh dua ahli saraf konsultan *neurobehavior* dan trauma. Kriteria inklusi: 1) penelitian uji terkontrol acak (RCT) dalam 5 tahun terakhir (Oktober 2015-Oktober 2020), 2) melibatkan subjek usia >18 tahun, terdiagnosis MCI, 3) menggunakan intervensi RT, 4) pembandingan berupa RT dengan *elastic-band* jenis HSPT (*high-speed power training*) dan LSST (*low-speed strength training*), latihan kognitif (*cognitive training/CT*), dan plasebo (*sham*), 5) penilaian *outcome* dengan parameter fungsi kognitif (MMSE, MoCA, ADAS-Cog, BVRT), aktivitas fungsional (SPPB, TUG), komposisi badan, kekuatan otot, ketahanan aerobik ( $VO_{2peak}$ ), hasil fMRI (ketebalan korteks dan girus singulatus posterior, serta volume hipokampus). Penelitian bukan pada manusia kami eksklusikan.

Pengumpulan data dilakukan secara manual menggunakan formulir ekstraksi data yang meliputi: jenis artikel, nama jurnal atau konferensi, tahun, topik, judul, peserta, kata kunci, negara, metodologi penelitian, parameter yang digunakan sebelum dan setelah intervensi olahraga, dan kontrol. Artikel yang berpotensi relevan dilakukan penilaian dengan membaca teks lengkap dan mengekstraksi data-data yang ditinjau.

Kualitas studi pada tinjauan sistematis ini kami nilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tools*.

**HASIL**

Didapatkan 15 artikel yang sesuai dengan kata kunci yang kami gunakan. Dari jumlah tersebut, 5 jurnal dieksklusikan karena duplikasi, 2 jurnal dieksklusikan berdasarkan bahasa dan kelengkapan artikel sehingga didapatkan 3 artikel lengkap untuk dinilai kelayakannya dan dapat dilakukan analisis lebih lanjut.

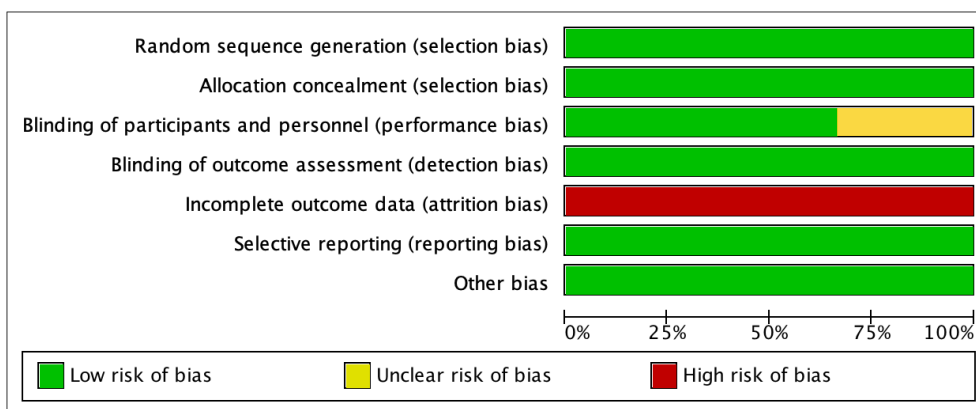
Informasi yang diambil dari setiap artikel terdiri dari data demografi (usia, jenis kelamin, dan lama intervensi), data skor parameter yang digunakan sebelum dan setelah intervensi olahraga sebagai indikator efektivitas RT, serta efek samping olahraga dalam rentang waktu intervensi pada pasien MCI (tabel 1).

**DISKUSI**

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *resistance training* (RT) terhadap *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Didapatkan tiga jurnal penelitian RCT yang memenuhi kriteria inklusi. Satu penelitian dilakukan di Korea dan dua penelitian dilakukan di Australia. Manfaat RT pada ketiga studi diukur dengan parameter primer yaitu kognitif melalui beberapa alat uji berupa MMSE, MoCA, ADAS-Cog, dan hasil fMRI, serta parameter sekunder, yaitu komposisi badan, kekuatan otot, dan aktivitas fungsional. Semua studi menunjukkan hasil signifikan pada parameter primer dan sekunder dibanding *baseline* dan kontrol.

Penelitian pertama menunjukkan perbaikan fungsi kognitif signifikan yang serupa pada MMSE-K, yaitu HSPT 21%; ES 2,99 dan LSST 14%; ES 1,29, sedangkan pada MoCA-K, yaitu HSPT 33%; ES 2,22 dan LSST 12%; ES 0,39, dengan kesimpulan

**Risiko Bias**



Gambar 2. Ringkasan risiko bias: tinjauan penilaian item risiko bias untuk setiap studi yang disertakan.



