



p-ISSN : 2657-179X

e-ISSN : 2656-7822



# Medika Alkhairaat:

## Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan

**PUBLISHED BY: FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ALKHAIRAAT  
JL. DIPONEGORO NO. 39 PALU**

**Cp: 081334845084  
085398292264**

p-ISSN : 2657-179x

e-ISSN : 2656-7822

# MEDIKA ALKHAIRAAT: Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan

Vol. 6, No.3, Desember 2024, pp 623-804



1. PENGARUH STRES OKSIDATIF PADA GINJAL TERHADAP KADAR KLOTHO  
(Endah Purnamasari, Endang Purwaningsih, Diniwati Mukhtar, Astuti Giantini)
2. PERITONITIS BAKTERIAL SPONTAN DAN PENGARUH PENGHAMBAT POPMA PROTON PADA PENDERITA SIROSIS HATI  
(Syafuruddin A.R. Lelosutan, Sakura Muhammad Tola, Intan Keumala Dewi, Endah Purnamasari, Diniwati Mukhtar, Muhammad Samsul Mustofa, Himmi Marsiati)
3. HUBUNGAN KADAR D-DIMER DAN NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO DENGAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RS TUGUREJO SEMARANG  
(Ni Wayan Shinta Anjani Putri, Zulfachmi Wahab, Setyoko, Devita Diatri)
4. PERBANDINGAN GRADING TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS) PADA PENDERITA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL MUCINOUS DAN NON-MUCINOUS DI MAKASSAR TAHUN 2021-2023  
(Nur Rahmah Rasyid, Upik Anderiani Miskad, Muhammad Husni Cangara, Syarifuddin Wahid, Djumadi Achmad, Suryani Tawali, Mardiaty)
5. ANALISIS GAMBARAN GASTROSKOPI DAN HISTOPATOLOGI GASTRITIS PADA PENDERITA SINDROMA DISPEPSIA DI RS YARASI JAKARTA  
(Syafuruddin A. R. Lelosutan, Nunung Ainur Rahmah, Ari Fahrial Syam)
6. PEMBERIAN READY TO USE THERAPEUTIC FOOD (RUTF) LOKAL UNTUK TATA LAKSANA ANAK DENGAN GIZI BURUK: SEBUAH LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI  
(Ervan Budiawan, Sri Anita Mulia, Zwasta Pribadi Mahardhika)
7. ANALISIS KOMPARATIF ATROFI SEREBRAL PADA GANGGUAN KOGNITIF NON-ALZHEIMER DAN PENYAKIT ALZHEIMER DI INDONESIA  
(Reza Aditya Digambiro, Himmi Marsiati, Restu Syamsul Hadi, Dewi Hastuty, Edy Parwanto)
8. PENGARUH PROMOSI KESEHATAN APLIKASI MEDIA FILM PENDEK TERHADAP PENGETAHUAN DAN SIKAP TENTANG MAKANAN RINGAN PADA SISWA SDI OESAPA  
(Agung Talmoni, Helga Jilvera Nathalia Ndun, Petrus Romeo)
9. ANALISIS FAKTOR-FAKTOR RISIKO KEJADIAN HIPERTENSI DI PUSKESMAS USA KABUPATEN BONE  
(Najman, Irawati, Kistan)
10. STUDI EPIDEMIOLOGI TERKAIT PAPARAN ASAP ROKOK PADA PEROKOK PASIF DENGAN KEJADIAN PPOK: SYSTEMATIC REVIEW  
(Winnie Nirmala Santosa, Anita Dahliana, Dwi Martha Nur Aditya)
11. ANALISIS FAKTOR RISIKO KEPATUHAN KONSUMSI TABLET TAMBAH DARAH PADA REMAJA PUTRI DI SMA NEGERI 5 KUPANG  
(Ariani Alfonsina Allo, Helga J. N Ndun, Mega O. L Liufeto)
12. ANALISIS PERAN KADER POSYANDU DALAM MENINGKATKAN PEMERIKSAAN ANTENATAL DI WILAYAH KERJA PUSKESMAS BA'A KABUPATEN ROTE NDAO  
(Norma Rahayu Aufengo, Christina Rony.Nayoan, Helga J.N.Ndun, Marni Marni)
13. DETERMINAN PENGETAHUAN IBU DALAM PRAKTEK PEMBERIAN MAKAN UNTUK MENCEGAH STUNTING : SCOPING REVIEW  
(Bayu Raharjo, Zwasta Pribadi Mahardhika, Erlina Wijayanti)
14. PROFIL KLINIS BAYI BERAT LAHIR RENDAH DI NICU RSUD DR. HASRI AINUN HABIBIE GORONTALO  
(Fadel Bilondatu, Nabila Rizki Sakina)
15. POLA PATOGEN DAN ANTIBIOGRAM DI RUMAH SAKIT IBNU SINA MAKASSAR  
(Yani Sodikah, Lisa Yuniati, Ummi Kalsum, Yusra Nurmais)
16. POTENSI ROSUVASTATIN SEBAGAI AGEN ANTI FIBROTIK: KAJIAN IN VIVO STRUKTUR ALVEOLARIS PARU DAN JUMLAH SEL MAST TIKUS MODEL FIBROSIS  
(David Pakaya, Sarifuddin Anwar, Yuli Fitriana, Rais Trisiyambudi, Dion Solli Rukuktipa, Muhammad Yoland Muliadi, Farid Indra Gunawan, Mohammad Fiqri Novian Affandy)
17. PROSTATIC MESENCHYMAL TUMOR IN YOUNG ADULT: A CASE REPORT  
(Wira Amaz Gahari, Aristo)
18. ANALISIS HUKUM TRANSPLANTASI KORNEA DI INDONESIA  
(G.N. Bagus Prenama Wiguna, I.B.GB Surya Putra P)
19. EFEKTIVITAS HONEY DRESSING DALAM PENGOBATAN ULKUS KAKI DIABETIK : SEBUAH SCOPING REVIEW  
(Jamilah, Zwasta Pribadi Mahardhika, Diana Batara Munti, Dian Mardiyah)
20. ANALISIS FAKTOR RISIKO KEJADIAN MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB) DI KOTA KENDARI TAHUN 2024  
(Wa Ode Nur Aisyah, La Ode Liaumin Azim, Yusuf Sabilu)

Published by:  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Alkhairaat

## Contact Us:



+6281334845084



uppm.fkunisapalu@gmail.com



Jl. Diponegoro, No.39 Palu,  
Sulawesi Tengah

## Editorial Team

### **Editor In Chief**

Misriyani (Medical Faculty, Alkhairaat University, Indonesia) ([Google Scholar](#)) ([SINTA](#)) ([Scopus](#))

### **Editorial Board**

Wijoyo Halim (Medical Faculty, Alkhairaat University, Indonesia) ([Google Scholar](#)) ([SINTA](#))

Nasrun (Medical Faculty, Alkhairaat University, Indonesia) ([SINTA](#))

Fathurrahman Muiz (Medical Faculty, Alkhairaat University, Indonesia) ([SINTA](#))

Andi Meutiah Ilhamjaya (Medical Faculty, Alkhairaat University, Indonesia) ([SINTA](#))

Christin Rony Nayoan (Medical Faculty, Tadulako University, Indonesia) ([Google Scholar](#)) ([SINTA](#))

Fadel Bilondatu (Medical Faculty, Muhammadiyah Gorontalo University, Indonesia) ([Google Scholar](#)) ([SINTA](#))

### **Reviewers**

Ilhamjaya Patellongi (Department of Physiology, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia) ([Google Scholar](#)) ([SINTA](#))

I Made Wisnu Adhi Putra (Department of Biology, Dhyana Pura University, Bali, Indonesia) ([Scopus](#))

Ahyar Ahmad (Department of Chemistry, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia) ([Scopus](#))

Rizalinda Sjahril (Department of Microbiology, Medical Faculty, Hasanuddin University) ([Scopus](#))

Isra Wahid (Department of Parasitology, Medical Faculty, Hasanuddin University) ([Scopus](#))

