

TESIS

**KORELASI APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUE GREY
MATTER PADA MRI KEPALA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF
MENGUNAKAN MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT
(MoCA INA) PADA PASIEN USIA LANJUT**

**THE CORRELATION BETWEEN APPARENT DIFFUSION
COEFFICIENT VALUE GRAY MATTER IN MRI BRAIN
AND COGNITIVE DISORDERS USING MONTREAL
COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA-INA) IN
ELDERLY PATIENTS**

ANDI HERNAINGSIH AE



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**KORELASI APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUE GREY
MATTER PADA MRI KEPALA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF
MENGUNAKAN MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT
(MoCA INA) PADA PASIEN USIA LANJUT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter
Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Andi Hernaningsih AE

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**KORELASI APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUE GREY
MATTER PADA MRI KEPALA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF
MENGUNAKAN MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT
(MoCA INA) PADA PASIEN USIA LANJUT**

Disusun dan diajukan oleh :

Andi Hernaningsih AE

Nomor Pokok : C125191007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 03 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. Junus Asiu Bulu Baan, Sp.Rad (K)
NIP. 19581019 198912 1 001


dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed
NIP. 19721223 200212 2 001

Ketua Program Studi


dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas


Prof. Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : ANDI HERNANINGSIH AE

Nomor Mahasiswa : C125191007

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan bahwa tesis saya berjudul " **KORELASI APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUE GREY MATTER PADA MRI KEPALA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF MENGGUNAKAN MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA INA) PADA PASIEN USIA LANJUT**" adalah benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar , 31 Mei 2023

Yang menyatakan



ANDI HERNANINGSIH AE

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas kasih karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul ” **KORELASI APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT VALUE GREY MATTER PADA MRI KEPALA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF MENGGUNAKAN MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA INA) PADA PASIEN USIA LANJUT**” Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari kata sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Junus Asiu Bulu Baan, Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
 2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K)., M.Med.Ed selaku sekretaris Komisi Penasehat
 3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
 4. dr. Cahyono Kaelan, Sp.S., Sp.PA (K)., Ph.D selaku Anggota Komisi Penasehat
 5. dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
- Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya

karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan , nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed, selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin , dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), Prof. Dr. dr. Muhammard Ilyas, Sp.Rad(K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad(K), dr. Dario Nelwan, Sp.Rad(K), Dr.dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K), dr. Amelia Bactiar, Sp.Rad, M.Ph ,dr. Isqandar Masóud, Sp.Rad (Alm), dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir Sp.Rad, dr M. Abduh, Sp.Rad, dr. Sri Mulyati, Sp.Rad, dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad, dr. St. Nazrah Aziz, Sp.Rad, dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad, dr. Suciati Damopolii, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad(K), Dr. dr. Shofyah Latief, M.Kes., Sp.Rad(K), dr. Rosdianah, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Besse Arfiana Arif, M.Kes, Sp.Rad(K), dr. Isriyah, M.Kes, Sp.Rad(K), , serta seluruh

pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSUPTN Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas bantuan dan kerjasamanya
5. Teman angkatan Juli 2019 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Suami saya Andi Maggalatung, anak-anak saya Andi Ahmad Alghazaly dan Andi Ghizela Aira Anandita atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat, serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menjalani pendidikan.
7. Kedua orang tua saya H.Andi Emmang (alm) dan Hj. Naga Wati, mertua saya Andi Sumange Alang dan Wati, kakak saya Peltu. Andi Hermawangsa, adik saya apt. Andi Alifka kadir, M.Farm, dan dr. Andi Azizah Damayanti yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus ikhlas dan penuh kasih sayang memberikan semangat, doa dan dukungan moril maupun materil.
8. Teman terbaik terkhusus dr. Emi Sunarya dan Warits yang banyak membantu dan memberikan inspirasi dalam penyelesaian karya akhir ini. Teman PPDS angkatan Juli 2019 (dr.Irma yani umar, dr Wahyuni Indayani, dr. Nola, dr.Alvia, dr. Muh Irfansyah, dr.Muh Arfandi, dr.Anastasia, dr. Arda Bili serta dr Maya Memah) serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak

memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

9. Teman teman seperjuangan Hypoglossus XII (Teuku Fadli, Dwi Maheza, Febbry, Onden, Endah, Indah, Alvia, Irma, Nola, Anas, Maya) yang sama sama berjuang menyelesaikan pendidikan di bagian Radiologi FK UNHAS
10. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya

Makassar, Mei 2023



Andi Hernaningsih AE

ABSTRAK

ANDI HERNANINGSIH AE. *Korelasi Apparent Diffusion Coefficient Value Grey Matter pada MRI Kepala dengan Gangguan Kognitif Menggunakan Montreal Cognitive Assesment (MoCA- INA) pada Pasien Usia Lanjut* (dibimbing oleh Junus Baan dan Sri Asriyani).

Penyakit alzheimer ditandai dengan perubahan kortikal yang luas, hilangnya neuron, munculnya plak senilis, dan *neurofibrillary tangles*. Meskipun diagnosis definitif didasarkan pada pemeriksaan patologis, kemajuan terbaru dalam teknik pencitraan neurologis seperti *magnetic resonance imaging* (MRI), dapat berkontribusi untuk diagnosis dini gangguan kognitif ringan dan penyakit alzheimer. *Apparent diffusion coefficient* (ADC) merupakan teknik MRI yang dapat mencerminkan gerakan molekuler air di dalam jaringan sehingga memberikan informasi tentang integritas jaringan. ADC dapat berperan dalam mendeteksi atrofi cerebral tahap mikroskopis sehingga merupakan marker yang potensial untuk mendeteksi neurodegeneratif dini. Penelitian ini bertujuan menilai korelasi ADC *value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan *montreal cognitive assessment* versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien usia lanjut. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang dilakukan pada 30 pasien berusia lebih dari 45 tahun yang memenuhi syarat dan menjalani pemeriksaan MRI kepala. Dilakukan penilaian ADC *value grey matter* pada hipokampus bilateral. Setelah itu dilakukan pemeriksaan MoCA-INA untuk menilai fungsi kognitif pasien. Pasien dibagi menjadi dua kategori, yaitu normal, dengan terdapat gangguan fungsi kognitif. Korelasi antara ADC *value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan MoCA-INA pada pasien usia lanjut dinilai dengan menggunakan uji korelasi Pearson. Penilaian sensitivitas dan spesifisitas dilakukan dengan pengujian *receiver operator characteristic* (ROC) *curve*. Didapatkan paling banyak pasien berjenis kelamin perempuan (53.3%) dengan rentang usia 50-59 tahun (36,7%) dan 60-69 tahun (33,3%). Didapatkan rerata nilai ADC pada hipokampus kanan sebesar $1312,9 \pm 351,8 \times 10^{-6}$ mm²/detik dan hipokampus kiri sebesar $1286,9 \pm 292,6 \times 10^{-6}$ mm²/detik. Terdapat peningkatan rerata ADC *value* pada hipokampus kanan dan kiri seiring dengan peningkatan usia. Terdapat korelasi positif bermakna antara ADC *value* pada hipokampus kanan dan kiri dengan skor MoCA. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk memprediksi gangguan fungsi kognitif didapatkan pada nilai *cut-off* sebesar $1158,5 \times 10^{-6}$ mm²/detik pada hipokampus kanan dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 75% dan sebesar $1163,0 \times 10^{-6}$ mm²/detik pada hipokampus kiri dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 83,3%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa penilaian ADC *value* hipokampus dapat menjadi alat diagnostik untuk memprediksi gangguan fungsi kognitif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik.

Kata kunci: ADC *value*, alzheimer, gangguan fungsi kognitif, *montreal cognitive assessment*



ABSTRACT

AND HERNANINGSIH AE. *The Correlation between Apparent Diffusion Coefficient Value Gray Matter in MRI Brain and Cognitive Disorders Using Montreal Cognitive Assessment (MoCa-INA) in Elderly Patients* (supervised by Junus Baan and Sri Asriyani).

Alzheimer disease is marked by the extensive cortical changes, loss of neurons, appearance of senile plaques, and neurofibrillary tangles. Although the definitive diagnosis is based on the pathological examination, recent advances in neurological imaging techniques such as the magnetic resonance imaging (MRI) may contribute to the early diagnosis of the mild cognitive impairment and Alzheimer disease. The apparent diffusion coefficient (ADC) is an MRI technique being able to reflect the water molecule movements in tissues, thereby providing information concerning the tissue integrity. The ADC can play a role in detecting the microscopic cerebral atrophy, consequently, it is a potential marker for the early neurodegenerative detection. The research aims to assess the correlation between the gray matter ADC value and the cognitive impairment based on the Montreal Cognitive Assessment (MoCa-INA) in the elderly patients. The cross-sectional study design was conducted on 30 eligible patients aged over 45 years who underwent the head MRI examination. The ADC value was assessed in the bilateral hippocampus. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-INA) examination was then carried out to assess the patient's cognitive function. The patients were divided into 2 categories, namely the normal and impaired cognitive functions. The correlation between the gray matter ADC value and cognitive impairment based on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-INA) in the elderly patients was assessed using the Pearson correlation test. Sensitivity and specificity were obtained using the ROC curve. Most of the patients are females (53.3%) with 50 – 59 years old (36.7%) and 60 – 69 years old (33.3%). The average ADC value in the right hippocampus is $1312.9 \pm 351.8 \times 10^{-6}$ mm²/second and the left hippocampus is $1286.9 \pm 292.6 \times 10^{-6}$ mm²/second. There is an increase in the mean ADC value of the right and left hippocampus by increasing age. There is the significant and positive correlation between ADC value in both hippocampus and MoCA score. The highest level of the sensitivity and specificity for predicting impaired cognitive function is obtained at the cut-off value of 1158.5×10^{-6} mm²/sec in the right hippocampus with the sensitivity of 77.8% and the specificity of 75% and 1163.0×10^{-6} mm²/second in the left hippocampus with the sensitivity of 88.9% and the specificity of 83.3%. The research indicates that the hippocampal ADC value assessment can be the diagnostic instrument to predict the the cognitive function disorders with the good sensitivity and specificity

Key words: ADC value, Alzheimer, impaired cognitive function, Montreal Cognitive Assessment.