Tabel 1. Karakteristik masing masing studi

| No. | Peneliti                | Tujuan Penelitian   | Jumlah Sampel | Metode/Tempat   | Alat Ukur   | Demografik   | Kesimpulan   | Kualitas Studi (OCEBM) |
|-----|-------------------------|---|---------------|---|---|--|--|------------------------|
| 1   | Yoon et al., 2016       | Mengetahui efektivitas <i>Resistance Training</i> dengan <i>elastic band-based high-speed power training (HIPST)</i> dan <i>low-speed strength training (LSST)</i> terhadap fungsi kognitif, performa fisik, dan kekuatan otot pada wanita dengan MCI | 58            | Randomized Controlled Trial/Korea                                 | Kognitif (MMSE-K, MOCA-K)<br>Aktivitas fungsional (komposisi badan, SPPB, TUG, leg strength, grip strength)   | <p><b>1. Intervensi 1 (HSPT)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 0 : 1<br/>Usia 75 ± 3.46<br/>Intervensi = 12 minggu</p> <p><b>2. Intervensi 2 (LSST)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 0 : 1<br/>Usia 76 ± 3.94<br/>Intervensi = 12 minggu</p> <p><b>3. Kontrol (static dynamic stretching)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 0 : 1<br/>Usia 78 ± 2.77<br/>Intervensi = 12 minggu</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resistance training dengan <i>elastic band HSPT (very low tension)</i> dan LSST (<i>high tension</i>) secara signifikan meningkatkan level fungsi kognitif, fisik, dan kekuatan otot dibanding kontrol pasca 3 bulan latihan dengan waktu 60 menit tiap sesi dalam 2x/minggu.</li> <li>Resistance training dengan <i>elastic band HSPT</i> lebih efisien dibanding menggunakan <i>elastic band LSST</i>.</li> </ul> | 2                      |
| 2   | Mavros et al., 2017     | Mengetahui manfaat <i>Resistance Training</i> terhadap fungsi kognitif, performa fisik, kapasitas aerobik ( $VO_{2peak}$ ) dan kekuatan otot pada pasien MCI  | 100           | Randomized, Double Blind, Double Sham, Controlled Trial/Australia | Kognitif (ADAS-Cog, WAIS-III, COWAT, BVRT), Aktivitas fungsional ( <i>whole body strength</i> ), $VO_{2peak}$ | <p><b>1. Intervensi 1 (PRT+CT)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>2. Intervensi 2 (PRT+Sham Cog)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>3. Intervensi 3 (CT+Sham Ex)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>4. Kontrol (Sham Cog+Sham Ex)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resistance training secara signifikan meningkatkan fungsi kognitif, kekuatan otot, dan kapasitas aerobik pasca 6 bulan latihan dengan waktu 60-100 menit tiap sesi dalam 2-3x/minggu.</li> </ul>  | 2                      |
| 3   | Broadhouse et al., 2020 | Mengetahui manfaat <i>Resistance Training</i> terhadap plastisitas hipokampus pada pasien MCI   | 100           | Randomized, Double Blind, Double Sham, Controlled Trial/Australia | Kognitif (ADAS-Cog, WAIS-III), ketebalan korteks dan girus singulatus posterior, volume hipokampus            | <p><b>1. Intervensi 1 (PRT+CT)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>2. Intervensi 2 (PRT+Sham Cog)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>3. Intervensi 3 (CT+Sham Ex)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> <p><b>4. Kontrol (Sham Cog+Sham Ex)</b><br/>Jenis kelamin L : P = 1 : 2<br/>Usia ≥55<br/>Intervensi = 6 bulan</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resistance training yang dilakukan secara progresif selama 6 bulan tidak hanya memberikan perbaikan kognitif namun juga mencegah degenerasi hipokampus hingga 12 bulan pasca intervensi pada pasien MCI.</li> </ul>   | 2                      |

|  | Yoon et al., 2016 | Mavros et al., 2017 | Broadhouse et al., 2020 |   |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|---|
|  | +                 | +                   | +                       | Random sequence generation (selection bias)               |
|  | +                 | +                   | +                       | Allocation concealment (selection bias)                   |
|  | ?                 | +                   | +                       | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
|  | +                 | +                   | +                       | Blinding of outcome assessment (detection bias)           |
|  | -                 | -                   | -                       | Incomplete outcome data (attrition bias)                  |
|  | +                 | +                   | +                       | Selective reporting (reporting bias)                      |
|  | +                 | +                   | +                       | Other bias  |

Gambar 3. Ringkasan risiko bias: tinjauan penilaian item bias.  
Keterangan: (+) = risiko bias rendah; (-) = risiko bias tinggi; (?) risiko bias tidak jelas.

kelompok kontrol justru mengalami penurunan fungsi kognitif.<sup>6</sup> Penelitian kedua menunjukkan perbaikan hasil ADAS-Cog dan domain global secara signifikan pada ekstremitas superior, inferior, dan seluruh badan, tetapi hasil menunjukkan RT yang meningkatkan kekuatan ekstremitas inferior lebih efektif dibanding yang lain.<sup>7</sup> Penelitian ketiga menunjukkan bahwa RT tidak hanya berpengaruh terhadap fungsi kognitif (dinilai dengan ADAS-Cog dan *Wechsler Adult Intelligence Scale III*), tetapi juga melindungi area hipokampus yang rentan penyakit Alzheimer hingga 12 bulan pascaintervensi.<sup>8</sup>

Mekanisme yang mendasari adanya pengaruh intervensi gaya hidup terhadap fungsi kognitif dan bagaimana dampak jangka panjangnya belum dipahami secara pasti, tetapi terdapat beberapa teori yang dimungkinkan mempengaruhi. Defisiensi pada *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dilaporkan berhubungan pada disfungsi kognitif dan insidensi demensia pada usia lanjut. Program RT yang dilakukan selama 24 minggu menunjukkan peningkatan IGF-1 yang bersamaan dengan peningkatan fungsi kognitif.<sup>9</sup>

Mekanisme lain yang mungkin mempengaruhi adalah peningkatan BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) pascaolahraga. Peningkatan BDNF pada subjek pasca intervensi berjalan kaki yang dilakukan selama 12 bulan yang diikuti perbaikan kognitif<sup>10</sup> konsisten dengan penelitian sebelumnya pada hewan bahwa terdapat hubungan antara aktivitas fisik, BDNF, dan neuroplastisitas.<sup>11</sup>

Fungsi BDNF adalah berikatan dengan reseptor *tropomyosin-related kinase B* (TrkB) yang terekspresi cukup banyak di hipokampus. Selama berikatan, kompleks BDNF-TrkB kemudian masuk ke dalam neuron dan berperan utama pada berbagai sinyal kaskade, kaskade fosforilasi protein, maupun sistem sinyal sekunder. Pada jalur ini, BDNF dapat menggunakan kontrol regulasi berbagai segi pada fungsi neuron dan mempengaruhi hipokampus secara keseluruhan. Dengan adanya mekanisme ekspresi berlebih yang terjadi secara bersamaan, terdapat hubungan yang pasti antara BDNF dan neurogenesis karena BDNF juga mempromosikan kelangsungan hidup saraf dan meningkatkan transmisi saraf melalui potensiasi jangka panjang. Kombinasi neurogenesis dan fungsi saraf yang dioptimalkan ini secara signifikan meningkatkan kinerja kognitif dan mencegah penyakit degeneratif.<sup>12</sup>

Mekanisme lain yang juga disepakati meningkatkan kognitif pasien MCI adalah terkait peningkatan massa otot. Peningkatan massa otot akan meningkatkan miokin, merupakan jenis sitokin yang berfungsi meningkatkan adaptasi metabolik, regenerasi jaringan, imunomodulator, *cell signalling*, serta ekspresi dan diferensiasi gen.<sup>13</sup> *Exercise-induced myokines* dapat melewati sawar darah otak dan memediasi peningkatan plastisitas otak.<sup>14</sup>