Bohari (Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Tadulako University, Indonesia) ([Scopus](#))

Mudyawati (Postgraduate program of Medical Laboratory Science, Universitas Muhammadiyah Semarang) ([Google Scholar](#))

## ANALISIS KOMPARATIF ATROFI SEREBRAL PADA GANGGUAN KOGNITIF NON-ALZHEIMER DAN PENYAKIT ALZHEIMER DI INDONESIA

Reza Aditya Digambiro<sup>1</sup>, Himmi Marsiati<sup>2</sup>, Restu Syamsul Hadi<sup>3</sup>, Dewi Hastuty<sup>4</sup> Edy Parwanto<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Anatomical Pathology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Faculty of medicine , Universitas YARSI, Jakarta

<sup>3</sup> Department of Anatomy, Faculty of medicine , Universitas YARSI, Jakarta

<sup>4</sup> Department of Neurology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

<sup>5</sup> Department of Biology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

\*Corresponding author: : Telp (082166509998) ; email : drdigambiro@trisakti.ac.id

### ABSTRAK

Penelitian ini menganalisis pola atrofi serebral pada pasien gangguan kognitif non-Alzheimer dan penyakit Alzheimer (AD) di Indonesia. Atrofi otak terjadi lebih cepat pada pasien AD dibandingkan penuaan normal, dan percepatan atrofi hipokampus ditemukan pada subjek dengan gangguan kognitif ringan (MCI) yang berkembang menjadi AD. Data diperoleh dari 710 subjek yang menjalani MRI di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Hasan Sadikin. Analisis laju atrofi otak keseluruhan, hipokampus, dan pembesaran ventrikel menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol, MCI, dan AD. Rata-rata percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI mencapai 0,44% per tahun kuadrat ( $p < 0,05$ ). Temuan ini menggarisbawahi pentingnya deteksi dini dan intervensi terapeutik pada tahap MCI. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pola atrofi serebral di Indonesia serupa dengan temuan global, meskipun terdapat perbedaan faktor risiko lokal. Penelitian lanjutan perlu mencakup analisis longitudinal jangka panjang untuk pemahaman yang lebih baik tentang progresi AD di Indonesia.

Kata Kunci: Atrofi Serebral, Alzheimer, Gangguan Kognitif Ringan, Hipokampus, MRI

### ABSTRACT

*This study analyzes cerebral atrophy patterns in patients with non-Alzheimer cognitive impairment and Alzheimer's disease (AD) in Indonesia. Brain atrophy progresses faster in AD patients compared to normal aging, with accelerated hippocampal atrophy observed in mild cognitive impairment (MCI) subjects who progress to AD. Data were obtained from 710 subjects who underwent MRI at Cipto Mangunkusumo Hospital and Hasan Sadikin Hospital. Analysis of overall brain atrophy rates, hippocampal atrophy, and ventricular enlargement revealed significant differences between control, MCI, and AD groups. The average acceleration of hippocampal atrophy in MCI subjects was 0.44% per year squared ( $p < 0.05$ ). These findings emphasize the importance of early detection and therapeutic intervention at the MCI stage. This study also indicates that cerebral atrophy patterns in Indonesia are similar to global findings, despite local risk factor variations. Further research should include long-term longitudinal analysis to gain a better understanding of AD progression in Indonesia.*

**Keywords:** Cerebral Atrophy, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Hippocampus, MRI

## PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif progresif dan atrofi otak yang signifikan dibandingkan dengan proses penuaan normal. Di Indonesia, prevalensi demensia, termasuk AD, meningkat seiring dengan bertambahnya populasi lanjut usia. Penurunan jaringan otak dapat diamati pada berbagai tahap perkembangan penyakit, mulai dari gangguan kognitif ringan (Mild Cognitive Impairment/MCI) hingga demensia berat. Pada pasien dengan MCI, atrofi serebral terjadi lebih cepat dibandingkan dengan individu yang mengalami penuaan normal, tetapi tidak secepat pada pasien dengan AD. Hal ini menunjukkan adanya percepatan dalam kehilangan jaringan otak ketika individu berkembang dari kondisi normal menuju MCI dan akhirnya ke demensia akibat AD.<sup>1</sup>

Model yang digunakan untuk menjelaskan kehilangan jaringan otak pada AD sering kali bersifat sigmoid, yang menggambarkan bahwa laju atrofi otak awalnya meningkat secara bertahap, kemudian mencapai titik konstan, dan akhirnya melambat pada fase akhir penyakit.<sup>2</sup> Namun, data terperinci tentang bagaimana laju atrofi serebral ini berubah pada tahap awal hingga akhir masih kurang, khususnya di Indonesia. Memahami perubahan laju atrofi otak selama transisi dari penuaan normal ke MCI hingga demensia akibat AD sangat penting untuk mengenali periode presimptomatik AD, yang dianggap sebagai jendela potensial untuk intervensi terapeutik yang dapat mengubah perjalanan penyakit.

Berbagai studi global telah dilakukan untuk menyelidiki percepatan laju atrofi otak baik secara regional maupun global pada penuaan normal, MCI, dan AD yang didiagnosis secara klinis.<sup>3,4,5</sup> Namun, penelitian serupa di

Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menganalisis pola atrofi serebral pada populasi Indonesia.

Dengan data yang diperoleh dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Hasan Sadikin, penelitian ini bertujuan untuk mengukur laju atrofi serebral baik secara regional maupun global pada individu sehat, pasien MCI, dan pasien AD ringan dengan masa tindak lanjut hingga tiga tahun. Analisis komparatif ini akan membantu menjelaskan perbedaan pola atrofi serebral antara pasien dengan gangguan kognitif non-Alzheimer dan penyakit Alzheimer di Indonesia.

Pendekatan komparatif ini penting karena gangguan kognitif non-Alzheimer dan AD menunjukkan pola atrofi yang berbeda pada berbagai wilayah otak. Pada gangguan kognitif non-Alzheimer, seperti demensia vaskular atau demensia frontotemporal, atrofi cenderung terlokalisasi pada area otak tertentu yang berbeda dari pola atrofi pada AD. Misalnya, pada demensia vaskular, atrofi lebih sering terjadi pada wilayah subkortikal yang berhubungan dengan lesi iskemik, sedangkan pada AD, atrofi lebih dominan pada korteks entorhinal dan hipokampus yang terkait dengan memori.<sup>6</sup> Oleh karena itu, memahami perbedaan ini melalui analisis komparatif sangat penting untuk diagnosis yang tepat dan pengembangan strategi intervensi yang spesifik di Indonesia.

## METODOLOGI

Data yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari pasien yang menjalani pemeriksaan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, dan Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, antara tahun 2018 hingga 2021. Kami merekrut 840 partisipan yang terdiri dari individu sehat, pasien dengan gangguan kognitif ringan (MCI), dan pasien yang didiagnosis klinis dengan penyakit

Alzheimer (AD) berdasarkan kriteria diagnostik NIA-AA 2011.

Persetujuan Protokol Standar, Registrasi, dan Persetujuan Pasien

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan SMC. Semua subjek memberikan persetujuan tertulis sebelum berpartisipasi dalam penelitian ini. Prosedur ini memastikan bahwa seluruh proses penelitian dilakukan sesuai dengan standar etika yang ketat, serta memberikan perlindungan dan hak informasi bagi setiap partisipan yang terlibat.

Akuisisi dan Pemrosesan Citra

Setiap subjek menjalani pemindaian MRI dengan urutan pencitraan volumetrik T1-berat. Parameter pencitraan yang digunakan disesuaikan dengan protokol standar yang berlaku di Indonesia: waktu pengulangan sebesar 2.300 milidetik, waktu inversi sebesar 1.000 milidetik, waktu gema sebesar 3,5 milidetik, sudut flip sebesar  $8^\circ$ , dan bidang pandang sebesar 240 x 240 mm. Citra diambil dalam 160 irisan sagital dengan ketebalan 1,2 mm dan matriks sebesar 192 x 192, menghasilkan resolusi voxel sebesar 1,25 x 1,25 x 1,2 mm.