DAFTAR ISI

SAMPUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Anatomi	7
Grey Matter.....	7
Lobus Temporal.....	9
B. Gangguan Kognitif.....	14
Definisi	14
Klasifikasi.....	15
Etiopatogenisi	17
Diagnosis	18
Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)	20
C. Penilaian DWI-ADC Menggunakan MRI.....	23
Diffuse weighted imaging	23
Apparent diffusion coefficient (ADC) value	24
Teknik pengukuran ADC value	26
Penilaian ADC value pada gangguan kognitif	27
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	30
A. Kerangka Teori.....	30

B. Kerangka Konsep	31
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	32
A. Desain Penelitian.....	32
B. Tempat dan Waktu	32
C. Populasi Penelitian	32
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	32
E. Perkiraan Sampel	33
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
G. Izin penelitian dan ethical clearance	34
H. Alokasi Subjek dan Cara Kerja	34
I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	36
J. Definisi operasional	36
K. Pengolahan dan Analisis Data	36
L. Alur Penelitian	37
BAB V HASIL PENELITIAN	38
Karakteristik sampel penelitian	38
Analisis statistik variabel penelitian	42
BAB VI PEMBAHASAN	38
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
A. Kesimpulan	55
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Ilustrasi grey matter dan gambaran anatomy grey matter pada MRI T1weighted imaging.	10
2. Batasan lobus temporal dan posisi dari sulkus dan gyrus utama dengan gambaran anatomis dari permukaan lateral dan medial dan hemisfer serebral kiri.....	11
3. Gambaran koronal dari lobus temporal dan struktur sekitarnya pada level anterior hingga hipokampus.....	14
4. Gambaran MRI T1-weighted imaging dari lobus temporal anterior	15
5. Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia	23
6. DWI otak	25
7. Teknik Tracing ROI pada hippocampus bilateral pada MR anatomis pada posisi koronal, sagital dan transversal	27
8. Teknik penempatan ROI secara manual pada ADC maps	28
9. Peletakan ROI pada hippocampus pada MR	29
10. Grafik presentasi Distribusi sampel berdasarkan kategori usia dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus	40
11. Grafik presentasi hubungan mean ADC value hipokampus dengan nilai MoCA	43
12. ROC curve dari penilaian ADC value dalam memprediksi gangguan fungsi kognitif	39
13. Pemeriksaan skintigrafi bilier tampak anterior yang diperoleh 1 jam setelah pemberian radiofarmaceutikal	45

DAFTAR TABEL

Nomor

Halaman

1. Nilai normal ADC pada jaringan otak	26
2. Nilai ADC normal pada grey matter	26
3. Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umum.....	38
4. Distribusi sampel berdasarkan pemeriksaan ADC value hipokampus	39
5. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus	39
6. Distribusi sampel berdasarkan kategori usia dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus	40
7. Korelasi ADC value hipokampus dengan nilai MoCA	42
8. Hubungan ADC value hipokampus dengan nilai MoCA.....	42
9. Hasil pengujian ROC curve penilaian ADC value dalam memprediksi gangguan fungsi kognitif	44

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ASL	: Arterial Spin Labelling
AUC	: area under the curve
BL	: Basolateral
Ce	: Sentral
CM	: Coticomedial
CO	: Cut-Off
DTI	: Diffuse Tensor Imaging
DWI	: Diffuse Weighted Imaging
DW-MRI	: diffusion weighted Magnetic Resonance Imaging
GPCOG	: General practitioner assessment of cognition
ITG	: Inferior Temporal Gyrus
LOTG	: Lateral Occipitotemporal Gyrus
MCI	: mild cognitive impairment
MES	: Memory and executive screening
MIS	: Memory impairment screen
MMSE	: Mini-Mental State Examination
MoCA	: Montreal Cognitive Assesment
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MRS	: Magnetic Resonance Spetroscopy
MTG	: Medial Temporal Gyrus
PET	: Positron Emission Tomography
PGSE	: pulsed-gradient spin-echo
PHG	: parahippocampal gyrus
ROC	: Receiver Operator Characteristic
ROI	: region of interest

S1	:	Strata 1
S2	:	Strata 2
SMA	:	Sekolah Menengah Atas
SMP	:	Sekolah Menengah Pertama
STG	:	superior temporal gyrus
WHO	:	World Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor**Halaman**

Tabel Hasil Penelitian.....	61
Rekomendasi Persetujuan Etik.....	63
Curriculum Vitae.....	64

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menurut kategori umur dari Depkes RI, masa lansia dimulai dari usia 46 tahun yang dibagi menjadi lansia awal (46-55 tahun), lansia akhir (56-65 tahun), dan manula (>65 tahun). (Ramadhan, 2014) Pada tahun 2015, *World Health Organization (WHO)* juga mengeluarkan revisi klasifikasi kelompok usia. Menurut klasifikasi yang baru, usia muda berusia 25-44 tahun, *middle age* berusia 44-59 tahun, *elderly*, yaitu kelompok usia 60-74 tahun, *senile* yaitu kelompok usia 75-90 tahun. (Dyussenbayev, 2017)

Seiring semakin membaiknya fasilitas dan layanan kesehatan, terkendalinya tingkat kelahiran, meningkatnya angka harapan hidup, serta menurunnya tingkat kematian, maka jumlah dan proporsi penduduk lanjut usia (lansia) terus mengalami peningkatan. Secara global, terdapat 727 juta orang yang berusia 65 tahun atau lebih pada tahun 2020 dan diproyeksikan akan berlipat ganda menjadi 1,5 miliar pada tahun 2050. Pada tahun 2021, proporsi lansia di Indonesia mencapai 10,82 persen atau sekitar 29,3 juta orang. Berdasarkan hasil survei sensus nasional, Sulawesi Selatan merupakan salah satu dari delapan provinsi dengan penduduk lansia terbanyak (11.24%) (Statistik, B.P, 2021) dan pada tahun 2020, jumlah penduduk lansia sekitar 0.92 juta jiwa (Statistik, B.P, 2020)

Peningkatan jumlah lansia menimbulkan tantangan kesehatan seperti meningkatnya prevalensi penyakit dan kecacatan pada lansia,

terutama disfungsi kognitif. (Crimmins, et al.,2011) Gangguan kognitif dapat bervariasi dimulai dari defisit ringan yang tidak terdeteksi secara klinis hingga demensia. Hal ini memiliki dampak sosial dan dikaitkan dengan patologi lain, seperti Alzheimer atau Demensia. (Pais, et al.,2020)

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang paling umum dan penyebab utama demensia, terhitung sekitar 50-70% kasus. Penyakit Alzheimer saat ini terbagi menjadi tiga fase: fase praklinis, di mana mekanisme patogenik penyakit telah dimulai namun tidak ada penurunan kognitif objektif yang dapat didiagnosis; fase prodromal, di mana gejala kognitif objektif ringan dapat diidentifikasi, namun tidak cukup parah untuk memenuhi kriteria demensia; dan fase demensia, di mana penurunan kognitif mengganggu aktivitas sehari-hari. (Arrondo, et al., 2022; Dubois, et al., 2007).

Berbagai instrumen penilaian kognitif secara klinis dibuat untuk membantu klinisi menilai fungsi kognitif global secara cepat. *Mini-Mental State Examination* (MMSE) merupakan instrumen yang sering digunakan untuk penilaian kognitif, namun MMSE sulit untuk menilai gangguan kognitif yang lebih ringan dan pada gangguan demensia yang ditandai dengan penurunan atensi, fungsi eksekutif dan visuospasial. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA INA) merupakan instrumen skrining cepat lainnya untuk demensia dan dianggap dapat menilai masalah kognitif yang lebih luas (misalnya, fungsi perhatian/eksekutif, visuospasial, dan bahasa) dibandingkan dengan MMSE. MoCA INA telah terbukti sensitif untuk

menilai disfungsi eksekutif dalam berbagai kondisi neurologis, termasuk penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson. (Gluhm, et al., 2013)

Penelitian di bidang penyakit neurodegeneratif saat ini difokuskan pada pelacakan biomarker yang dapat menentukan fase praklinis dari penyakit alzheimer pada populasi lanjut usia, mengkarakterisasi kelompok risiko untuk memulai pengobatan secara dini yang dapat menunda perkembangan penyakit. (Sperling, et al., 2011) Penyakit Alzheimer ditandai dengan perubahan kortikal yang luas, hilangnya neuron, munculnya plak senilis dan *neurofibrillary tangles*. Meskipun diagnosis definitif didasarkan pada pemeriksaan patologis, kemajuan terbaru dalam teknik pencitraan neurologis seperti *magnetic resonance imaging* (MRI), *fluorodeoxyglucose positron emission tomography* (PET), amiloid PET atau Tau-PET dapat berkontribusi untuk diagnosis dini gangguan kognitif ringan dan penyakit Alzheimer. (Pablo, et al., 2022; Yin, et al., 2013)