Tingkat kortisol yang tinggi juga berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan volume otak yang lebih kecil pada subjek dewasa tanpa demensia serta

terdapat gangguan memori dan atrofi hipokampus.<sup>15,16</sup> Mekanisme lain yang dimungkinkan adalah penurunan level homosistein, sensitivitas insulin, dan inflamasi sistemik.<sup>17,18,19</sup> Penurunan fungsi kognitif juga berhubungan dengan penurunan kekuatan yang secara potensial menurunkan fungsi kognitif dan disabilitas aktivitas harian.<sup>20</sup>

Rekomendasi RT yang dilakukan meliputi beberapa komponen. Latihan direkomendasikan melibatkan delapan hingga sepuluh sendi (multipel) yang menargetkan tujuh kelompok otot mayor, yaitu otot bagian tangan, bahu, dada, perut, punggung, pinggul, dan kaki. Frekuensi dilakukan 2-3 hari/minggu yang tidak berurutan, dengan 8-12 repetisi dengan set latihan 2-4 set pada masing-masing otot mayor. Masing-masing repetisi harus dilakukan dengan postur yang terkontrol, *inhale* saat penurunan aksi dan *exhale* saat peningkatan aksi.<sup>21</sup>

Salah satu kekhawatiran pada olahraga adalah nyeri yang ditimbulkan oleh gerakan eksentrik, yaitu gerakan yang menyebabkan otot memanjang sehingga terjadi *exercise-induced muscle damage* (EIMD) dan menginisiasi hipertrofi bila diameter ketebalan otot mencapai  $\geq 5$ mm. Kerusakan dapat spesifik pada jaringan makromolekul atau robekan besar pada sarkolema, lamina basal, dan jaringan ikat suportif sehingga menginduksi elemen otot untuk berkontraksi pada sitoskeleton. Namun demikian, aktivitas fisik yang bersifat konsentrik dan isometrik seperti RT tidak akan memberikan efek nyeri pada pasien.<sup>22</sup>

Model neuroproteksi Broadhouse membantu menjelaskan manfaat kognitif jangka panjang, secara ruang dan waktu (spasiotemporal) membedakan dari plastisitas PC (*posterior cingulate*) yang memediasi perbaikan kognitif hanya selama latihan. Proteksi struktural ini berhubungan dengan regulasi interkoneksi fungsional jangka panjang selama RT. Penelitian menunjukkan bahwa plastisitas hipokampus bukan merupakan proses yang sederhana sehingga RT dapat mendukung secara efektif pada kognitif umum dengan melindungi secara langsung area hipokampus dari degenerasi penyakit Alzheimer. Peneliti menemukan bukti yang kuat terdapat plastisitas asimetris pada korteks dan hipokampus.<sup>8</sup>

Studi longitudinal secara konsisten menunjukkan bahwa terdapat hilangnya volume asimetris pada MCI dan AD dengan tingginya level atrofi pada hipokampus kiri.<sup>23</sup> Lebih spesifik, kondisi asimetris ini berada pada area anterior hipokampus dan asimetrisitas ini meningkat sejalan dengan progresi penyakit.<sup>24</sup> Intervensi yang melindungi hilangnya volume area hipokampus secara efektif merupakan strategi potensial untuk memperlambat transisi MCI menjadi demensia.

## SIMPULAN

*Resistance training* dengan jenis HSPT yang berfokus pada kekuatan otot ekstremitas bawah efektif meningkatkan fungsi kognitif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Petersen RC, Oscar L, Melissa JA, Thomas SDG, Mary G, David G, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *J of Neurology*. 2018;Vol 90:126-135.
2. Zheng G, Huang M, Li S, Li M, Xia R, Zhou W, et al. Effect of Baduanjin exercise on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2016;6(4):e010602.
3. Untari I, Subijanto AA, Mirawati DK, Probandari AN, Sanusi R. A combination of cognitive training and physical exercise for elderly with the mild cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Health Research*. 2019;33(6):504-516.
4. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of Aging Research*. 2013;2013:1-10.
5. Davis JC, Bryan S, Marra CA, Sharma D, Chan A, Beattie BL, et al. An economic evaluation of resistance training and aerobic training versus balance and toning exercises in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS ONE*. 2013;8(5): e63031.
6. Yoon DH, Kang D, Kim HJ, Kim JS, Song HS, Song W. Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(5):765-772.
7. Mavros Y, Gates N, Wilson GC, Jain N, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. Mediation of cognitive function improvements by strength gains after resistance training in older adults with mild cognitive impairment: outcomes of the study of mental and resistance training. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(3):550-559.
8. Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W. Hippocampal Plasticity Underpins Long-Term Cognitive Gains from Resistance Exercise in MCI. *NeuroImage: Clinical Journal*. 2020;25:102-182.
9. Toth P, Tarantini S, Ashpole NM, Tucsek Z, Milne GL, Valcarcel-Ares NM, et al. IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebrovascular aging. *Aging Cell*. 2015;14(6):1034-1044.
10. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;8:985.
11. Gómez-Pinilla F, Feng C. Molecular Mechanisms for the Ability of Exercise Supporting Cognitive Abilities and Counteracting Neurological Disorders. In: Boecker H, Hillman CH, Scheef L, Strüder HK, editor. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences*. New York, NY: Springer New York; 2012. pp 25-43.
12. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:52.
13. Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(3):1093-8.

14. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*. 2013;18(5):649-659.
15. Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, Gudnason V, et al. Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*. 2015;85(11):976-983.
16. Lupien SJ, De Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*. 1998;1(1):69-73.
17. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England journal of medicine*. 2002;346(7):476-483.
18. Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, Vincent HK, Lowenthal DT. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Preventive Cardiology*. 2003;6(4):97-203.
19. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-2242.
20. Raji MA, Kuo YF, Snih SA, Markides KS, Kristen-Peek M, Ottenbacher KJ. Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(9):1462-1468.
21. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia (PA): J. Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
22. Owens DJ, Twist C, Cobley JN, Howatson G, Close GL. Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions?. *European Journal of Sport Science*. 2019;19(1):71-85.
23. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 1. 2009;11;1055-1064.
24. Maruszak A, Thuret S. Why looking at the whole hippocampus is not enough-a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer's disease diagnosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014; 8;90-95.