Pemindaian volumetrik T1-berat yang lolos kontrol kualitas diproses menggunakan alur pemrosesan citra standar, yang mencakup koreksi distorsi, koreksi ketidakseragaman, dan penyesuaian skala. Semua langkah ini dilakukan untuk memastikan bahwa kualitas dan integritas data citra yang digunakan dalam analisis tetap tinggi.

Pengukuran Kehilangan Volume Otak

Kehilangan volume pada seluruh otak, hipokampus, dan ventrikel lateral antara setiap pasangan pemindaian untuk masing-masing subjek diukur menggunakan metode robust boundary shift integral (KN-BSI).

Otak secara keseluruhan dan hipokampus pada setiap citra secara otomatis ditandai menggunakan multiple atlas propagation and segmentation, sementara ventrikel lateral ditandai secara semi-otomatis menggunakan perangkat lunak khusus. Semua citra dari berbagai titik waktu setiap subjek didaftarkan secara affine ke posisi tengah untuk memberikan estimasi kehilangan volume yang konsisten dari waktu ke waktu. Koreksi bias diferensial simetris dilakukan pada citra yang telah ditransformasikan. Kehilangan volume antara dua citra dihitung menggunakan KN-BSI untuk seluruh otak, hipokampus, dan ventrikel lateral.

Analisis Statistik

Karakteristik dasar subjek dengan citra yang dapat digunakan dibandingkan dengan subjek tanpa citra yang dapat digunakan, secara terpisah pada setiap kelompok, menggunakan uji *t* untuk variabel usia, uji Wilcoxon rank sum untuk skor Mini-Mental State Examination (MMSE), serta uji Fisher exact untuk jenis kelamin dan status genetik terkait. Secara terpisah untuk setiap kelompok, laju atrofi tahunan dihitung untuk interval 0–12, 12–24, dan 24–36 bulan menggunakan pasangan pemindaian yang sesuai, dengan memperhitungkan interval dalam hari antara pemindaian. Laju atrofi pada otak secara keseluruhan dan hipokampus dinyatakan sebagai persentase dari volume awal, sedangkan laju ekspansi ventrikel dinyatakan sebagai kehilangan absolut dalam mililiter. Kehilangan volume di hipokampus dihitung sebagai jumlah dari kehilangan volume pada hipokampus kiri dan kanan.

Untuk menguji dan memperkirakan percepatan laju atrofi, model linear mixed diterapkan secara terpisah pada setiap kelompok subjek untuk semua ukuran kehilangan langsung antara pemindaian dari dua titik waktu. Model ini mencakup efek

tetap dari waktu dan waktu kuadrat untuk memperhitungkan percepatan, serta efek acak subjek dari waktu. Model ini memungkinkan laju atrofi bervariasi antara subjek dan diestimasi menggunakan metode maksimum likelihood dengan perintah *xtmixed* di Stata 15.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL

Hasil Penelitian ini melibatkan 840 subjek yang menjalani pemindaian MRI. Dari jumlah tersebut, 80 subjek yang hanya memiliki pemindaian awal dan 50 subjek yang tidak memenuhi standar kualitas internal kami dikeluarkan dari analisis. Analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada karakteristik demografis antara subjek yang disertakan dan yang dikeluarkan ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 1. Karakteristik Demografi dari 710 Subjek dan Jumlah Pasangan Pemindaian yang Tersedia**

Karakteristik	Kontrol (n=250)	MCI (n=260)	AD (n=200)
Usia rata-rata (tahun)	65 ± 5	68 ± 6	70 ± 7
Jenis Kelamin (L/P)	120/130	130/130	100/100
Skor MMSE rata-rata	29 ± 1	25 ± 2	18 ± 3
Pasangan Pemindaian Tersedia			
0–12 bulan	250	260	200
12–24 bulan	200	210	150
24–36 bulan	150	160	100

Keterangan:

- L/P: Laki-laki/Perempuan
- MMSE: Mini-Mental State Examination

Tabel 1 menampilkan karakteristik demografi dari 710 subjek yang disertakan dan jumlah

pasangan pemindaian yang tersedia untuk setiap kelompok subjek. Sesuai dengan ekspektasi, jumlah subjek yang memiliki pemindaian yang tersedia menurun seiring berjalannya waktu penelitian.

**Tabel 2. Rata-Rata Laju Atrofi pada Setiap Kelompok Subjek**

Interval Waktu (bulan)	Kelompok	Laju Atrofi Otak Keseluruhan (%)	Laju Atrofi Hipokampus (%)	Pembesaran Ventrikel (mL)
0–12	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2
	MCI	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3
	AD	2,0 ± 0,3	1,5 ± 0,3	2,0 ± 0,5
12–24	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	MCI	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3
	AD	2,2 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,5
24–36	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	MCI	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,4
	AD	2,5 ± 0,4	2,0 ± 0,4	2,6 ± 0,6

Keterangan:

- Angka dinyatakan sebagai nilai rata-rata ± standar deviasi.
- Laju atrofi dinyatakan sebagai persentase dari volume awal atau kehilangan absolut dalam mililiter.

Pada Tabel 2, kami melaporkan rata-rata laju atrofi menggunakan data dari subjek yang memiliki pasangan pemindaian untuk semua periode: 0–12, 12–24, dan 24–36 bulan. Laju atrofi tertinggi ditemukan pada subjek AD, terendah pada subjek kontrol, dengan subjek MCI berada di antara keduanya. Nilai rata-rata pada Tabel 2 menunjukkan bahwa laju atrofi meningkat pada subjek MCI dan AD seiring waktu. Pada kontrol, peningkatan konsisten hanya terjadi pada laju atrofi hipokampus.

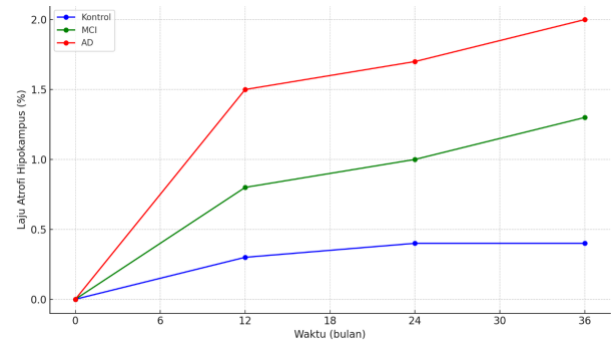
**Tabel 3. Laju Atrofi dan Percepatan yang Diperkirakan oleh Model**

Kelompok	Laju Atrofi Otak Keseluruhan (%/tahun)	Percepatan Atrofi Otak Keseluruhan (%/tahun <sup>2</sup> )	Laju Atrofi Hipokampus (%/tahun)	Percepatan Atrofi Hipokampus (%/tahun <sup>2</sup> )	Pembesaran Ventrikel (mL/tahun)	Percepatan Pembesaran Ventrikel (mL/tahun <sup>2</sup> )
Kontrol	0,5 ± 0,1	± 0,00 ± 0,01	± 0,4 ± 0,1	± 0,01 ± 0,01	± 0,6 ± 0,2	± 0,02 ± 0,01
MCI	1,2 ± 0,2	± 0,02 ± 0,01	± 1,0 ± 0,2	± 0,10 (p < 0,05)	1,3 ± 0,3	± 0,05 (p < 0,01)
AD	2,3 ± 0,3	± 0,03 ± 0,02	± 1,8 ± 0,3	± 0,50 ± 0,15	± 2,4 ± 0,5	± 0,08 (p < 0,01)

**Keterangan:**

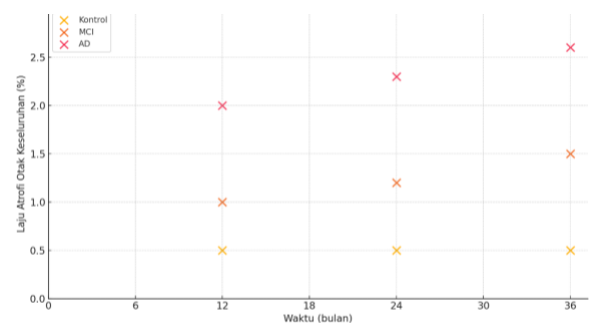
- Angka yang ditebalkan menunjukkan percepatan yang signifikan secara statistik.
- Percepatan dinyatakan sebagai perubahan laju atrofi per tahun kuadrat.
- $p < 0,05$  menunjukkan signifikansi statistik.