Analisis morfologi gambar MRI merupakan pendekatan yang umum dipakai untuk menilai perubahan dalam struktur otak pada penyakit neurodegeneratif. Pasien dengan penyakit Alzheimer menunjukkan perubahan patologis pada *grey matter* yang mengarah pada atrofi serebral. Deteksi atrofi bergantung pada pengukuran volume otak regional, menggunakan teknik perbandingan volumetrik pada T1 *weighted imaging*. Korteks entorhinal dan hipokampus lobus temporal merupakan salah satu lokasi pertama yang terkena pada gangguan kognitif ringan. (Pablo, et al., 2022; Yin, et al., 2013) Detoledo-Morrell et al menyatakan bahwa pasien dengan gangguan kognitif ringan memiliki korteks entorhinal dan

hipokampus yang lebih kecil daripada subjek sehat dengan usia yang sama. Namun, pasien dengan penyakit Alzheimer mungkin mengalami penurunan volume yang signifikan pada korteks entorhinal dan hipokampus. (deToledo-Morrell, et al., 2004)

Saat ini, dengan berkembangnya *advanced MRI*, maka semakin banyak sekuens dan teknik seperti *Arterial Spin Labelling (ASL)*, *Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)*, *Diffuse Tensor Imaging (DTI)*, *Diffuse Weighted Imaging (DWI)* dengan *apparent diffusion coefficient (ADC) value* yang dapat berperan untuk mendeteksi perubahan struktural dan fungsional otak pada pasien dengan gangguan kognitif. (Yin, et al., 2013)

DWI-ADC merupakan teknik MRI yang dapat mencerminkan gerakan molekuler air di dalam jaringan, sehingga memberikan informasi tentang integritas jaringan. Setelah dilakukan sekuens DWI, dapat dilakukan perhitungan nilai *diffusion coefficient* yang disebut juga nilai ADC. DWI-ADC memiliki kemampuan untuk menilai perubahan minor pada level mikroskopik. Barrier selular mikroskopik umumnya dapat merestriksi pergerakan Brownian dari molekul air didalam jaringan. Namun apabila struktur barrier ini rusak, dapat terjadi perbedaan dalam difusi molekul air yang ditangkap oleh DWI. Sekuens MRI ini mudah digunakan, tidak memerlukan *software* yang canggih ataupun MRI dengan Tesla yang tinggi sehingga saat ini banyak digunakan dalam mendeteksi iskemia akut (edema sitotoksik), membedakan edema sitotoksik dengan vasogenik, dan menentukan derajat tumor. Peran DWI dalam menilai kelainan otak lain seperti penyakit neurodegeneratif masih dalam penelitian. (Sener, 2000;

Sultan, et al., 2017) Weston et al menyatakan bahwa DWI dapat berperan dalam mendeteksi atrofi cerebral tahap mikroskopis sehingga merupakan marker yang potensial untuk mendeteksi neurodegeneratif dini. (Weston, et al., 2015) Zhang et al juga mengemukakan bahwa pasien dengan gangguan kognitif menunjukkan nilai ADC yang lebih tinggi pada area hippocampus dibandingkan pasien yang normal. (Zhang, et al., 2011)

Berdasarkan latar belakang, serta masih sedikitnya penelitian terkait korelasi ADC value *grey matter* dengan gangguan kognitif, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian korelasi ADC value *grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan Montreal Cognitive Assessment (MoCA-INA) pada pasien usia lanjut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui “***Apakah terdapat korelasi ADC Value Grey Matter pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan Montreal Cognitive Assessment (MoCA-INA) pada pasien usia lanjut***”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara *ADC value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)* pada pasien usia lanjut

1.3.2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui *ADC value grey matter* lobus temporal bilateral pada MRI kepala pasien usia lanjut
- b. Menentukan derajat gangguan kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)* pada pasien usia lanjut
- c. Menganalisis korelasi antara *ADC value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)* pada pasien usia lanjut

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat korelasi antara *ADC value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)* pada pasien usia lanjut

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik :

1. Memberikan informasi tentang *ADC value grey matter* pada MRI kepala pasien usia lanjut
2. Memberikan informasi mengenai korelasi *ADC value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif yang dinilai menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)* pada pasien usia lanjut

Manfaat aplikatif:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai gangguan kognitif pada pasien usia lanjut dengan pemeriksaan MRI kepala sehingga dapat memberikan penanganan yang tepat

Manfaat metodologi:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ANATOMI

2.1.1 *Grey Matter*

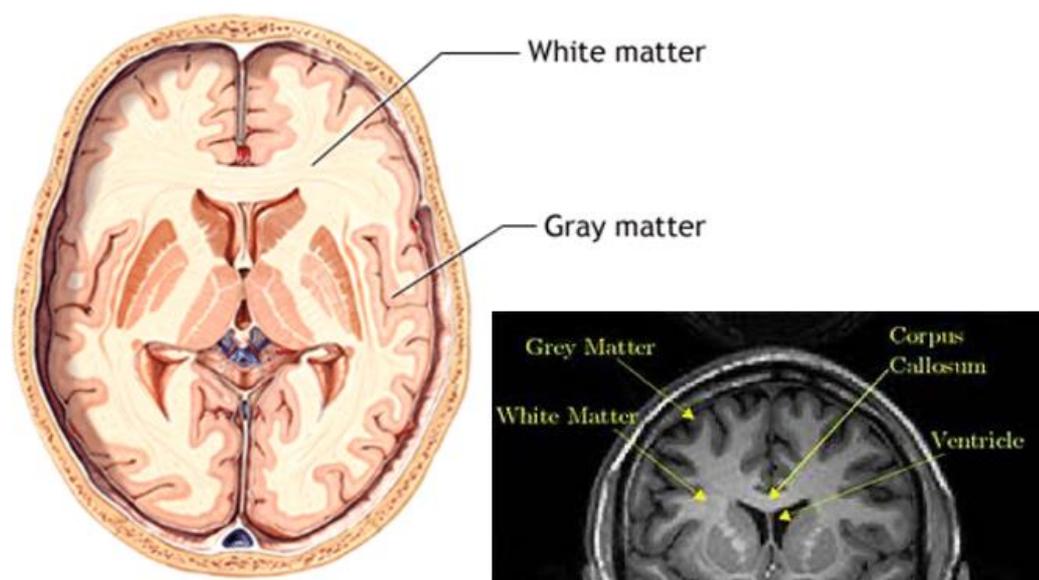
Sistem saraf pusat terdiri dari *grey matter* dan *white matter* yang merupakan bagian penting dari otak dan medulla spinalis. Namun, *grey matter* memainkan peran paling penting dalam memungkinkan manusia berfungsi secara normal setiap hari. *Grey matter* membentuk lapisan paling luar otak. *Grey matter* mendapatkan warna abu-abunya akibat konsentrasi tinggi badan sel saraf. Gyri dan sulci, merupakan bagian dari *grey matter* yang berfungsi untuk meningkatkan luas permukaan. Peningkatan luas permukaan ini sangat penting untuk fungsi yang efektif karena dapat menampung lebih banyak neuron dibandingkan dengan otak dengan permukaan yang licin. *Grey matter* mengandung sebagian besar soma neuron, yang menampung inti sel. *Grey matter* yang mengelilingi otak besar dikenal sebagai korteks otak. Ada dua korteks utama di otak, korteks serebral dan korteks serebelar. Ada juga area *grey matter* yang berada di bagian dalam otak; yang disebut nukleus atau nuklei, mencakup thalamus, hipotalamus, subthalamus, basal ganglia - putamen, globus pallidus, nukleus accumbens, nukleus septal dan area *grey matter* yang berada di medulla spinalis. (Mercadante & Tadi, 2022; Moore, et., 2013)

Grey matter memiliki sejumlah besar neuron, yang memungkinkannya memproses informasi dan melepaskan informasi baru

melalui pensinyalan akson pada *white matter* sehingga memungkinkan individu untuk mengontrol gerakan, memori, dan emosi. Tiga bagian pada *grey matter* adalah kolom anterior, kolom posterior dan kolom lateral. Kolom anterior penting untuk semua gerakan motorik. Bagian anterior *grey matter* terhubung ke otak melalui traktus piramidal, yang berasal dari korteks serebral. Sinyal melewati akson dari *white matter* menuju medulla spinalis, dimana sinyal diterjemahkan menjadi gerakan voluntir. Kolom posterior adalah bagian dari medulla spinalis yang menerima sinyal sensorik yang memungkinkan interaksi konstan antara lingkungan dan tubuh. Sinyal berasal dari serabut saraf yang ditemukan di kulit, tulang, atau sendi dan berjalan melalui interneuron untuk respons refleks dan melalui saluran lemniskus kolom-medial dorsal untuk gerakan yang lebih disadari. Metode sinyal kedua ini sedikit lebih lambat karena sinyal perlu bergerak dari saraf sensorik ke otak dan kemudian kembali ke kolom anterior untuk menciptakan gerakan. Bagian terakhir dari *grey matter* dikenal sebagai kolom lateral. Kolom lateral ini ditemukan di tengah-tengah *grey matter* medulla spinalis dan memanjang ke samping dari dasar tulang belakang. Kolom lateral bertanggung jawab untuk mengatur sistem saraf otonom melalui perannya dalam mengaktifkan sistem saraf simpatik. (Mercadante & Tadi, 2022; Moore, et., 2013)

Banyak temuan klinis yang terkait kelainan pada *grey matter* yang ditemukan di otak dan medulla spinalis. Salah satu yang paling umum terjadi ketika plak mulai menumpuk di area *grey matter* di dalam otak, yang dikenal sebagai plak senilis. Plak ini menggantikan *grey matter* sehingga

menyebabkan penurunan fungsi. Karena amyloid beta terus menumpuk di *grey matter*, fungsi kognitif semakin menurun, yang menyebabkan pasien kehilangan ingatan, suatu kondisi yang dikenal sebagai penyakit Alzheimer. Selain hilangnya fungsi kognitif, kelainan dari *grey matter* juga dapat menyebabkan masalah dengan fungsi motorik. Saat neuron di substansia nigra mulai mengurangi jumlah dopamin yang dilepaskan, individu akan kehilangan kendali atas keterampilan motorik halus. Penurunan kontrol fungsi motorik ini berkontribusi pada tremor yang ditemukan pada pasien dengan penyakit Parkinson. (Mercadante & Tadi, 2022)