# Manifestasi neurologis pada COVID-19

## *Neurological manifestations in COVID-19*

Clara Novena Bittikaka\*, Sekar Satiti\*\*

\*SMF Saraf RS Budi Sehat, Purworejo, Jawa Tengah

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

---

### ABSTRACT

---

*Keywords :*  
SARS-CoV-2,  
COVID-19,  
neurological  
manifestations

*Coronavirus (CoV) is a large family of viruses that cause illness ranging from mild to severe symptoms known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) which is a new type of disease that has never been previously identified in humans. Clinical manifestations appear within 2 to 14 days after exposure. Common signs and symptoms of COVID-19 infection vary from asymptomatic, mild symptoms, severe, to lead to fatal conditions and death. Common symptoms include acute respiratory distress such as fever, fatigue, myalgia, arthralgia, sore throat, cough, sputum production, shortness of breath and gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting, leading to multiple systemic infections and multi-organ failure. Neurological manifestations were found in patients infected with COVID-19 with varied symptoms and there were differences in the grouping of neurological manifestations reported from one literature to another. The neurological manifestations that appear in COVID-19 patients are divided into central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) manifestations, and some are grouped into neurological manifestations with specific symptoms and non-specific symptoms. The neurological manifestations of the CNS include dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia, and seizures. Meanwhile, the manifestations of PNS are impaired taste, olfactory disturbances, visual disturbances, pain in nerve distribution, and symptoms of skeletal muscle injury. Writing this literature aims to understand more deeply about neurological manifestations of COVID-19 and its mechanisms that can help determine targeted therapy and reduce the severity and reduce mortality of this disease.*

---

### ABSTRAK

---

*Kata kunci :*  
SARS-CoV-2,  
COVID-19,  
manifestasi neurologis

*Coronavirus (CoV) adalah virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat yang dikenal dengan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Manifestasi klinis muncul dalam 2 hingga 14 hari setelah paparan. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik, gejala ringan, berat, hingga mengakibatkan kondisi yang fatal dan kematian. Gejala umum berupa gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, fatigue, mialgia, arthralgia, nyeri tenggorokan, batuk, produksi sputum, sesak napas dan gejala gastrointestinal seperti diare, nausea, vomitus hingga menyebabkan infeksi sistemik multipel dan kegagalan multiorgan. Manifestasi neurologis dijumpai pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan gejala yang bervariasi dan terdapat perbedaan pengelompokan manifestasi neurologis yang dilaporkan antara literatur yang satu dengan yang lainnya. Manifestasi neurologis yang muncul pada pasien COVID-19 terbagi menjadi manifestasi central nervous system (CNS) dan peripheral nervous system (PNS), dan ada pula yang mengelompokkan ke dalam manifestasi neurologis dengan gejala yang spesifik dan gejala nonspesifik. Manifestasi neurologis CNS di antaranya adalah dizziness, nyeri kepala, gangguan kesadaran, acute cerebrovascular disease, ataksia, dan kejang. Sementara untuk manifestasi PNS adalah gangguan pengecap, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, nyeri pada distribusi saraf, dan gejala skeletal muskular injury. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai manifestasi neurologis pada COVID-19 beserta mekanismenya yang mendasari sehingga dapat membantu menentukan target terapi dan mengurangi derajat keparahan (severitas) serta menurunkan mortalitas penyakit ini.*

---

*Correspondence:*  
clara.novena@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Terdapat setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui dapat menyebabkan penyakit dengan gejala berat seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV). Wabah pertama dari SARS-CoV terjadi pada tahun 2002 dan berikutnya wabah kedua MERS-CoV terjadi di tahun 2012. Selanjutnya diikuti oleh *Novel Coronavirus*, Wuhan, China (2019-nCoV) yang menyebabkan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 merupakan penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan *Novel coronavirus* (2019-nCoV) atau yang kini dinamakan SARS-CoV-2. Coronavirus ini adalah virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia dan bersifat zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia).<sup>1</sup>

Pada 31 Desember 2019, World Health Organization (WHO) *China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sumber penularan kasus ini masih belum diketahui pasti, tetapi kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan.<sup>2</sup> Tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019, terdapat lima pasien yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).<sup>3</sup> Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO telah menetapkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia/*Public Health Emergency of International Concern* (KKMMD/PHEIC). Penambahan jumlah kasus tersebut berlangsung cukup cepat dan sudah terjadi penyebaran antar negara.<sup>1</sup>

Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara dan teritori lainnya. Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik. Hingga tanggal 1 September 2020, terdapat 25.516.378 kasus dan 851.352 jumlah kematian di seluruh dunia. Sementara di Indonesia sudah ditetapkan 177.571 kasus dengan positif COVID-19 dan 7.505 kasus kematian.<sup>1</sup>

*Coronavirus* jenis “MERS-CoV”, “SARS-CoV”, dan “SARS-CoV-2” ini merupakan virus RNA berkapsul dengan rantai tunggal positif yang dapat ditularkan dari hewan ke hewan, hewan ke manusia, dan manusia ke manusia. Rantai “SARS-CoV-2” secara genetik memiliki kesamaan dengan dua *coronavirus* lainnya penyebab SARS dan MERS.<sup>5</sup> *Coronavirus* merupakan virus yang memiliki kapsul, dengan partikel berbentuk pleomorfik atau *spherical* (bola), berukuran 150 hingga 160 nm, yang memiliki hubungan dengan virus RNA berantai tunggal positif, tidak bersegmen, memiliki nukleoprotein, kapsid, matriks, dan S-protein. Protein yang penting pada

virus ini adalah protein nukleokapsid (N), membran glikoprotein (M), dan *spike glycoprotein* (S). Namun SARS-CoV-2 berbeda dari coronavirus lainnya yaitu karena virus ini dapat mengkode glikoprotein tambahan yang memiliki asetil esterase dan hemaglutinasi (HE).<sup>6</sup>

Penelitian menyebutkan bahwa SARS-CoV ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) dan kelelawar ke manusia dan MERS-CoV dari kelelawar ke unta dan kemudian ke manusia yang menyebabkan gangguan pernapasan, pencernaan, hati, dan gangguan neurologis. Kasus infeksi SARS-CoV-2 diperkirakan berasal dari kelelawar, ular, makanan laut yang mengalami transmisi ke manusia khususnya pada orang yang tinggal di Wuhan, Cina ataupun yang mengunjungi Wuhan, Cina dan dapat terjadi penularan dari manusia ke manusia yang sudah dikonfirmasi kebenaran dan datanya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reseptor atau pembawa coronavirus khususnya SARS-CoV-2 hingga dapat masuk ke dalam tubuh manusia adalah ACE2 (*angiotensin converting enzyme-2*).<sup>7</sup>