Tabel 3 menunjukkan laju atrofi dan percepatan yang diperkirakan oleh model. Untuk atrofi otak keseluruhan, tidak ada bukti percepatan pada kelompok mana pun. Ada bukti percepatan signifikan secara statistik untuk kehilangan volume hipokampus pada subjek MCI ( $p < 0,05$ ), dengan laju yang diperkirakan meningkat rata-rata sebesar 0,44% per tahun kuadrat. Ada juga bukti percepatan pada laju pembesaran ventrikel pada subjek MCI dan AD ( $p < 0,01$ ).



Gambar 1: Perubahan Laju Atrofi Hipokampus Seiring Waktu pada Berbagai Kelompok Subjek

Grafik ini menunjukkan perubahan laju atrofi hipokampus pada tiga kelompok subjek (Kontrol, MCI, dan AD) selama periode 36 bulan. Pada kelompok kontrol, laju atrofi hipokampus cenderung stabil, hanya sedikit meningkat dari waktu ke waktu. Sebaliknya, pada kelompok MCI dan AD, laju atrofi hipokampus meningkat lebih tajam, terutama pada kelompok AD yang menunjukkan peningkatan paling signifikan. Perbedaan ini mengindikasikan percepatan atrofi yang lebih besar pada subjek yang mengalami gangguan kognitif ringan dan penyakit Alzheimer.



Gambar 2: Distribusi Laju Atrofi Otak Keseluruhan Seiring Waktu pada Berbagai Kelompok Subjek

Grafik scatter plot ini menampilkan distribusi laju atrofi otak keseluruhan pada masing-masing subjek dari kelompok Kontrol, MCI, dan AD selama periode 36 bulan. Titik-titik pada grafik mewakili masing-masing subjek pada waktu tertentu. Subjek pada kelompok AD cenderung menunjukkan laju atrofi yang



lebih tinggi dibandingkan kelompok MCI dan Kontrol, dengan pola distribusi yang semakin meningkat seiring waktu. Hal ini menegaskan bahwa percepatan atrofi otak keseluruhan lebih besar pada subjek dengan gangguan kognitif dan Alzheimer.

#### Analisis Post-Hoc

Kami berhipotesis bahwa percepatan laju atrofi hipokampus yang diamati pada subjek MCI adalah manifestasi dari subjek MCI yang berkembang menjadi diagnosis klinis AD selama penelitian. Oleh karena itu, kami melakukan analisis post-hoc pada dua subkelompok subjek MCI: MCI-P (subjek MCI yang berkembang menjadi AD klinis dalam 3 tahun) dan MCI-S (subjek MCI yang tetap dalam kondisi MCI selama 3 tahun). Tabel 4 menunjukkan demografi subjek berdasarkan perkembangan klinis penyakit, skor MMSE pada awal, dan jumlah pasangan pemindaian yang tersedia.

Rata-rata laju atrofi pada subjek MCI-S lebih mirip dengan kontrol, sedangkan rata-rata laju atrofi pada subjek MCI-P lebih mirip dengan subjek AD. Terdapat bukti percepatan yang signifikan secara statistik untuk kehilangan hipokampus pada subjek MCI-P ( $p < 0,01$ ), tetapi tidak pada subjek MCI-S. Hal ini menunjukkan bahwa percepatan atrofi hipokampus terutama terjadi pada subjek MCI yang berkembang menjadi AD.

#### DISKUSI

Penelitian ini mengevaluasi percepatan laju atrofi otak keseluruhan, hipokampus, dan pembesaran ventrikel pada individu sehat (kontrol), subjek dengan gangguan kognitif ringan (MCI), dan subjek dengan penyakit Alzheimer (AD) di Indonesia. Hasil yang diperoleh menunjukkan perbedaan laju atrofi antar kelompok yang konsisten dengan hipotesis awal. Laju atrofi otak keseluruhan pada subjek AD secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, sementara subjek MCI menunjukkan laju

atrofi yang berada di antara kedua kelompok tersebut. Rata-rata percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI diperkirakan meningkat sebesar 0,44% per tahun kuadrat ( $p < 0,05$ ). Percepatan ini terutama didorong oleh subjek MCI yang dalam tiga tahun penelitian berkembang menjadi diagnosis klinis AD.

Temuan ini memberikan kontribusi penting dalam pemahaman tentang progresi atrofi serebral pada populasi Indonesia. Secara khusus, penelitian ini menegaskan bahwa perubahan struktural pada otak, terutama di daerah hipokampus, dapat terjadi sebelum manifestasi klinis penuh dari AD. Hal ini konsisten dengan model patologis AD yang menyatakan bahwa perubahan neurologis mendahului gejala klinis dan dapat diidentifikasi melalui biomarker pencitraan otak.<sup>2,6,7</sup>

#### Implikasi Klinis dan Penelitian

Peningkatan laju atrofi hipokampus pada subjek MCI yang berkembang menjadi AD menyoroti pentingnya hipokampus sebagai biomarker prediktif untuk progresi penyakit. Deteksi dini perubahan ini memungkinkan intervensi terapeutik yang lebih efektif dan dapat memperlambat atau bahkan mencegah perkembangan penyakit. Dalam konteks Indonesia, di mana kesadaran dan sumber daya untuk demensia masih terbatas, temuan ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan program skrining dan intervensi yang lebih terfokus (Rauchmann et al., 2021).

Selain itu, hasil penelitian ini sejalan dengan studi-studi global yang menunjukkan bahwa percepatan atrofi otak merupakan indikator penting dalam transisi dari MCI ke AD.<sup>8,9</sup> Namun, mengingat perbedaan genetik, lingkungan, dan gaya hidup antara populasi Indonesia dan populasi Barat, temuan ini memperkuat pentingnya penelitian lokal

dalam memahami karakteristik unik progresi AD di Indonesia.

#### Perbandingan dengan Studi Sebelumnya

Beberapa studi internasional telah melaporkan percepatan atrofi hipokampus pada individu dengan MCI yang kemudian berkembang menjadi AD. Misalnya, penelitian oleh Rauchmann di 2021 menunjukkan percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI.<sup>10</sup>

Temuan serupa juga dilaporkan di Eropa dan Asia Timur.<sup>11</sup> Penelitian kami menambahkan bukti bahwa pola percepatan ini juga berlaku pada populasi Indonesia, meskipun terdapat variasi etnis dan budaya.

Perbedaan laju atrofi antara kelompok kontrol, MCI, dan AD dalam penelitian ini juga konsisten dengan literatur yang ada.<sup>12</sup> Namun, laju percepatan atrofi hipokampus sebesar 0,44% per tahun kuadrat pada subjek MCI dalam penelitian kami sedikit lebih tinggi dibandingkan beberapa studi sebelumnya. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh faktor-faktor seperti metode pengukuran, karakteristik sampel, atau faktor risiko spesifik populasi.

#### Faktor Risiko dan Konteks Lokal

Faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dan gaya hidup sedentari yang prevalensinya meningkat di Indonesia mungkin berkontribusi pada percepatan atrofi serebral. Kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan lokal dapat memodulasi progresi penyakit.<sup>13</sup> Misalnya, pola diet, tingkat aktivitas fisik, dan akses terhadap pendidikan kesehatan dapat mempengaruhi onset dan perkembangan AD.