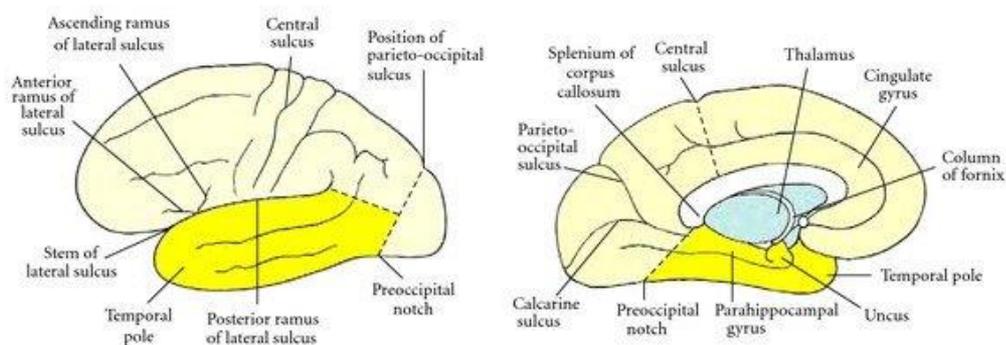


Gambar 1. Ilustrasi *grey matter* dan gambaran anatomy *grey matter* pada MRI T1 *weighted imaging*. (Upadhaya, 2017)

2.1.2 Lobus temporal

Lobus temporal merupakan lobus otak kedua terbesar setelah lobus frontal, termasuk 22% dari volume neokorteks total. Lobus ini membentuk korteks serebral dalam hubungannya dengan lobus oksipital, lobus parietal, dan lobus frontal. Terletak terutama di fossa kranial tengah, ruang yang

terletak dekat dengan dasar tengkorak. Lobus ini adalah anterior lobus oksipital dan posterior lobus frontal, dan ditemukan dibawah dari fisura lateral, yang juga dikenal sebagai fisura Sylvian atau sulkus lateral. Di bagian posterior, lobus ini dibatasi oleh garis imajiner yaitu lateral parietotemporal yang memisahkan lobus temporal dengan lobus parietal inferior. Lobus temporal dapat dibagi menjadi 2 bagian utama yaitu neokorteks (bagian lateral dan inferolateral) yang mencakup korteks serebral, dan lobus temporal mesial (terkadang disebut juga lobus limbik) yang mencakup hipokampus, amigdala, gyrus parahipokampal. (Kiernan, 2012; Patel, et al., 2021)



Gambar 2. Batasan lobus temporal dan posisi dari sulkus dan gyrus utama dengan gambaran anatomis dari permukaan lateral dan medial dan hemisfer serebral kiri (Kiernan, 2012)

Permukaan lateral lobus temporal terdiri dari tiga gyrus paralel yaitu gyrus temporal superior (berisi area Brodmann 22), tengah (area 21) dan inferior (area 20), dipisahkan oleh sulkus temporal superior dan inferior. Kutub temporal berada di ujung anterior lobus temporal. Sulkus temporal superior memisahkan gyrus temporal superior dan tengah. Ini dimulai di dekat kutub temporal dan berjalan ke posterior dan sedikit ke superior, sejajar dengan sulkus lateral. Sulkus temporal inferior memisahkan gyrus

temporal tengah dan inferior. Ini sejajar dengan sulkus superior dan ujung posteriornya juga naik ke lobus parietal. Gyrus temporal superior berada di sepanjang margin superiornya dengan gyrus temporal transversal (area 41, 42) yang berada di dasar sulkus lateral dan memanjang secara anterolateral dari sulkus sirkular di sekitar insula. Area 41 dan 42 berfungsi untuk pendengaran, dan area 22 (Brodmann) berfungsi sebagai area asosiasi auditori yang menerima sinyal dari area auditori primer dan thalamus. Di bagian belakang area 22 (posterior dari gyrus temporal superior) terdapat area Wernicke, yang penting untuk pengertian bahasa lisan maupun tertulis (Gray & Standring, 2008; Vanderah & Gould, 2020)

Gyrus temporal inferior meluas ke permukaan inferior lobus temporal. Sisa dari permukaan ini terdiri dari gyrus oksipitotemporal (atau fusiform gyrus), yang dipisahkan dari lobus limbik (khususnya gyrus parahippocampal) oleh sulkus kolateral. Seperti namanya, gyri occipitotemporal memanjang antara lobus temporal dan oksipital. Kedua gyrus oksipitotemporal, yaitu gyrus oksipitotemporal medial dan gyrus oksipitotemporal lateral dipisahkan oleh sulkus midfusiformis. Permukaan inferior berlanjut ke medial di bagian dalam dari kiasma optik, hipotalamus dan mesensefalon. Bagian gyrus inferior ini terutama berfungsi sebagai koreks asosiasi non auditorik dan berperan dalam memproses informasi visual. (Gray & Standring, 2008; Vanderah & Gould, 2020)

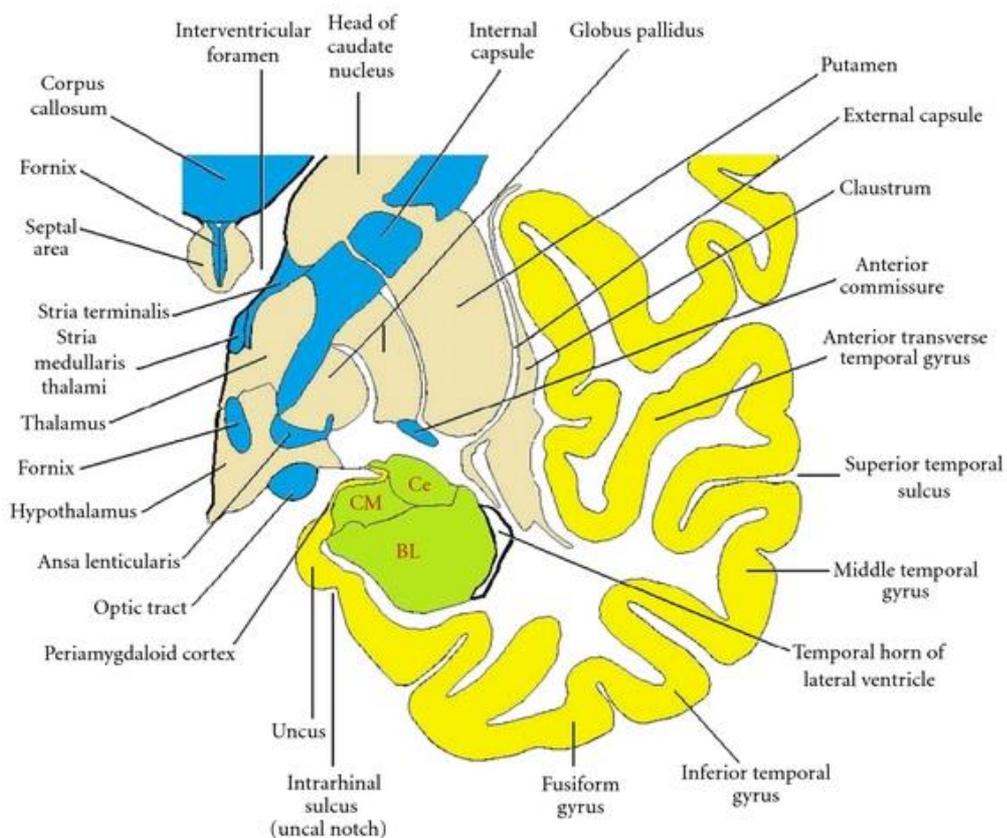
Lobus temporal medial (atau lobus temporal mesial), seperti namanya, terletak di aspek medial lobus temporal. Ini sebenarnya berbeda dari lobus temporal lainnya, yang dibentuk oleh neokorteks. Istilah ini

mengacu pada beberapa struktur yang merupakan bagian dari apa yang dikenal sebagai lobus limbik: amigdala, hippocampus, uncus, dentate gyrus, dan parahippocampal gyrus. Struktur ini sangat mendasar dalam proses pembelajaran dan memori, serta dalam pengaturan emosi. Pada bagian uncus terdapat korteks entorhinal yang memiliki konektivitas ke sejumlah persilangan lobus frontal, temporal, parietal dan hipokampus. Korteks ini berfungsi untuk memori dan *encoding* asosiasi baru. (Patel & Biso, 2021)