Manifestasi klinis biasanya muncul dalam 2 hingga 14 hari setelah paparan. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 bervariasi, yaitu dapat menunjukkan gejala yang asimtomatik, gejala ringan, berat, hingga mengakibatkan kondisi yang fatal dan kematian. Gejala umum yang sering terjadi antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, *fatigue*, mialgia, artralgia, nyeri tenggorokan, batuk, produksi sputum, sesak napas, dan gejala gastrointestinal seperti diare, mual, dan muntah. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada minggu kedua infeksi, kondisi ini dapat berkembang menjadi hipoksemia, kesulitan bernafas dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Pasien pada tahap ini memerlukan mekanik ventilasi di Unit Perawatan Intensif (ICU). Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan infeksi sistemik multipel dan menyebabkan kegagalan multiorgan dan adanya infeksi bakteri sekunder juga dapat menyebabkan infeksi sekunder pneumonia bakterial.<sup>8</sup> Tanda lain yang dilaporkan pada sebagian besar kasus adalah demam, dengan beberapa kasus mengalami kesulitan bernapas, dan hasil rontgen menunjukkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru disertai abnormalitas karakteristik penemuan laboratorium dan *lung computed tomography* (CT).<sup>9</sup>

Sejumlah literatur melaporkan bahwa pasien-pasien yang sudah didiagnosis COVID-19 memiliki beberapa manifestasi neurologis, yang hingga saat ini penjelasan terkait mekanisme dan prevalensi kejadian tersebut masih terus diteliti dan dilaporkan. Penyebaran SARS-CoV-2 yang menyebabkan penyakit COVID-19 sangat cepat sehingga virus ini dianggap sangat patogen, didukung oleh beberapa penelitian yang mengkaji

tentang transmisi, perjalanan alami, manifestasi klinis, dan penegakan diagnosis penyakit ini. Beberapa penelitian mengenai COVID-19 menunjukkan spektrum yang bervariasi dari presentasi klinis mulai dari infeksi yang asimtomatis, gejala respiratorik yang tipikal seperti yang sudah disebutkan di atas dan beberapa fitur klinis neurologis.<sup>14</sup>

Manifestasi neurologis dijumpai pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan gejala yang bervariasi dan terdapat perbedaan pengelompokan manifestasi neurologis yang dilaporkan antara literatur yang satu dengan yang lainnya. Suatu literatur menyebutkan, manifestasi neurologis yang muncul pada pasien COVID-19 terbagi menjadi manifestasi *central nervous system* (CNS) dan *peripheral nervous system* (PNS), dan ada pula yang mengelompokkan ke dalam manifestasi neurologis dengan gejala yang spesifik dan gejala nonspesifik. Manifestasi neurologis CNS di antaranya adalah *dizziness*, nyeri kepala, gangguan kesadaran, *acute cerebrovascular disease*, ataksia, dan kejang. Gangguan kesadaran di sini adalah perubahan dari tingkat kesadaran, yaitu *somnolen*, *stupor*, dan koma. Untuk *acute cerebrovascular disease*, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik didiagnosis berdasarkan gejala klinis dan CT *scan* kepala. Sementara untuk manifestasi PNS adalah gangguan pengecap, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, nyeri pada distribusi saraf, dan gejala cedera otot rangka yang ditentukan dengan keluhan pasien berupa nyeri pada otot skeletal dan terdapatnya peningkatan level serum kreatin kinase lebih tinggi dari 200 U/l. Dalam literatur tersebut disebutkan pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang memiliki manifestasi neurologis adalah sebanyak 78 pasien dari 214 pasien yang dimasukkan ke dalam sampel penelitian yang berlokasi di suatu rumah sakit di Wuhan.<sup>9</sup>

Dalam suatu penelitian yang melibatkan 42 artikel menunjukkan sebanyak 48,8% pasien mengalami kejadian serebrovaskular, 25,6% gangguan neuromuskuler, dan 23% mengalami komplikasi susunan saraf pusat berhubungan dengan infeksi atau inflamasi susunan saraf pusat. Sebanyak 32,9% pasien dinyatakan sembuh, 18,3% memiliki luaran yang baik, 25,6% memiliki luaran buruk, dan 18,3% meninggal. Manifestasi neurologis merupakan gejala awal COVID-19 pada 23,2% atau sebanyak sembilan pasien dan empat di antaranya memiliki gejala respirasi pada hari kedua hingga hari ke delapan setelah awitan sindrom neurologis.<sup>15</sup>

COVID-19 dengan keterlibatan gejala sistem saraf lebih sering dijumpai pada kasus yang berat dibandingkan yang tidak berat, meliputi kejadian serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan cedera otot.<sup>12</sup> Infeksi SARS-CoV-2 menyerang sistem saraf

pusat dengan berbagai cara yaitu infeksi secara direk melalui sirkulasi darah dan jalur neuronal sehingga meningkatkan interleukin, limfadenopati, dan melewati sawar darah otak dan menembus sistem saraf pusat. Selain itu, cedera hipoksia menyebabkan peningkatan metabolisme anaerob dan peningkatan metabolit asam dan ikatan ke reseptor ACE2, dan adanya cedera imun yang dimediasi oleh respons imun dapat menyebabkan ensefalopati toksik infeksius, ensefalitis virus, dan penyakit serebrovaskular akut.<sup>6</sup> Mekanisme tersebut menjelaskan bahwa infeksi SARS-CoV 2 selain dapat menginfeksi traktus respiratorius juga dapat menginfeksi sistem saraf. Dan pada beberapa kasus COVID-19 yang *severe* (berat), kemungkinan keterlibatan manifestasi neurologis menjadi meningkat dan kondisi klinis pasien dapat menjadi lebih buruk dan dengan cepat dapat menyebabkan kematian.<sup>12</sup>

Seiring dengan berjalannya waktu, kasus COVID-19 yang terkonfirmasi semakin banyak, begitu pula dengan meningkatnya kejadian manifestasi neurologi pada COVID-19. Mekanisme pasti mengenai keterlibatan sistem saraf baik pusat maupun perifer yang dijumpai pada pasien COVID-19 hingga saat ini masih terus berkembang dan dilaporkan. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai manifestasi neurologis pada COVID-19 beserta mekanismenya yang mendasari sehingga dapat membantu menentukan target terapi dan mengurangi severitas serta menurunkan mortalitas penyakit ini.