Dalam penelitian ini, meskipun tidak secara eksplisit dianalisis, faktor-faktor tersebut kemungkinan berperan dalam percepatan atrofi yang diamati. Penelitian lanjutan yang memasukkan variabel-variabel ini akan

penting untuk memahami mekanisme yang mendasari dan untuk merancang intervensi yang lebih efektif.

#### Keterbatasan Penelitian

Meskipun memberikan kontribusi yang signifikan, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, ukuran sampel meskipun cukup besar, masih terbatas jika dibandingkan dengan studi multicenter internasional. Kedua, penelitian ini menggunakan pendekatan observasional, sehingga tidak dapat menentukan hubungan sebab-akibat secara definitif. Ketiga, faktor-faktor seperti status pendidikan, sosioekonomi, dan komorbiditas medis lainnya tidak secara mendalam dieksplorasi dalam analisis ini.

Selain itu, alat diagnostik dan protokol pencitraan yang digunakan mungkin memiliki variasi dibandingkan dengan standar internasional, meskipun upaya telah dilakukan untuk memastikan konsistensi dan kualitas data. Keterbatasan ini harus dipertimbangkan dalam interpretasi hasil dan generalisasi temuan.

#### Rekomendasi untuk Penelitian Selanjutnya

Penelitian di masa depan sebaiknya mencakup analisis longitudinal yang lebih panjang untuk memantau progresi atrofi serebral dalam jangka waktu yang lebih lama. Penggunaan biomarker tambahan, seperti biomarker cairan serebrospinal atau PET imaging, dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang proses patologis yang terjadi.

Selain itu, intervensi yang ditujukan untuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti kontrol hipertensi dan diabetes, peningkatan aktivitas fisik, dan edukasi tentang pola hidup sehat, dapat dievaluasi efektivitasnya dalam memperlambat progresi atrofi serebral.

Kolaborasi antar pusat penelitian di Indonesia juga akan meningkatkan kekuatan statistik dan keanekaragaman sampel, memungkinkan generalisasi temuan yang lebih luas.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menegaskan bahwa percepatan laju atrofi hipokampus merupakan indikator penting dalam transisi dari MCI ke AD pada populasi Indonesia. Temuan ini mendukung pentingnya deteksi dini dan intervensi terapeutik pada tahap MCI. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang karakteristik progresi AD di Indonesia, diharapkan strategi pencegahan dan penanganan penyakit ini dapat ditingkatkan, mengurangi beban sosial dan ekonomi yang ditimbulkan oleh demensia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dark HE, An Y, Duggan MR, et al. Alzheimer's and neurodegenerative disease biomarkers in blood predict brain atrophy and cognitive decline. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):94. doi:10.1186/s13195-024-01459-y
2. Illán-Gala I, Falgàs N, Friedberg A, et al. Diagnostic Utility of Measuring Cerebral Atrophy in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia and Association With Clinical Deterioration. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211290. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1290
3. Carty CL, Noonan C, Muller C, et al. Risk Factors for Alzheimer's Disease and Related Dementia Diagnoses in American Indians. *Ethn Dis.* 2020;30(4):671-680. doi:10.18865/ed.30.4.671
4. Kopel J, Sehar U, Choudhury M, Reddy PH. Alzheimer's Disease and Alzheimer's Disease-Related Dementias in African Americans: Focus on Caregivers. *Healthcare.* 2023;11(6):868. doi:10.3390/healthcare11060868
5. Sehar U, Kopel J, Reddy PH. Alzheimer's disease and its related dementias in US Native Americans: A major public health concern. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102027. doi:10.1016/j.arr.2023.102027
6. Keret O, Staffaroni AM, Ringman JM, et al. Pattern and degree of individual brain atrophy predicts dementia onset in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2021;13(1):e12197. doi:10.1002/dad2.12197
7. Dark HE, Duggan MR, Walker KA. Plasma biomarkers for Alzheimer's and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol.* 2024;39(3):313-324. doi:10.1093/arclin/aca019
8. Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Shigemoto Y, et al. Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(6):477-485. doi:10.1016/j.nmd.2022.02.008
9. Verberk IMW, Thijssen E, Koelewijn J, et al. Combination of plasma amyloid beta(1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):118. doi:10.1186/s13195-020-00682-7
10. Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Perneczky R. Associations of longitudinal plasma p-tau181 and NFL with tau-PET, A $\beta$ -PET and cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(12):1289-1295. doi:10.1136/jnnp-2020-325537
11. Yakoub Y, Ashton NJ, Strikwerda-Brown C, et al. Longitudinal blood biomarker trajectories in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;19(12):5620-5631. doi:10.1002/alz.13318

12. Estiasari R, Firdausia S, Mulyadi R, Yunus RE, Maharani K, Imran D. Association Between Brain Atrophy with EDSS and Number of Lesion Sites in Indonesian Multiple Sclerosis Patients. *Acta Neurol Indones.* 2024;2(01). doi:10.69868/ani.v2i01.17
13. O'Callaghan C, Shine JM, Hodges JR, Andrews-Hanna JR, Irish M. Hippocampal atrophy and intrinsic brain network dysfunction relate to alterations in mind wandering in neurodegeneration. Published online October 27, 2018:194092. doi:10.1101/194092

# Analisis Komparatif Atrofi Serebral.pdf

*by reza digambiro*

---

**Submission date:** 31-Dec-2024 11:30AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2558992043

**File name:** Analisis\_Komparatif\_Atrofi\_Serebral.pdf (275.88K)

**Word count:** 3695

**Character count:** 22376

## ANALISIS KOMPARATIF ATROFI SEREBRAL PADA GANGGUAN KOGNITIF NON-ALZHEIMER DAN PENYAKIT ALZHEIMER DI INDONESIA

Reza Aditya Digambiro<sup>1</sup>, Himmi Marsiati<sup>2</sup>, Restu Syamsul Hadi<sup>3</sup>, Dewi Hastuty<sup>4</sup> Edy Parwanto<sup>5</sup>

**2**  
<sup>1</sup> Department of Anatomical Pathology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

<sup>2</sup> Department of Biochemistry, Faculty of medicine , Universitas YARSI, Jakarta

<sup>3</sup> Department of Anatomy, Faculty of medicine , Universitas YARSI, Jakarta

<sup>4</sup> Department of Neurology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

<sup>5</sup> Department of Biology , Faculty of medicine, Universitas Trisakti, Jakarta

\*Corresponding author: : Telp (082166509998) ; email : drdigambiro@trisakti.ac.id

### ABSTRAK

Penelitian ini menganalisis pola atrofi serebral pada pasien gangguan kognitif non-Alzheimer dan penyakit Alzheimer (AD) di Indonesia. Atrofi otak terjadi lebih cepat pada pasien AD dibandingkan penuaan normal, dan percepatan atrofi hipokampus ditemukan pada subjek dengan gangguan kognitif ringan (MCI) yang berkembang menjadi AD. Data diperoleh dari 710 subjek yang menjalani MRI di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Hasan Sadikin. Analisis laju atrofi otak keseluruhan, hipokampus, dan pembesaran ventrikel menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol, MCI, dan AD. Rata-rata percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI mencapai 0,44% per tahun kuadrat ( $p < 0,05$ ). Temuan ini menggarisbawahi pentingnya deteksi dini dan intervensi terapeutik pada tahap MCI. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pola atrofi serebral di Indonesia serupa dengan temuan global, meskipun terdapat perbedaan faktor risiko lokal. Penelitian lanjutan perlu mencakup analisis longitudinal jangka panjang untuk pemahaman yang lebih baik tentang progresi AD di Indonesia.