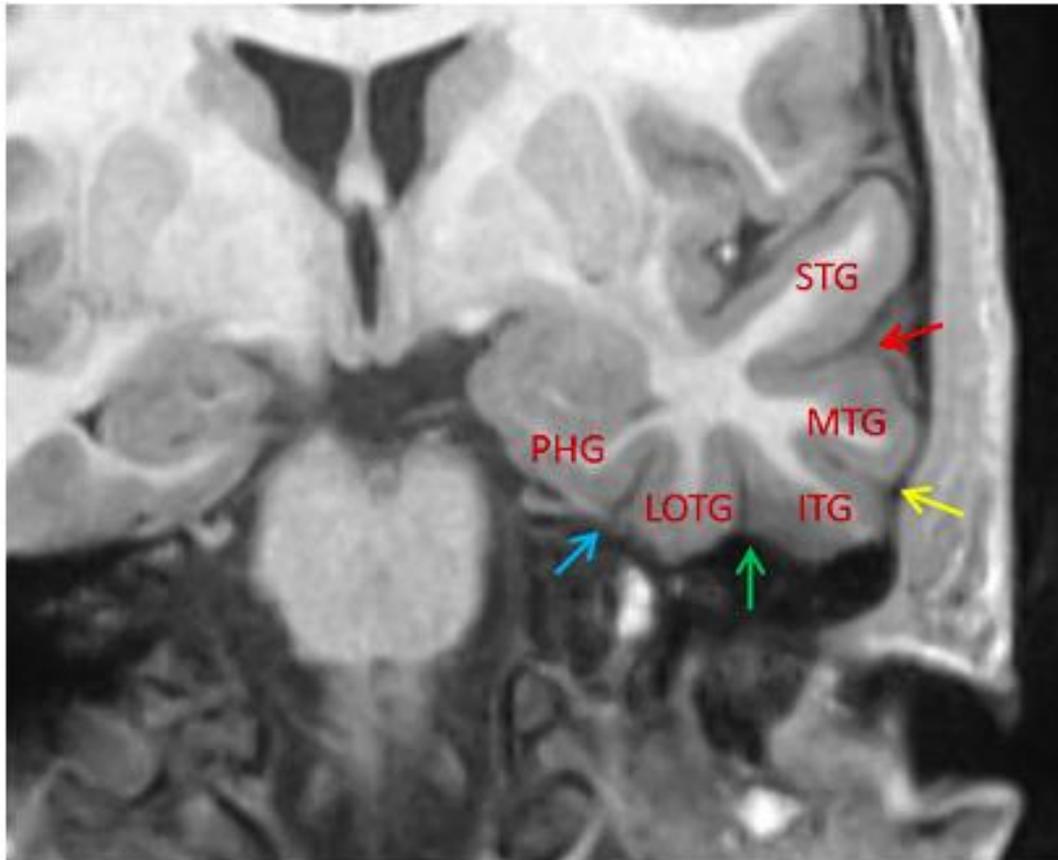
Area hipokampus berada didalam lobus temporal medial, berbentuk seperti kuda laut. Area hipokampus berperan dalam ingatan deklaratif - ingatan yang dapat dipikirkan dan diungkapkan secara sadar. Memori deklaratif dapat bersifat episodik dan semantik. Memori episodik adalah kemampuan untuk mengingat peristiwa tertentu di masa lalu dalam waktu dan tempat tertentu. Sedangkan memori semantik adalah kemampuan mengingat fakta umum tentang dunia. (Patel & Biso, 2021)

Amigdala adalah struktur berbentuk seperti almond yang ditemukan di lobus temporal medial, terdiri dari nukleus yang dapat dibagi menjadi tiga: 1. Kelompok amigdala basolateral (nuklei lateral, basal, dan basomedial) 2. Kelompok kortikal (nukleus kortikal dan nukleus traktus olfaktorius lateral) dan 3. Kelompok sentromedial (nukleus medial dan sentral). Amigdala lateral adalah situs utama yang menerima masukan dari semua sistem sensorik. Ini terhubung secara timbal balik dengan daerah kortikal (korteks prefrontal garis tengah dan orbital dan hippocampus dan area asosiasi sensorik). Input sensorik sebagian besar berakhir di subnukleus dorsal

yang berhubungan dengan area medial dan ventrolateral. Area dominan untuk output adalah nukleus sentral, terutama untuk ekspresi respons emosional dan respons fisiologis terkait lainnya. Fungsi amigdala yang paling utama adalah rasa takut. Namun, amigdala juga melibatkan berbagai fungsi emosional lainnya seperti kecemasan, pembelajaran dan motivasi, kecanduan, perilaku agresi, perilaku seksual dan lainnya. Selain emosi, amigdala juga berperan dalam pengaturan kognisi seperti persepsi, perhatian, dan memori eksplisit. (Patel & Bisio, 2021)



Gambar 3. Gambaran koronal dari lobus temporal dan struktur sekitarnya pada level anterior hingga hipokampus. Amigdala berwarna hijau, dengan posisi dari 3 nukleusnya: corticomedial (CM), basolateral (BL) dan sentral (Ce). Beberapa area *white matter* ditunjukkan dengan warna biru. (Kiernan 2012)



Gambar 4. Gambaran MRI T1-weighted imaging dari lobus temporal anterior. Panah merah menunjukkan sulkus temporal superior; panah kuning sulkus temporal inferior, panah hijau sulkus occipitotemporal; biru muda menunjukkan sulkus rhinal. ITG - *inferior temporal gyrus*, LOTG - *lateral occipitotemporal gyrus*, MTG - *medial temporal gyrus*, PHG - *parahippocampal gyrus*, STG - *superior temporal gyrus*. (Lehman, et al., 2016)

2.2. GANGGUAN KOGNITIF

2.2.1 Definisi

Gangguan kognitif, juga dikenal sebagai gangguan neurokognitif, adalah kategori gangguan kesehatan mental yang terutama mempengaruhi kemampuan kognitif termasuk belajar, memori, persepsi, dan pemecahan masalah. Gangguan neurokognitif termasuk delirium, gangguan neurokognitif ringan, dan gangguan neurokognitif utama (sebelumnya dikenal sebagai demensia), secara umum didefinisikan sebagai penurunan kemampuan kognitif yang didapat (bukan akibat gangguan perkembangan),

dan biasanya menunjukkan penurunan fungsi otak, atau mungkin memiliki patologi otak yang mendasarinya. DSM-5 mendefinisikan enam domain utama dari fungsi kognitif: fungsi eksekutif, pembelajaran dan memori, fungsi perseptual-motorik, bahasa, perhatian kompleks, dan kognisi sosial. Gangguan neurokognitif didiagnosis ringan dan berat berdasarkan tingkat keparahan gejalanya (Edition, 2013; Yutsis, et al., 2018)

2.2.2. Klasifikasi

Secara umum, gangguan neurokognitif dibagi menjadi 3 yaitu delirium, gangguan neurokognitif ringan, dan gangguan neurokognitif mayor/demensia.

1. Delirium

Delirium adalah jenis gangguan neurokognitif yang terjadi dalam waktu singkat. Delirium dapat dijelaskan dengan menggunakan banyak istilah lain, termasuk: ensefalopati, perubahan status mental, perubahan tingkat kesadaran, perubahan status mental akut, dan gagal otak. Hal ini dijelaskan dalam DSM-5 sebagai perubahan akut yang berfluktuasi dalam status mental dengan perubahan terkait dalam kognisi, perhatian, dan tingkat kesadaran. Delirium juga dapat disertai dengan perubahan atensi, perubahan mood, perilaku kekerasan atau tidak biasa, dan halusinasi. (Setters & Solberg, 2017)

2. Gangguan neurokognitif ringan

Gangguan neurokognitif ringan, juga disebut sebagai *mild cognitive impairment* (MCI), dapat dianggap sebagai pertengahan antara kondisi penuaan normal dan gangguan neurokognitif mayor. Tidak seperti delirium, gangguan neurokognitif ringan cenderung terjadi secara lambat dan ditandai dengan hilangnya memori progresif yang mungkin atau mungkin dapat atau tidak berkembang menjadi gangguan neurokognitif mayor. Kemungkinan terjadinya gangguan neurokognitif ringan meningkat seiring bertambahnya usia, mempengaruhi 10-20% orang dewasa berusia 65 tahun ke atas. Pria juga tampaknya memiliki risiko lebih tinggi terkena gangguan neurokognitif ringan. Selain kehilangan memori dan gangguan kognitif, gejala lain termasuk afasia, apraksia, agnosia, kehilangan pemikiran abstrak, perubahan perilaku/kepribadian, dan gangguan penilaian. (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018; Li, et al., 2016)

3. Gangguan neurokognitif ringan dan mayor dibedakan berdasarkan tingkat keparahan gejalanya. Gangguan neurokognitif mayor/ demensia ditandai dengan penurunan kognitif yang signifikan dan gangguan kemandirian, sedangkan gangguan neurokognitif ringan ditandai dengan penurunan kognitif sedang dan tidak mengganggu kemandirian. Delirium maupun gangguan mental lainnya harus dieksklusi sebelum mendiagnosis pasien dengan demensia. Untuk penyebab demensia yang tidak dapat dipulihkan, seperti usia lanjut, penurunan memori dan kognisi yang lambat terjadi seumur hidup. (Edition, 2013)

2.2.3. Etiopatogenesis

Dengan bertambahnya usia, kondisi seperti stroke, delirium, demensia, depresi, skizofrenia, penggunaan alkohol kronis, penyalahgunaan zat, tumor otak, kekurangan vitamin, ketidakseimbangan hormon, dan beberapa penyakit kronis dapat menyebabkan gangguan kognitif. Patologi otak seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, demensia tubuh Lewy, penyakit Huntington, demensia HIV, penyakit prion juga dikaitkan dengan gangguan kognitif. (Dhakal & Bobrin, 2021)

Patologi umum penurunan kognitif adalah kerusakan jaringan saraf. Ini termasuk kerusakan pada *grey matter*, yang terdiri dari korteks, talamus dan ganglia basal, dan *white matter*, yang terdiri dari selubung akson dan jaras antara area *grey matter*. Kerusakan pada area tertentu menyebabkan gangguan pada fungsi tertentu. Misalnya, kerusakan pada lobus parietal dapat menyebabkan ketidakmampuan untuk berpakaian atau fungsi visuospasial. Kerusakan pada sistem lobus frontal dapat menyebabkan defisit dalam perencanaan, dan pemahaman abstrak dan kerusakan lobus temporal menyebabkan defisit dalam bahasa dan memori. (Dhakal & Bobrin, 2021)

Demensia akibat proteinopati selama beberapa dekade, seperti penyakit Alzheimer, dikaitkan dengan deposit amiloid- β dan tau: plak neuritik ekstraneuronal dan serat neurofibrilari intraseluler. Deposit plak ini menyebabkan respon neuroinflamasi dan dapat merusak neuron. Setelah akumulasi kerusakan saraf pada tingkat mikroskopis, perubahan substansial pada struktur dan fungsi otak terjadi pada tingkat makroskopik.