### Patogenesis SARS-CoV-2

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.<sup>16</sup>

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau badan golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan badan golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung

partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.<sup>17</sup>

Pada SARS-CoV-2, protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel pejamu.<sup>17</sup>

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV-2. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>16</sup>

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, tetapi dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen.<sup>16</sup>

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV.<sup>16</sup>

Berikut ini merupakan penjelasan mengenai klasifikasi teori tentang mekanisme infeksi SARS-CoV-2 yaitu 1) SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan secara direk, 2) *down-regulation* pada ACE2, 3) disfungsi

imun, 4) badai sitokin, 5) aktivasi sistem komplemen, 6) disfungsi limfosit.

### Patogenesis infeksi SARS-CoV-2 pada sistem saraf

Adapun beberapa hipotesis dan penjelasan terkait patomekanisme terjadinya manifestasi neurologis pada COVID-19 adalah sebagai berikut:<sup>18</sup>

#### Cedera infeksi direk

Materi genetik dan protein *Coronavirus* dapat dijumpai pada sampel CSS atau jaringan otak, hal ini menunjukkan virus dapat menginvasi sistem saraf pusat dan menyebabkan kerusakan. Proses ini dapat melalui sirkulasi darah ataupun jalur neuron. Virus yang dapat memasuki sistem saraf pusat melalui sirkulasi darah adalah virus *Japanese Encephalitis* (JE) yang bermultiplikasi di sel vaskular di kulit. Lalu virus akan dilepaskan ke darah dan menstimulus dikeluarkannya makrofag mononuklear di seluruh tubuh. Proses ini akan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak sehingga virus bisa memasuki otak dan menyebabkan ensefalitis.<sup>19</sup> Bukti mekanisme pada infeksi *Coronavirus* masih belum banyak.<sup>20</sup>

Virus migrasi ke sistem saraf pusat dengan menginfeksi ujung saraf sensoris atau motorik, lalu melalui protein motor (dinein dan kinesin) akan ditranspor neuronal anterograde.<sup>21</sup> Sebagai contoh, yaitu melalui transpor neuron olfaktori, yang memiliki organisasi saraf olfaktori dan bulbus olfaktori di cavitas nasal dan otak sehingga dapat mencapai sistem saraf pusat melalui epitel nasi.<sup>22</sup> *Coronavirus* dapat masuk ke otak melalui traktus olfaktorius pada stadium awal infeksi atau setelah vaksinasi nasal, lalu akan menginvasi seluruh bagian otak dan CSS dalam tujuh hari, menyebabkan reaksi inflamasi dan demielinisasi.<sup>23</sup>

Virus dapat melewati sawar darah otak melalui beberapa cara, yaitu transelular, paraselular, dan transpor akson retrograde di sepanjang saraf sensori dan olfaktori. Viremia merupakan mekanisme migrasi virus, kemudian virus menginvasi sel pejamu atau makrofag untuk melewati sawar darah otak. Migrasi paraselular terjadi saat virus menyerang *tight junction* di sawar darah otak. Transport akson terjadi melalui perlekatan virus ke protein di saraf perifer atau saraf kranial sehingga terjadi transport neuronal *retrograde*. Transpor akson terjadi melalui celah kribiform, di sekitar bulbus olfaktori, yang memiliki akses langsung ke otak.<sup>23</sup>

#### Cedera hipoksia

*Coronavirus* berproliferasi di sel jaringan paru-paru, kemudian menyebabkan eksudat inflamasi dan edema di alveolar dan interstisial secara difus, diikuti dengan pembentukan membran transparan. Proses



ini berlanjut menyebabkan gangguan pertukaran gas yang kemudian menyebabkan hipoksia di sistem saraf pusat dan meningkatkan metabolisme anaerob di mitokondria sel otak. Akumulasi asam menyebabkan vasodilatasi serebral, pembengkakan pada sel otak, edema interstisial, obstruksi aliran darah serebri, dan nyeri kepala akibat iskemi dan kongesti. Hipoksia yang berkepanjangan menyebabkan pemberatan edema serebri dan gangguan sirkulasi serebri. Hal ini menyebabkan hipertensi intrakranial, penurunan fungsi otak secara gradual, penurunan kesadaran, dan koma.<sup>24</sup> Hipoksia dapat memicu vasodilatasi serebri dan menyebabkan edema serebri beserta iskemik sehingga bisa meningkatkan kejadian penyakit serebrovaskular akut seperti stroke iskemik akut.<sup>10</sup>

### Immune mediated injury yang menyebabkan cedera imunitas

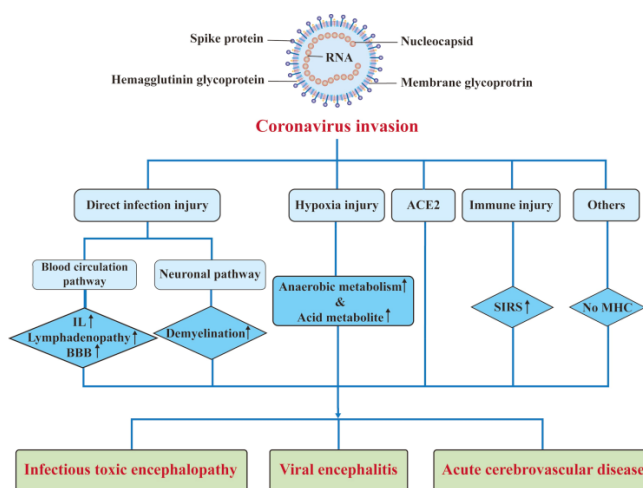
Kerusakan sistem saraf yang disebabkan oleh infeksi virus dapat dimediasi oleh sistem imun, hal ini berkaitan dengan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). SIRS diawali oleh pneumonia berat akibat infeksi *Coronavirus*, sehingga intervensi antiinflamasi sedini mungkin dapat mencegah kerusakan imun dan mengurangi risiko cedera sistem saraf.<sup>25,26</sup> SIRS inilah yang dipercaya menyebabkan kegagalan multiorgan.<sup>27</sup> *Coronavirus* menginfeksi makrofag, mikroglia, dan astrosit di sistem saraf pusat. Virus neurotropik dapat mengaktifkan sel glia dan memicu kondisi proinflamatori. IL-6 merupakan mediator yang berperan dalam badai sitokin dan berhubungan erat dengan keparahan COVID-19.<sup>28</sup> Penelitian *in vitro* membuktikan beberapa faktor inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IFN- $\alpha$  *inducible protein-10*, MCP1, G-CSF, *macrophage inflammatory protein-1*, dan TNF- $\alpha$  terinfeksi oleh *Coronavirus*.<sup>29, 23</sup>

### Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)

ACE2 merupakan protektor vaskular jantung dan serebri dan dijumpai pada berbagai macam organ, termasuk sistem saraf dan otot skelet. Hal ini berperan dalam regulasi pembuluh darah dan mekanisme anti aterosklerosis. Sementara itu, ACE2 merupakan target penting pada infeksi *Coronavirus*. Ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 akan meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan risiko perdarahan intraserebri. Protein S pada SARS-CoV-2 akan berinteraksi dengan endotel kapiler yang mengekspresikan ACE2 sehingga virus dapat merusak sawar darah otak dan memasuki sistem saraf pusat.<sup>30</sup> Ikatan antara SARS-CoV-2 di sel epitel pulmo menyebabkan SIRS sehingga meningkatkan kadar IL-6, IL-12, IL-15, dan TNF- $\alpha$ ; aktivasi sel glia; dan produksi kondisi proinflamasi di sistem saraf pusat.<sup>29,31</sup>

### Mekanisme lain

Sistem saraf pusat memiliki struktur parenkim yang padat dan permeabilitas yang kurang pada sawar darah otak. Apabila virus telah masuk ke sistem saraf pusat, maka akan sulit dihilangkan. Kurangnya *major histocompatibility complex antigen* (MHC) di sistem saraf menyebabkan eliminasi virus di sistem saraf tergantung oleh sel T sitotoksik.<sup>32</sup> SARS-CoV-2 dapat menginfeksi neuron di medula oblongata yang merupakan pusat kontrol jantung dan paru sehingga mempengaruhi gejala respirasi. Kerusakan pada medula oblongata menyebabkan kegagalan respirasi pada pasien COVID-19. Autopsi pada pasien COVID-19 memberikan hasil jaringan otak yang berada di dekat batang otak tampak hiperemis, edema, dan degenerasi neuron. Studi lain menunjukkan hal yang sebaliknya, yaitu tidak ada penetrasi SARS-CoV-2 di CSS dan gejala sistem saraf pusat akibat peningkatan penanda inflamasi, yaitu pleiositosis, peningkatan IL-8, dan TNF- $\alpha$  pada CSS.<sup>33</sup>



Gambar 1. Patogenesis cedera sistem saraf akibat virus corona.<sup>6</sup>

### Manifestasi neurologis pada COVID-19

Selain gejala pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan menyebabkan gangguan sistem saraf pusat dan perifer pada beberapa kasus. Hal tersebut juga didukung oleh beberapa studi yang melaporkan adanya keterlibatan sistem saraf pada COVID-19. Suatu studi retrospektif di Cina menemukan 36,4% pasien yang dirawat dengan positif COVID-19 memiliki gejala adanya keterlibatan sistem saraf dan umumnya ditemukan pada pasien COVID-19 yang berat (*severe*). Beberapa literatur dalam bentuk laporan kasus dan serial kasus juga melaporkan adanya manifestasi neurologis pada COVID-19. Gejala paling umum yang dilaporkan adalah nyeri kepala dan *dizziness* diikuti dengan ensefalopati dan delirium. Selain itu pasien COVID-19 dengan gejala yang berat juga memiliki gejala neurologis

lainnya seperti *hypogeusia*, anosmia, dan neuralgia. Sementara komplikasi neurologis yang muncul pada COVID-19 adalah *acute cerebrovascular disease*, gangguan kesadaran, *skeletal muscular injury*, sindrom Guillian-Barre, mielitis transversa akut, dan ensefalitis/meningitis akut. Manifestasi klinis perifer yang paling umum adalah *hyposmia*. Lebih lanjut dicatat bahwa terkadang manifestasi neurologis dapat mengawali klinis tipikal dari COVID-19 (demam dan batuk) kemudian muncul manifestasi khas pada pasien ini. Oleh karena itu indeks tinggi dari kecurigaan diperlukan untuk diagnosis yang tepat dan isolasi kasus yang terbukti untuk mencegah penyebaran penyakit.<sup>34</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa gejala neurologis pada COVID-19 dapat bervariasi dari gejala yang spesifik (*hypogeusia*, *hyposmia*, dan stroke) hingga gejala yang nonspesifik lainnya (nyeri kepala, gangguan kesadaran, *dizziness*, dan mialgia). Gejala nonspesifik pada umumnya sering muncul pada penyakit yang ringan-sedang dan di tahap awal penyakit. Namun bagaimanapun juga penelitian lanjutan tetap dibutuhkan untuk mengidentifikasi manifestasi mana yang benar-benar berasal dari sistem neurologis murni atau berasal dari respons inflamasi sistemik pada penyakit ini.<sup>9</sup>

COVID-19 juga dapat menyerang dan merusak komponen intrakranial. Para peneliti telah mendeteksi kejadian ensefalopati dan meningitis pada COVID-19 dengan gejala gangguan kesadaran dan kejang. Hal ini dapat terjadi karena virus berikatan dengan reseptor ACE2 di otak dan menyebabkan kerusakan jaringan otak sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan kesadaran dan kejang. COVID-19 juga memicu terjadinya badai sitokin di intrakranial sehingga terjadi kerusakan *blood-brain barrier* dan menyebabkan kerusakan jaringan otak.