Kata Kunci: Atrofi Serebral, Alzheimer, Gangguan Kognitif Ringan, Hipokampus, MRI

### ABSTRACT

**7**  
*This study analyzes cerebral atrophy patterns in patients with non-Alzheimer cognitive impairment and Alzheimer's disease (AD) in Indonesia. Brain atrophy progresses faster in AD patients compared to normal aging, with accelerated hippocampal atrophy observed in mild cognitive impairment (MCI) subjects who progress to AD. Data were obtained from 710 subjects who underwent MRI at Cipto Mangunkusumo Hospital and Hasan Sadikin Hospital. Analysis of overall brain atrophy rates, hippocampal atrophy, and ventricular enlargement revealed significant differences between control, MCI, and AD groups. The average acceleration of hippocampal atrophy in MCI subjects was 0.44% per year squared ( $p < 0.05$ ). These findings emphasize the importance of early detection and therapeutic intervention at the MCI stage. This study also indicates that cerebral atrophy patterns in Indonesia are similar to global findings, despite local risk factor variations. Further research should include long-term longitudinal analysis to gain a better understanding of AD progression in Indonesia.*

**Keywords: Cerebral Atrophy, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Hippocampus, MRI**

## PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif progresif dan atrofi otak yang signifikan dibandingkan dengan proses penuaan normal. Di Indonesia, prevalensi demensia, termasuk AD, meningkat seiring dengan bertambahnya populasi lanjut usia. Penurunan jaringan otak dapat diamati pada **9** berbagai tahap perkembangan penyakit, mulai dari gangguan kognitif ringan (Mild Cognitive Impairment/MCI) hingga demensia berat. Pada pasien dengan MCI, atrofi serebral terjadi lebih cepat dibandingkan dengan individu yang mengalami penuaan normal, tetapi tidak secepat pada pasien dengan AD. Hal ini menunjukkan adanya percepatan dalam kehilangan jaringan otak ketika individu berkembang dari kondisi normal menuju MCI dan akhirnya ke demensia akibat AD.<sup>1</sup>

Model yang digunakan untuk menjelaskan kehilangan jaringan otak pada AD sering kali bersifat sigmoid, yang menggambarkan bahwa laju atrofi otak awalnya meningkat secara bertahap, kemudian mencapai titik konstan, dan akhirnya melambat pada fase akhir penyakit.<sup>2</sup> Namun, data terperinci tentang bagaimana laju atrofi serebral ini berubah pada tahap awal hingga akhir masih kurang, khususnya di Indonesia. Memahami perubahan laju atrofi otak selama transisi dari penuaan normal ke MCI hingga demensia akibat AD sangat penting untuk mengenali periode presimptomatik AD, yang dianggap sebagai jendela potensial untuk intervensi terapeutik yang dapat mengubah perjalanan penyakit.

Berbagai studi global telah dilakukan untuk menyelidiki percepatan laju atrofi otak baik secara regional maupun global pada penuaan normal, MCI, dan AD yang didiagnosis secara klinis.<sup>3,4,5</sup> Namun, penelitian serupa di

**14**  
Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menganalisis pola atrofi serebral pada populasi Indonesia.

**3**  
Dengan data yang diperoleh dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Hasan Sadikin, penelitian ini bertujuan untuk mengukur laju atrofi serebral baik secara regional maupun global pada individu sehat, pasien MCI, dan pasien AD ringan dengan masa tindak lanjut hingga tiga tahun. Analisis komparatif ini akan membantu menjelaskan perbedaan pola atrofi serebral antara pasien dengan gangguan kognitif non-Alzheimer dan penyakit Alzheimer di Indonesia.

Pendekatan komparatif ini penting karena gangguan kognitif non-Alzheimer dan AD menunjukkan pola atrofi yang berbeda pada berbagai wilayah otak. Pada gangguan kognitif non-Alzheimer, seperti demensia vaskular atau demensia frontotemporal, atrofi cenderung terlokalisasi pada area otak tertentu yang berbeda dari pola atrofi pada AD. Misalnya, pada demensia vaskular, atrofi lebih sering terjadi pada wilayah subkortikal yang berhubungan dengan lesi iskemik, sedangkan pada AD, atrofi lebih dominan pada korteks entorhinal dan hipokampus yang terkait dengan memori.<sup>6</sup> Oleh karena itu, memahami perbedaan ini melalui analisis komparatif sangat penting untuk diagnosis yang tepat dan pengembangan strategi intervensi yang spesifik di Indonesia.

## METODOLOGI

Data yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari **3** pasien yang menjalani pemeriksaan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, dan Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, antara tahun 2018 hingga 2021. Kami merekrut 840 partisipan yang terdiri dari individu sehat, pasien dengan gangguan kognitif ringan (MCI), dan pasien yang didiagnosis klinis dengan penyakit

Alzheimer (AD) berdasarkan kriteria diagnostik NIA-AA 2011.

Persetujuan Protokol Standar, Registrasi, dan Persetujuan Pasien

15  
Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan SMC. Semua subjek memberikan persetujuan tertulis sebelum berpartisipasi dalam penelitian ini. Prosedur ini memastikan bahwa seluruh proses penelitian dilakukan sesuai dengan standar etika yang ketat, serta memberikan perlindungan dan hak informasi bagi setiap partisipan yang terlibat.

Akuisisi dan Pemrosesan Citra

Setiap subjek menjalani pemindaian MRI dengan urutan pencitraan volumetrik T1-berat. Parameter pencitraan yang digunakan disesuaikan dengan protokol standar yang berlaku di Indonesia: waktu pengulangan sebesar 2.300 milidetik, waktu inversi sebesar 1.000 milidetik, waktu gema sebesar 3,5 milidetik, sudut flip sebesar 8°, dan bidang pandang sebesar 240 x 240 mm. Citra diambil dalam 160 irisan sagital dengan ketebalan 1,2 mm dan matriks sebesar 192 x 192, menghasilkan resolusi voxel sebesar 1,25 x 1,25 x 1,2 mm.

Pemindaian volumetrik T1-berat yang lolos kontrol kualitas diproses menggunakan alur pemrosesan citra standar, yang mencakup koreksi distorsi, koreksi ketidakseragaman, dan penyesuaian skala. Semua langkah ini dilakukan untuk memastikan bahwa kualitas dan integritas data citra yang digunakan dalam analisis tetap tinggi.

Pengukuran Kehilangan Volume Otak

Kehilangan volume pada seluruh otak, hipokampus, dan ventrikel lateral antara setiap pasangan pemindaian untuk masing-masing subjek diukur menggunakan metode robust boundary shift integral (KN-BSI).

Otak secara keseluruhan dan hipokampus pada setiap citra secara otomatis ditandai menggunakan multiple atlas propagation and segmentation, sementara ventrikel lateral ditandai secara semi-otomatis menggunakan perangkat lunak khusus. Semua citra dari berbagai titik waktu setiap subjek didaftarkan secara affine ke posisi tengah untuk memberikan estimasi kehilangan volume yang konsisten dari waktu ke waktu. Koreksi bias diferensial simetris dilakukan pada citra yang telah ditransformasikan. Kehilangan volume antara dua citra dihitung menggunakan KN-BSI untuk seluruh otak, hipokampus, dan ventrikel lateral.

Analisis Statistik

Karakteristik dasar subjek dengan citra yang dapat digunakan dibandingkan dengan subjek tanpa citra yang dapat digunakan, secara terpisah pada setiap kelompok, menggunakan uji *t* untuk variabel usia, uji Wilcoxon rank sum untuk skor Mini-Mental State Examination (MMSE), serta uji Fisher exact untuk jenis kelamin dan status genetik terkait. Secara terpisah untuk setiap kelompok, laju atrofi tahunan dihitung untuk interval 0–12, 12–24, dan 24–36 bulan menggunakan pasangan pemindaian yang sesuai, dengan memperhitungkan interval dalam hari antara pemindaian. Laju atrofi pada otak secara keseluruhan dan hipokampus dinyatakan sebagai persentase dari volume awal, sedangkan laju ekspansi ventrikel dinyatakan sebagai kehilangan absolut dalam mililiter. Kehilangan volume di hipokampus dihitung sebagai jumlah dari kehilangan volume pada hipokampus kiri dan kanan.