Pasien alzheimer tahap akhir yang menjalani pencitraan *T1-weighted magnetic resonance imaging* (MRI) struktural menunjukkan hilangnya *grey matter* secara luas di hipokampus bilateral, temporal *pole*, korteks temporal medial dan inferior, precuneus, lobus parietal, dan serebelum. Studi longitudinal menunjukkan bahwa penyebaran deposisi protein A β hadir di banyak area otak yang berbeda pada awal penyakit (selanjutnya menyebabkan pembentukan tau neurotoksik dan hilangnya volume otak), dan bahwa kadar protein ini sedikit berfluktuasi sepanjang waktu di berbagai wilayah. Namun, jumlah tau dan A β di hipokampus dan korteks temporal tengah/ inferior (dan dengan demikian menyebabkan hilangnya volume *grey matter*), meningkat secara linier dari waktu ke waktu dan tampaknya merupakan kontributor besar terhadap penurunan fungsi kognitif yang progresif. (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018; van de Mortel, et al., 2021)

2.2.4 Diagnosis

Gangguan kognitif bukanlah penyakit itu sendiri tetapi manifestasi dari kondisi yang mendasarinya. Pasien dapat merasakan perubahan ini sendiri, namun sebagian besar, diperhatikan oleh pengasuh atau kerabat pasien.

Pasien biasanya memiliki gejala berikut:

- Kesulitan mengingat sesuatu (sering menanyakan pertanyaan yang sama atau mengulang cerita yang sama berulang-ulang)
- Kesulitan dalam mempelajari hal-hal baru dan berkonsentrasi
- Masalah penglihatan dan kesulitan berbicara

- Kesulitan mengenali orang dan tempat. Mereka sering menemukan tempat atau situasi baru yang luar biasa.
- Kebingungan atau agitasi.
- Perubahan suasana hati
- Perubahan perilaku, ucapan,
- Kesulitan bahkan dengan tugas sehari-hari mereka yang biasa

Gangguan kognitif bisa bervariasi dari ringan, atau berat, atau di antaranya. Pada gangguan ringan terjadi perubahan fungsi kognitif, namun individu tetap dapat melakukan aktivitas sehari-hari. Tingkat kerusakan yang parah (demensia) dapat mengarah ke titik di mana individu tidak mampu hidup mandiri karena ketidakmampuan untuk merencanakan dan melaksanakan tugas-tugas rutin dan menerapkan penilaian. (Dhakal & Bobrin, 2021)

Evaluasi terdiri dari riwayat rinci dari pasien dan anggota keluarga (termasuk onset, durasi, gejala, dampak, dampak pada aktivitas hidup sehari-hari, dan perubahan dari tingkat pelaksanaan dan fungsi pasien sebelumnya) dan penilaian klinis pasien yang mencakup berbagai informasi yang dikumpulkan dari pemeriksaan status fisik, neurologis, dan mental. Ada berbagai alat skrining yang digunakan oleh pasien, keluarga, dan dokter untuk menilai kemampuan kognitif pasien. Selain dari *mini-mental state examination* (MSSE), para ahli telah mengidentifikasi beberapa instrumen baru yang cocok untuk digunakan dalam pengaturan perawatan primer seperti *General practitioner assessment of cognition* (GPCOG), *Memory impairment screen* (MIS), *Montreal cognitive assessment* (MoCA),

Mini-Cog, Memory and executive screening (MES). Pemeriksaan lain tergantung pada tanda dan gejala fisik yang menyertainya, yang mencakup pemeriksaan darah lengkap, tiroid, kadar vitamin B12, panel metabolisme dasar, analisis urin, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, yang dapat membantu mengetahui penyebab infeksi dan gangguan metabolisme yang berbeda. Juga, pencitraan otak seperti CT-scan dan MRI mungkin berguna untuk menggambarkan patologi otak seperti tumor otak, pendarahan, atau stroke. (Dhakal & Bobrin, 2021)

2.2.5 Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA) dibuat tahun 1996 di Montreal Canada.

MoCA INA awalnya dikembangkan sebagai alat skrining untuk memperbaiki kekurangan MMSE yang banyak digunakan, yang kurang sensitif terhadap gangguan kognitif ringan. MoCA INA dapat mengevaluasi lebih banyak domain kognitif, termasuk fungsi eksekutif, memori jangka pendek dan panjang, kemampuan visuospasial, perhatian, memori kerja, bahasa, dan orientasi waktu dan tempat. Skor total berkisar dari 0 hingga 30 poin, dan *cut off point* sebesar 26 telah menunjukkan spesifisitas yang sangat baik (87%) dan sensitivitas yang sangat baik dalam membedakan gangguan kognitif ringan (90%) dan penyakit Alzheimer (100%). Nilai prediksi positif dari MoCA INA adalah 89% untuk gangguan kognitif ringan dan penyakit alzheimer. Namun penilaian MoCa ini juga dipengaruhi oleh

faktor lain seperti usia, latar belakang pendidikan dan kemampuan bahasa. (Jankovic, et al., 2021)

Nilai normal MoCA INA sudah pernah diteliti di Universitas Indonesia, dan ternyata hasilnya dipengaruhi oleh usia, tingkat pendidikan dan jenis kelamin. Sebaiknya tes ini dipakai pada mereka dengan pendidikan > 6 tahun. Median nilai MoCA INA untuk tingkat pendidikan >6 tahun berkisar antara 22 – 27. Maka untuk penggunaan praktis sebaiknya dipakai *cut off* 24. Bila nilai kurang dari 24 dianggap ada gangguan. (Prasetyo, et al., 2011)

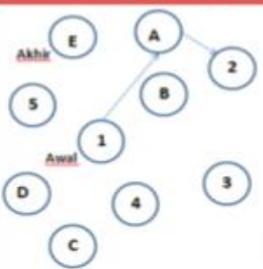
MoCA INA terdiri dari 30 poin yang akan di ujikan dengan menilai beberapa domain kognitif, yaitu :

1. Fungsi eksekutif dan visuospasial: dinilai dengan *trail-making/* menelusuri garis (1 poin), *clock drawing test* (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin)
2. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (gajah, unta, badak ; 3 poin),
3. Memori: menyebutkan 5 kata (tidak ada poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin), berikan petunjuk kategori dan atau petunjuk pilihan ganda bila diperlukan (tidak ada nilai yang diberikan untuk kata-kata yang diingat dengan bantuan petunjuk)
4. Atensi: rentang angka maju (forward digit) (1 poin), rentang angka mundur (backward digit) (1 poin), kewaspadaan (1 poin), pengurangan angka 7 (3 poin)
5. Bahasa: mengulang kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
6. Abstrak: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)

7. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin). (PERDOSSI, 2015)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT ver. INDONESIA (MOCA-INA)

NAMA/JENIS KELAMIN: _____ TANGGAL PEMERIKSAAN: _____
 TANGGAL LAHIR/USIA: _____

VISUOSPASIAL/FUNGSI EKSEKUTIF	Menyalin kubus 	Menggambar Jam Dinding (Pukul sebelas lebih sepuluh menit)	NILAI																									
	[] []	[] [] [] Bentuk Angka Jarum Jam/5																									
PENAMAAN	[]	[]	[]																									
		/3																									
MEMORI	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>WAJAH</td> <td>SUTERA</td> <td>MASJID</td> <td>ANGGREK</td> <td>MERAH</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Mengingat daftar kata. Subjek diminta untuk mengulang. Lakukan dua kali. Recall dilakukan setelah 5 menit.				WAJAH	SUTERA	MASJID	ANGGREK	MERAH	I						II						TIDAK DINILAI						
	WAJAH	SUTERA	MASJID	ANGGREK	MERAH																							
I																												
II																												
ATENSI	• Subjek menyebutkan kembali angka dengan urutan maju 2-1-8-5-4 [] • Subjek menyebutkan kembali angka dengan urutan terbalik 2-4-7 []		/2																								
	Mendengarkan deretan huruf. Subjek harus bertepuk tangan setiap mendengar huruf A. Tidak ada nilai jika kesalahan ≥ 2. [F B A C M N A A J K L B A F A D E A A A J A M O F A A B]		/1																								
	Pengurangan angka 7, dimulai dengan angka 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 73 [] 65 Nilai 3: bila benar 4-5; Nilai 2: bila benar 2-3; Nilai 1: hanya 1 benar; Nilai 0: tidak ada yang benar.		/3																								
BAHASA	Mengulang kalimat berikut di bawah ini: 1. Wati membantu saya menyapu lantai hari ini [] 2. Tikus bersembunyi di bawah dipan ketika kucing datang []		/2																								
	Kelancaran Berbahasa: "Sebutkan sebanyak-banyaknya kata yang dimulai dengan huruf "S" dalam waktu 1 menit" Normal >11 []		/1																								
ABSTRAKSI	CONTOH: Persamaan antara JERUK – PISANG = BUAH KERETA – SEPEDA [] JAM TANGAN – PENGGARIS []		/2																								
MEMORI TUNDA	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>PETUNJUK</td> <td>WAJAH</td> <td>SUTERA</td> <td>MASJID</td> <td>ANGGREK</td> <td>MERAH</td> </tr> <tr> <td>TANPA PETUNJUK</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>Kategori</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pilihan Ganda</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Harus Mengingat kembali daftar kata TANPA PETUNJUK. Nilai hanya diberikan untuk kata yg dapat diingat tanpa petunjuk.			PETUNJUK	WAJAH	SUTERA	MASJID	ANGGREK	MERAH	TANPA PETUNJUK	[]	[]	[]	[]	[]	Kategori						Pilihan Ganda					/5
PETUNJUK	WAJAH	SUTERA	MASJID	ANGGREK	MERAH																							
TANPA PETUNJUK	[]	[]	[]	[]	[]																							
Kategori																												
Pilihan Ganda																												
ORIENTASI	TGL [] BLN [] THN [] HARI [] TEMPAT [] KOTA []		/6																								
Normal ≥ 26			TOTAL Tambahkan 1 nilai jika Pendidikan < 12thn/30																								