Dipaparkan oleh penelitian lain di mana prevalensi terjadinya manifestasi neurologis pada pasien-pasien COVID-19 adalah *dizziness* (16,8%), nyeri kepala (13,1%), gangguan kesadaran (7,5%), ataksia (0,5%), *taste impairment* (5,6%), *smell impairment* (5,1%), *vision impairment* (1,4%), neuralgia (2,3%), dan *skeletal muscle injury* (10,7%). Hal tersebut menjadi informasi bahwa *dizziness* dan nyeri kepala menjadi manifestasi neurologis yang cukup tinggi prevalensinya dibandingkan manifestasi neurologis yang lain pada COVID-19.<sup>9,14</sup>

## Terapi

Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi empiris, simptomatik, suportif, dan pemberian oksigen. Untuk komplikasi maupun manifestasi yang ditimbulkan pada COVID-19 khususnya manifestasi neurologis, selain terapi yang ditujukan untuk perbaikan

Tabel 1. Manifestasi dan komplikasi neurologis pada COVID-19.<sup>34</sup>

| Manifestasi dan Komplikasi |   |
|----------------------------|---|
| Sistem Saraf Pusat         | Dizziness   |
|                            | Nyeri Kepala  |
|                            | <i>Acute Cerebrovascular Disease</i>                |
|                            | Gangguan Kesadaran                                  |
|                            | Transverse Myelitis                                 |
|                            | <i>Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy</i> |
|                            | <i>Encephalopathy</i>                               |
|                            | Ensefalitis   |
|                            | Epilepsi  |
|                            | Ataksia   |
| Sistem Saraf Perifer       | Hipogeusia  |
|                            | Hiposmia  |
|                            | Neuralgia   |
|                            | <i>Guillaine Barre Syndrome</i>                     |
|                            | <i>Skeletal Muscle Injury</i>                       |

secara umum akibat manifestasi yang ditimbulkan oleh infeksi akibat SARS-CoV-2, semuanya sesuai dengan prinsip tatalaksana manifestasi neurologis pada umumnya. Di samping itu, akibat adanya koagulopati yang menjadi dasar patomekanisme COVID-19 saat ini, maka pemberian antikoagulan sudah mulai diberikan khususnya pada pasien dengan kondisi *severe* dengan disertai tanda dan gejala kelainan sistem koagulasi. Pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik. *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenovir (arbidol). Selain itu, juga terdapat beberapa obat antivirus lainnya yang sedang dalam uji coba di tempat lain.<sup>36</sup>

## Ringkasan

Sebagai penyakit baru, COVID-19 telah menjadi penyakit pandemik secara global sejak menjadi wabah pada bulan Desember 2019. Infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 terutama menyerang sistem saluran pernapasan. Manifestasi klinis utama dari COVID-19 biasanya memiliki gejala yang hampir sama dengan penyakit infeksi saluran pernapasan atas pada umumnya seperti demam, batuk kering, myalgia dan malaise. Sementara pada kasus yang berat, dapat ditemukan manifestasi klinis pneumonia seperti *dyspnea*, gambaran paru yang abnormal, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Beberapa studi juga melaporkan keterlibatan sistem saraf pada COVID-19. Suatu studi retrospektif di Cina menemukan 36,4% pasien yang dirawat dengan positif COVID-19 memiliki gejala adanya keterlibatan sistem saraf dan umumnya ditemukan pada pasien COVID-19 yang berat (*severe*). Penelitian-penelitian lain juga melaporkan adanya keterlibatan sistem saraf sebagai gejala yang muncul, terutama dalam berbagai

tahapan yang berbeda dari penyakit ini. Selama fase awal penyakit, gejala biasanya ringan atau tanpa gejala. Menurut suatu penelitian, manifestasi neurologis dikelompokkan menjadi manifestasi neurologis non spesifik meliputi nyeri kepala, dizziness, nausea dengan atau tanpa *vomiting*, manifestasi neurologis spesifik meliputi gangguan penciuman, gangguan perasa (hipogeusia), gangguan penglihatan, kelemahan anggota gerak, *acute cerebrovascular disease*, dan kejang, manifestasi neurologis lainnya berupa gangguan kesadaran, dan gangguan otot skeletal. Sementara penelitian lainnya mengelompokkan manifestasi neurologis berdasarkan sistem saraf pusat (*central nervous system*) dan sistem saraf tepi (*peripheral nervous system*). Oleh karena itu, dalam mendiagnosis penyakit ini seringkali sulit. Pasien dapat dirujuk ke divisi neurologis tanpa gejala pernapasan, dengan infeksi yang mungkin sulit dideteksi atau bahkan misdiagnosis.

Manifestasi neurologis lebih sering ditemukan pada penyakit dengan stadium yang lanjut atau *severe* dan kemungkinan tidak ditemukan di stadium awal atau penyakit yang ringan, namun dokter harus tetap waspada dan menyadari gejala tersebut sebagai tanda dari keterlibatan sistem saraf. Diagnosis secara dini dan penatalaksanaan yang tepat dapat mencegah lebih lanjut keparahan penyakit akibat komplikasi neurologis di stadium lanjut dari penyakit ini. Diharapkan juga penulisan ini dapat menjadi referensi bagi para dokter dalam melakukan manajemen dan deteksi gejala neurologis pada pasien-pasien COVID-19.

### Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada dr. Rusdy Ghazali Malueka, Ph.D, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penulisan tinjauan pustaka ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. n.d. Available from : www.who.int. URL <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1015–1024.
4. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020 May 1;119(5):982-9.
5. Meo SA, Alhowikan AM, Khelaiwi TAL, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(4):2012–2019.
6. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-328.
7. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*. 2013;21(10):544-555.
8. Kannan SP, Ali PS, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(4):2006–2011.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683–690.
10. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-10.
11. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1504-1507.
12. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(7):667-678.
13. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101623.
14. Rochmah MA, Satiti S, Setyopranoto I, Harahap ISK, Sejahtera DP. neurological findings in patients with COVID-19: a systematic review. *Journal of the Medical Sciences*. 2020;52(3):37–50.
15. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *Journal of neurology*. 2020;267(11):3135-3153.
16. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1199-1207.
17. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523-534.
18. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:18-22.
19. Unni SK, Růžek D, Chhatbar C, Mishra R, Johri MK, Singh SK. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. *Microbes and Infection*. 2011;13(4):312-321.
20. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses*. 2020;12(1):14.
21. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of central nervous system. *Current Opinion Virology*. 2015;11:44-54.
22. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379-393.
23. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:386.

24. Abdennour L, Zeghal C, Deme M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2012;31(6):e101-107.
25. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*. 2020;35(3):266-271.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndrome and immunosuppression. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20):30628.
27. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X, et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550-558.
28. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020.
29. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocritical Care*. 2021;34(3):1062-1071.
30. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(7):995-998.
31. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38:1549.e3-1549.e7.
32. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *European Journal of Physiology*. 2017;469(1):123-134.
33. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Annals of neurology*. 2020;88(2):423-427.
34. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;77:8-12.
35. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:565.
36. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2021.

## 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.*<sup>3</sup> beberapa hal yang .....  
. ....dalam pengertian kasus tersebut.<sup>4</sup>

**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**

Bjork 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