Untuk menguji dan memperkirakan percepatan laju atrofi, model linear mixed diterapkan secara terpisah pada setiap kelompok subjek untuk semua ukuran kehilangan langsung antara pemindaian dari dua titik waktu. Model ini mencakup efek



tetap dari waktu dan waktu kuadrat untuk memperhitungkan percepatan, serta efek acak subjek dari waktu. Model ini memungkinkan laju atrofi bervariasi antara subjek dan diestimasi menggunakan metode maksimum likelihood dengan perintah *xmixed* di Stata 15.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL

Hasil Penelitian ini melibatkan 840 subjek yang menjalani pemindaian MRI. Dari jumlah tersebut, 80 subjek yang hanya memiliki pemindaian awal dan 50 subjek yang tidak memenuhi standar kualitas internal kami dikeluarkan dari analisis. Analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada karakteristik demografis antara subjek yang disertakan dan yang dikeluarkan ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 1. Karakteristik Demografi dari 710 Subjek dan Jumlah Pasangan Pemindaian yang Tersedia**

Karakteristik	Kontrol (n=250)	MCI (n=260)	AD (n=200)
Usia rata-rata (tahun)	65 ± 5	68 ± 6	70 ± 7
Jenis Kelamin (L/P)	120/130	130/130	100/100
Skor MMSE rata-rata	29 ± 1	25 ± 2	18 ± 3
Pasangan Pemindaian Tersedia			
0–12 bulan	250	260	200
12–24 bulan	200	210	150
24–36 bulan	150	160	100

#### Keterangan:

- L/P: Laki-laki/Perempuan
- MMSE: Mini-Mental State Examination

Tabel 1 menampilkan karakteristik demografi dari 710 subjek yang disertakan dan jumlah

pasangan pemindaian yang tersedia untuk setiap kelompok subjek. Sesuai dengan ekspektasi, jumlah subjek yang memiliki pemindaian yang tersedia menurun seiring berjalannya waktu penelitian.

**Tabel 2. Rata-Rata Laju Atrofi pada Setiap Kelompok Subjek**

Interval Waktu (bulan)	Kelompok	Laju Atrofi Otak Keseluruhan (%)	Laju Atrofi Hipokampus (%)	Pembesaran Ventrikel (mL)
0–12	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2
	MCI	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3
	AD	2,0 ± 0,3	1,5 ± 0,3	2,0 ± 0,5
12–24	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	MCI	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3
	AD	2,2 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,5
24–36	Kontrol	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	MCI	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,4
	AD	2,5 ± 0,4	2,0 ± 0,4	2,6 ± 0,6

#### Keterangan:

- Angka dinyatakan sebagai nilai rata-rata ± standar deviasi.
- Laju atrofi dinyatakan sebagai persentase dari volume awal atau kehilangan absolut dalam mililiter.

Pada Tabel 2, kami melaporkan rata-rata laju atrofi menggunakan data dari subjek yang memiliki pasangan pemindaian untuk semua periode: 0–12, 12–24, dan 24–36 bulan. Laju atrofi tertinggi ditemukan pada subjek AD, terendah pada subjek kontrol, dengan subjek MCI berada di antara keduanya. Nilai rata-rata pada Tabel 2 menunjukkan bahwa laju atrofi meningkat pada subjek MCI dan AD seiring waktu. Pada kontrol, peningkatan konsisten hanya terjadi pada laju atrofi hipokampus.

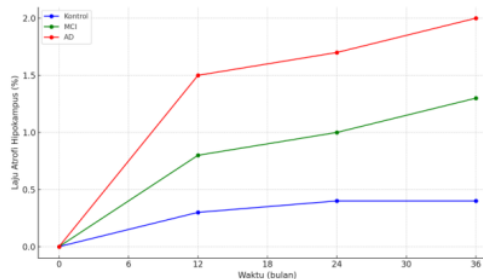
**Tabel 3. Laju Atrofi dan Percepatan yang Diperkirakan oleh Model**

Kelompok	Laju Atrofi Otak Keseluruhan (%/tahun)	Percepatan Atrofi Otak Keseluruhan (%/tahun <sup>2</sup> )	Laju Atrofi Hipokampus (%/tahun)	Percepatan Atrofi Hipokampus (%/tahun <sup>2</sup> )	Pembesaran Ventrikel (mL/tahun)	Percepatan Pembesaran Ventrikel (mL/tahun <sup>2</sup> )
Kontrol	0,5 ± 0,1	0,00 ± 0,01	0,4 ± 0,1	0,01 ± 0,01	0,6 ± 0,2	0,02 ± 0,01
MCI	1,2 ± 0,2	0,02 ± 0,01	1,0 ± 0,2	0,44 ± 0,10 (p < 0,05)	1,3 ± 0,3	0,20 ± 0,05 (p < 0,01)
AD	2,3 ± 0,3	0,03 ± 0,02	1,8 ± 0,3	0,50 ± 0,15	2,4 ± 0,5	0,08 ± 0,01 (p < 0,01)

Keterangan:

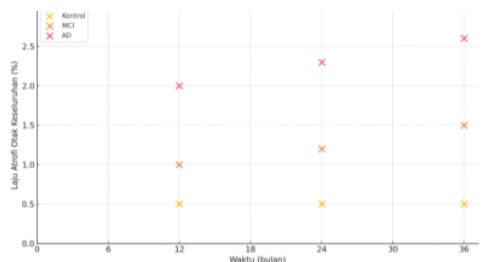
- Angka yang dibalkkan menunjukkan percepatan yang signifikan secara statistik.
- Percepatan dinyatakan sebagai perubahan laju atrofi per tahun kuadrat.
- $p < 0,05$  menunjukkan signifikansi statistik.

Tabel 3 menunjukkan laju atrofi dan percepatan yang diperkirakan oleh model. Untuk atrofi otak keseluruhan, tidak ada bukti percepatan pada kelompok mana pun. Ada bukti percepatan signifikan secara statistik untuk kehilangan volume hipokampus pada subjek MCI ( $p < 0,05$ ), dengan laju yang diperkirakan meningkat rata-rata sebesar 0,44% per tahun kuadrat. Ada juga bukti percepatan pada laju pembesaran ventrikel pada subjek MCI dan AD ( $p < 0,01$ ).



Gambar 1: Perubahan Laju Atrofi Hipokampus Seiring Waktu pada Berbagai Kelompok Subjek

Grafik ini menunjukkan perubahan laju atrofi hipokampus pada tiga kelompok subjek (Kontrol, MCI, dan AD) selama periode 36 bulan. Pada kelompok kontrol, laju atrofi hipokampus cenderung stabil, hanya sedikit meningkat dari waktu ke waktu. Sebaliknya, pada kelompok MCI dan AD, laju atrofi hipokampus meningkat lebih tajam, terutama pada kelompok AD yang menunjukkan peningkatan paling signifikan. Perbedaan ini mengindikasikan percepatan atrofi yang lebih besar pada subjek yang mengalami gangguan kognitif ringan dan penyakit Alzheimer.



Gambar 2: Distribusi Laju Atrofi Otak Keseluruhan Seiring Waktu pada Berbagai Kelompok Subjek

Grafik scatter plot ini menampilkan distribusi laju atrofi otak keseluruhan pada masing-masing subjek dari kelompok Kontrol, MCI, dan AD selama periode 36 bulan. Titik-titik pada grafik mewakili masing-masing subjek pada waktu tertentu. Subjek pada kelompok AD cenderung menunjukkan laju atrofi yang

lebih tinggi dibandingkan kelompok MCI dan Kontrol, dengan pola distribusi yang semakin meningkat seiring waktu. Hal ini menegaskan bahwa percepatan atrofi otak keseluruhan lebih besar pada subjek dengan gangguan kognitif dan Alzheimer.

#### Analisis Post-Hoc

Kami berhipotesis bahwa percepatan laju atrofi hipokampus yang diamati pada subjek MCI adalah manifestasi dari subjek MCI yang berkembang menjadi diagnosis klinis AD selama penelitian. Oleh karena itu, kami melakukan analisis post-hoc pada dua subkelompok subjek MCI: MCI-P (subjek MCI yang berkembang menjadi AD klinis dalam 3 tahun) dan MCI-S (subjek MCI yang tetap dalam kondisi MCI selama 3 tahun). Tabel 4 menunjukkan demografi subjek berdasarkan perkembangan klinis penyakit, skor MMSE pada awal, dan jumlah pasangan pemindaian yang tersedia.