Gambar 5. Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (PERDOSSI, 2015)

2.3 PENILAIAN DWI-ADC MENGGUNAKAN MRI

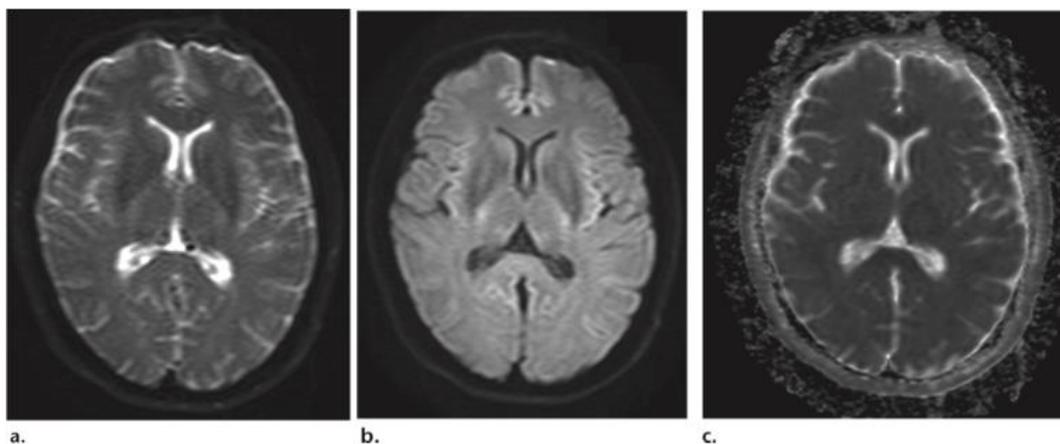
2.3.1 *Diffuse weighted imaging*

Kuantifikasi non-invasif dari struktur mikro jaringan telah banyak diteliti selama beberapa tahun terakhir menggunakan *diffusion weighted Magnetic Resonance Imaging* (DW-MRI). DW-MRI menggunakan senyawa air biologis, yang terdapat di jaringan hidup, untuk evaluasi non-invasif dari sitoarsitektur sel pada skala meso (1-100 μm). Molekul air terus-menerus mengalami fluktuasi acak dari posisi spasialnya sesuai dengan fenomena terkenal dari *Brownian motion*. Namun, dalam jaringan biologis, molekul air tidak berdifusi secara bebas, karena *Brownian motion* terjadi dalam lingkungan mikro yang kompleks (misalnya, membran sel) yang menghalangi dan/atau membatasi pergerakan acak molekul. (Martinez-Heras, et al., 2021)

DW-MRI menggunakan gradien medan magnet untuk membuat sinyal MRI sensitif terhadap pola difusi dan dapat menentukan karakteristik seluler utama yang menyebabkan pola difusi tersebut (misalnya, ukuran sel, kepadatan, morfologi) dapat diperkirakan dari rangkaian pengukuran MRI. Dalam percobaan DW-MRI klasik, yang dikenal sebagai *pulsed-gradient spin-echo* (PGSE), dua gradien pulsasi yang berbeda digunakan untuk mendapatkan pembobotan difusi. (Martinez-Heras, et al., 2021)

Pada sekuens DWI, gradien sensitisasi difusi diterapkan di kedua sisi 180° *refocusing pulse*. Parameter "nilai b" menentukan bobot difusi dan dinyatakan dalam s/mm^2 . Ini sebanding dengan kuadrat dari amplitudo dan durasi gradien yang diterapkan. Difusi dievaluasi secara kualitatif pada

gambar dan secara kuantitatif dengan parameter yang disebut *apparent diffusion coefficient* (ADC). Jaringan dengan restriksi difusi tampak hiperintens pada gambar dan hipointens pada peta ADC *map*. (Baliyan, et al., 2016)



Gambar 6. DWI otak. (a) Gambar aksial DWI otak menunjukkan nilai b 0 detik/mm², tanpa pulsasi MPG. (b) Gambar aksial DWI otak menunjukkan nilai b 1000 detik/mm². (c) ADC map aksial menunjukkan perhitungan gambar DW. Biasanya, gambar dengan nilai b 0 dan gambar DW dengan nilai b tinggi diambil untuk menghitung ADC. (Higaki, et al., 2018)

2.3.2 *Apparent diffusion coefficient (ADC) value*

Apparent diffusion coefficient (ADC) adalah ukuran besarnya difusi (molekul air) di dalam jaringan, dan biasanya dihitung secara klinis menggunakan MRI dengan pencitraan DWI. (Sener, 2001; El Kady, et al., 2011) ADC jaringan dinyatakan dalam satuan mm²/s. Tidak ada kesepakatan mengenai batas-batas kisaran difusi normal, tetapi nilai ADC kurang dari 1,0 hingga 1,1 x 10⁻³ mm²/s (atau 1000-1100 x 10⁻⁶ mm²/s) pada orang dewasa umumnya dianggap sebagai restriksi. Namun, ini sepenuhnya tergantung pada organ dan patologinya. Umumnya nilai normal *ADC values* yang digunakan yaitu:

	Nilai ADC ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)
White matter	670-800
Deep grey matter	700-850
Cortical grey matter	800-1000
CSF	3000-3400

Tabel 1. Nilai normal ADC pada jaringan otak (El Kady, et al., 2011)

Helenius et al menilai nilai ADC normal pada 40 laki-laki dan 40 wanita yang dikategorikan menjadi 4 kategori usia (20-34 tahun; 35-49 tahun; 50-64 tahun; 65 tahun atau lebih). Didapatkan nilai ADC *grey matter* sebagai berikut:

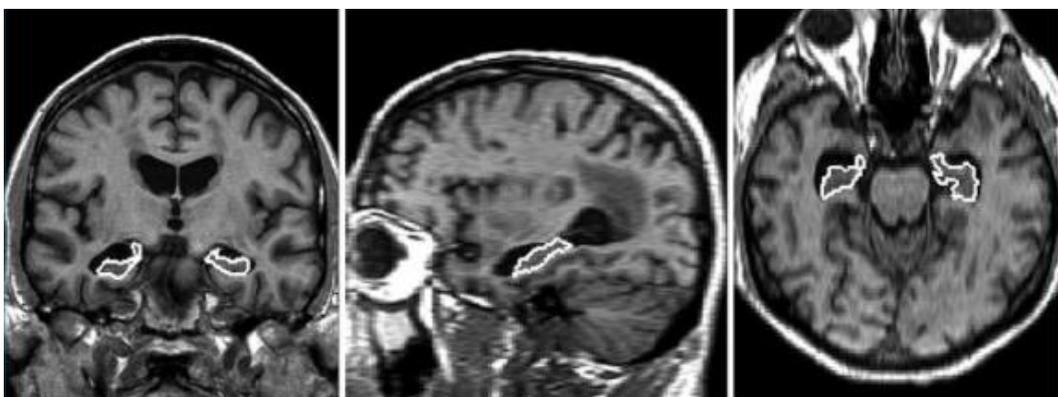
ROI	All (n = 80)	Men (n = 40)	Women (n = 40)
Gray matter			
Frontal left	0.89 \pm 0.08 (0.72-1.18)	0.89 \pm 0.08 (0.72-1.05)	0.89 \pm 0.09 (0.72-1.18)
Frontal right	0.91 \pm 0.08 (0.77-1.13)	0.90 \pm 0.08 (0.77-1.11)	0.91 \pm 0.08 (0.79-1.13)
Occipital left	0.90 \pm 0.08 (0.67-1.09)	0.91 \pm 0.07 (0.80-1.09)	0.90 \pm 0.09 (0.67-1.09)
Occipital right	0.91 \pm 0.11 (0.78-1.38)	0.90 \pm 0.09 (0.78-1.07)	0.92 \pm 0.13 (0.79-1.38)
Temporal left	0.88 \pm 0.06 (0.66-1.01)	0.88 \pm 0.05 (0.79-1.00)	0.87 \pm 0.06 (0.66-1.01)
Temporal right	0.87 \pm 0.09 (0.38-1.10)	0.88 \pm 0.08 (0.75-1.10)	0.87 \pm 0.10 (0.38-1.01)
Parietal left	0.89 \pm 0.06 (0.75-1.10)	0.90 \pm 0.06 (0.80-1.10)	0.89 \pm 0.07 (0.75-1.07)
Parietal right	0.90 \pm 0.08 (0.76-1.14)	0.91 \pm 0.07 (0.79-1.08)	0.89 \pm 0.09 (0.76-1.14)
Cerebellum left	0.84 \pm 0.12 (0.65-1.13)	0.82 \pm 0.13 (0.65-1.13)	0.85 \pm 0.12 (0.66-1.08)
Cerebellum right	0.80 \pm 0.14 (0.61-1.16)	0.78 \pm 0.13 (0.65-1.16)	0.81 \pm 0.14 (0.62-1.13)

Tabel 2. Nilai ADC normal pada *grey matter* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (Helenius, et al., 2002)

Menurut penelitian ini, nilai ADC pada hampir seluruh area di otak tidak berubah seiring dengan usia. Peningkatan nilai ADC ditemukan di kelompok usia > 65 tahun pada area ventrikel lateral dan thalamus. Peningkatan nilai ADC di ventrikel lateral mungkin disebabkan oleh komplians yang lebih rendah pada otak pasien yang lanjut usia dan pembesaran ventrikel yang terkait usia, sehingga pergerakan cairan serebrospinal menjadi meningkat. (Helenius, et al., 2002)

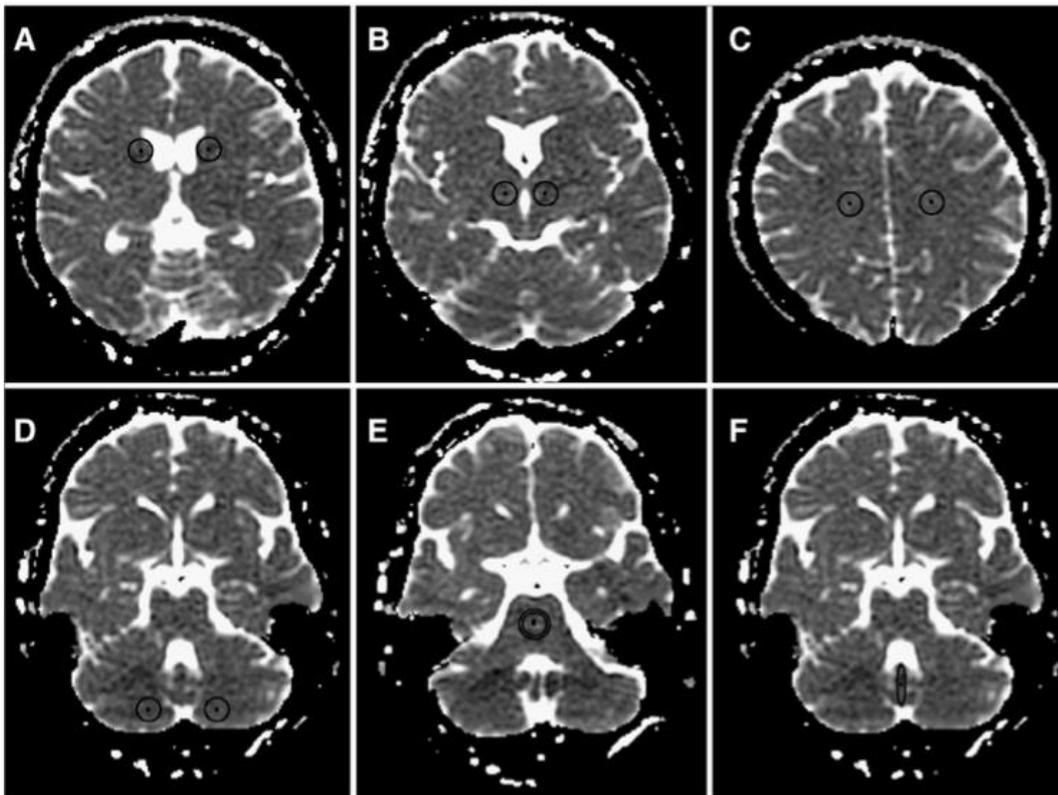
2.3.3 Teknik pengukuran ADC value

Nilai ADC dihitung secara otomatis oleh perangkat lunak dan kemudian ditampilkan sebagai peta parametrik yang mencerminkan tingkat difusi molekul air melalui jaringan yang berbeda. Kemudian, dengan menggunakan *workstation*, pengukuran ADC pada area tertentu dicatat dengan menggambar *region of interest (ROI)* pada peta ADC. (Sener, 2001; El Kady, et al., 2011) Dengan berkembangnya *software* MRI yang digunakan, maka teknik perhitungan ADC value juga berbeda-beda. Salah satu teknik yang digunakan adalah *tracing* struktur yang diinginkan dengan menggunakan *free-hand contouring* pada T1-weighted imaging terlebih dahulu yang memiliki resolusi anatomis yang baik, setelah itu dipindahkan ke gambar ADC untuk menentukan ADC voxel rata-rata yang berada dalam ROI tersebut. (Ray, et al., 2006)



Gambar 7. Teknik *Tracing* ROI pada *hippocampus* bilateral pada MR anatomis pada posisi koronal, sagital dan transversal. (Ray, et al., 2006)

Teknik lain yang dapat digunakan yaitu menempatkan beberapa ROI dengan besaran area yang sama (umumnya dapat digunakan 27 pixel / 108mm²) pada ADC map, setelah itu menghitung rata-rata ROI yang didapat. (Klimas, et al., 2013)



Gambar 8. Teknik penempatan ROI secara manual pada ADC maps pada (A) nukleus kaudatus, (B) thalamus, (C) sentrum semiovale, (D) serebellum, (E) pons, dan (F) vermis serebelum. Area ROI dibuat seragam yaitu 108 mm^2 (Klimas, et al., 2013)

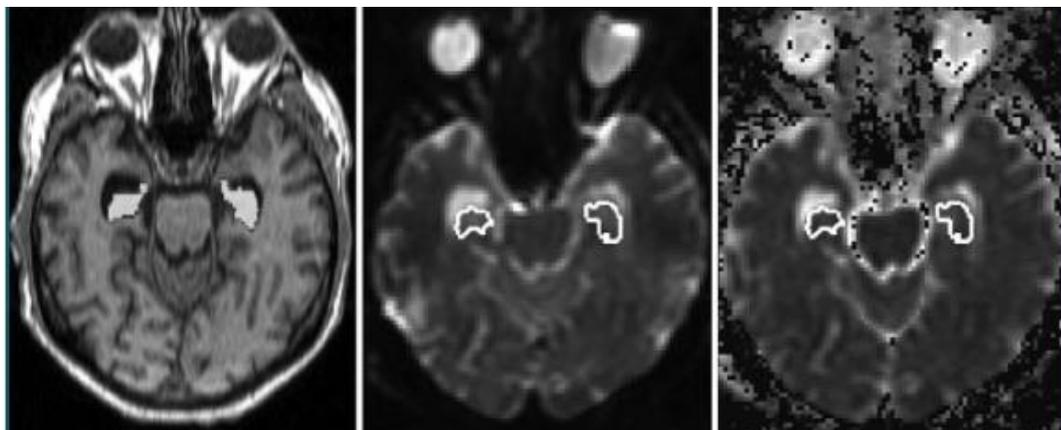
2.4.4 Penilaian ADC value pada gangguan kognitif

Umumnya penggunaan DWI dan ADC lebih umum pada tumor untuk melihat morfologik dari lesi salah satunya adalah ada tidaknya restriksi cairan dari suatu lesi. Selain dari tumor dan SOL, penggunaan DWI dan ADC juga banyak digunakan pada kasus-kasus stroke dimana terjadi perubahan dari neuron di otak dengan adanya kematian jaringan disusul dengan adanya glisis dari sel glial yang berdampak pada perubahan intra dan ekstraselular sel. (Westbrook, 2021)

Meski masih belum umum digunakan dalam penilaian *aging* dan gangguan kognitif, namun ada beberapa penelitian yang menggunakan modalitas dan sekuens DWI dan ADC dalam menilai morfologik otak. Pada

pasien dengan gangguan kognitif umumnya disertai dengan adanya penurunan volume dari otak, pelebaran sulci penurunan neuron subcortical hingga penurunan ukuran dari sel yang mengakibatkan adanya peningkatan ruang ekstraselular pada otak dan berpengaruh pada nilai ADC. (Klimas, et al., 2013)

Menurut penelitian Ray et al, terdapat nilai ADC yang lebih tinggi pada hippocampus, *grey matter* lobus temporal dan corpus callosum pada pasien dengan gangguan kognitif ringan dibandingkan dengan subjek normal. Pasien dengan gangguan kognitif memiliki nilai rata-rata ADC 1143 +/- 161 x 10⁻⁶ mm²/detik di area hippocampus, 1089 +/- 81 x 10⁻⁶ mm²/detik di area *grey matter* temporal, dan 1098 +/- 302 x 10⁻⁶ mm²/detik di area corpus callosum. (Ray, et al., 2006)



Gambar 9. Peletakan ROI pada *hippocampus* pada MR anatomis (kiri), dengan pemetaan ROI pada referens *echo-planar* (tengah) dan *ADC map* (kanan) pada pasien dengan gangguan kognitif ringan. Nilai ADC dihitung dengan menggunakan *diffusion-weighted image* ($b = 1000$ detik/mm²) relatif terhadap gambar referensi. (Ray, et al., 2006)

Difusivitas air dalam jaringan ditentukan oleh adanya barier struktural mikroskopis seperti membran sel, akson organel intraseluler, dan selubung mielin. Gangguan patologis dari barier ini akan menghasilkan

peningkatan difusivitas air. Temuan peningkatan ADC hippocampal dan *grey matter* lobus temporal sesuai dengan studi patologis yang menunjukkan keterlibatan hipokampus dan lobus temporal pada tahap awal dalam perkembangan penyakit alzheimer. Mekanisme peningkatan difusi air pada penyakit alzheimer dan gangguan kognitif belum sepenuhnya dimengerti, namun beberapa hipotesa menyatakan gangguan dari sitoskeletal intraseluler akibat pembentukan neurofibrillary *tangle*, hilangnya neuron dan ekspansi dari ruang ekstraseluler dapat menyebabkan elevasi ADC. Aktivasi glial juga dikaitkan dengan pembentukan plak neuritik, dan respons inflamasi ini dapat mengakibatkan perluasan ruang ekstraseluler, sehingga menyebabkan ADC yang lebih tinggi. (Ray, et al., 2006)