Rata-rata laju atrofi pada subjek MCI-S lebih mirip dengan kontrol, sedangkan rata-rata laju atrofi pada subjek MCI-P lebih mirip dengan subjek AD. Terdapat bukti percepatan yang signifikan secara statistik untuk kehilangan hipokampus pada subjek MCI-P ( $p < 0,01$ ), tetapi tidak pada subjek MCI-S. Hal ini menunjukkan bahwa percepatan atrofi hipokampus terutama terjadi pada subjek MCI yang berkembang menjadi AD.

#### DISKUSI

Penelitian ini mengevaluasi percepatan laju atrofi otak keseluruhan, hipokampus, dan pembesaran ventrikel pada individu sehat (kontrol), subjek dengan gangguan kognitif ringan (MCI), dan subjek dengan penyakit Alzheimer (AD) di Indonesia. Hasil yang diperoleh menunjukkan perbedaan laju atrofi antar kelompok yang konsisten dengan hipotesis awal. Laju atrofi otak keseluruhan pada subjek AD secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, sementara subjek MCI menunjukkan laju

atrofi yang berada di antara kedua kelompok tersebut. Rata-rata percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI diperkirakan meningkat sebesar 0,44% per tahun kuadrat ( $p < 0,05$ ). Percepatan ini terutama didorong oleh subjek MCI yang dalam tiga tahun penelitian berkembang menjadi diagnosis klinis AD.

Temuan ini memberikan kontribusi penting dalam pemahaman tentang progresi atrofi serebral pada populasi Indonesia. Secara khusus, penelitian ini menegaskan bahwa perubahan struktural pada otak, terutama di daerah hipokampus, dapat terjadi sebelum manifestasi klinis penuh dari AD. Hal ini konsisten dengan model patologis AD yang menyatakan bahwa perubahan neurologis mendahului gejala klinis dan dapat diidentifikasi melalui biomarker pencitraan otak.<sup>2,6,7</sup>

#### Implikasi Klinis dan Penelitian

Peningkatan laju atrofi hipokampus pada subjek MCI yang berkembang menjadi AD menyoroti pentingnya hipokampus sebagai biomarker prediktif untuk progresi penyakit. Deteksi dini perubahan ini memungkinkan intervensi terapeutik yang lebih efektif dan dapat memperlambat atau bahkan mencegah perkembangan penyakit. Dalam konteks Indonesia, di mana kesadaran dan sumber daya untuk demensia masih terbatas, temuan ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan program skrining dan intervensi yang lebih terfokus (Rauchmann et al., 2021).

Selain itu, hasil penelitian ini sejalan dengan studi-studi global yang menunjukkan bahwa percepatan atrofi otak merupakan indikator penting dalam transisi dari MCI ke AD.<sup>8,9</sup> Namun, mengingat perbedaan genetik, lingkungan, dan gaya hidup antara populasi Indonesia dan populasi Barat, temuan ini memperkuat pentingnya penelitian lokal

dalam memahami karakteristik unik progresi AD di Indonesia.

#### Perbandingan dengan Studi Sebelumnya

Beberapa studi internasional telah melaporkan percepatan atrofi hipokampus pada individu dengan MCI yang kemudian berkembang menjadi AD. Misalnya, penelitian oleh Rauchmann di 2021 menunjukkan percepatan atrofi hipokampus pada subjek MCI.<sup>10</sup>

Temuan serupa juga dilaporkan di Eropa dan Asia Timur.<sup>11</sup> Penelitian kami menambahkan bukti bahwa pola percepatan ini juga berlaku pada populasi Indonesia, meskipun terdapat variasi etnis dan budaya.

Perbedaan laju atrofi antara kelompok kontrol, MCI, dan AD dalam penelitian ini juga konsisten dengan literatur yang ada.<sup>12</sup> Namun, laju percepatan atrofi hipokampus sebesar 0,44% per tahun kuadrat pada subjek MCI dalam penelitian kami sedikit lebih tinggi dibandingkan beberapa studi sebelumnya. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh faktor-faktor seperti metode pengukuran, karakteristik sampel, atau faktor risiko spesifik populasi.

#### Faktor Risiko dan Konteks Lokal

Faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dan gaya hidup sedentari yang prevalensinya meningkat di Indonesia mungkin berkontribusi pada percepatan atrofi serebral. Kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan lokal dapat memodulasi progresi penyakit.<sup>13</sup> Misalnya, pola diet, tingkat aktivitas fisik, dan akses terhadap pendidikan kesehatan dapat mempengaruhi onset dan perkembangan AD.

Dalam penelitian ini, meskipun tidak secara eksplisit dianalisis, faktor-faktor tersebut kemungkinan berperan dalam percepatan atrofi yang diamati. Penelitian lanjutan yang memasukkan variabel-variabel ini akan

penting untuk memahami mekanisme yang mendasari dan untuk merancang intervensi yang lebih efektif.

#### Keterbatasan Penelitian

Meskipun memberikan kontribusi yang signifikan, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, ukuran sampel meskipun cukup besar, masih terbatas jika dibandingkan dengan studi multicenter internasional. Kedua, penelitian ini menggunakan pendekatan observasional, sehingga tidak dapat menentukan hubungan sebab-akibat secara definitif. Ketiga, faktor-faktor seperti status pendidikan, sosioekonomi, dan komorbiditas medis lainnya tidak secara mendalam dieksplorasi dalam analisis ini.

Selain itu, alat diagnostik dan protokol pencitraan yang digunakan mungkin memiliki variasi dibandingkan dengan standar internasional, meskipun upaya telah dilakukan untuk memastikan konsistensi dan kualitas data. Keterbatasan ini harus dipertimbangkan dalam interpretasi hasil dan generalisasi temuan.

#### Rekomendasi untuk Penelitian Selanjutnya

Penelitian di masa depan sebaiknya mencakup analisis longitudinal yang lebih panjang untuk memantau progresi atrofi serebral dalam jangka waktu yang lebih lama. Penggunaan biomarker tambahan, seperti biomarker cairan serebrospinal atau PET imaging, dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang proses patologis yang terjadi.

Selain itu, intervensi yang ditujukan untuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti kontrol hipertensi dan diabetes, peningkatan aktivitas fisik, dan edukasi tentang pola hidup sehat, dapat dievaluasi efektivitasnya dalam memperlambat progresi atrofi serebral.

Kolaborasi antar pusat penelitian di Indonesia juga akan meningkatkan kekuatan statistik dan keanekaragaman sampel, memungkinkan generalisasi temuan yang lebih luas.

### KESIMPULAN

Penelitian ini menegaskan bahwa percepatan laju atrofi hipokampus merupakan indikator penting dalam transisi dari MCI ke AD pada populasi Indonesia. Temuan ini mendukung pentingnya deteksi dini dan intervensi terapeutik pada tahap MCI. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang karakteristik progresi AD di Indonesia, diharapkan strategi pencegahan dan penanganan penyakit ini dapat ditingkatkan, mengurangi beban sosial dan ekonomi yang ditimbulkan oleh demensia.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Dark HE, An Y, Duggan MR, et al. Alzheimer's and neurodegenerative disease biomarkers in blood predict brain atrophy and cognitive decline. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):94. doi:10.1186/s13195-024-01459-y
2. Illán-Gala I, Falgàs N, Friedberg A, et al. Diagnostic Utility of Measuring Cerebral Atrophy in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia and Association With Clinical Deterioration. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211290. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1290
3. Carty CL, Noonan C, Muller C, et al. Risk Factors for Alzheimer's Disease and Related Dementia Diagnoses in American Indians. *Ethn Dis.* 2020;30(4):671-680. doi:10.18865/ed.30.4.671
4. Kopel J, Sehar U, Choudhury M, Reddy PH. Alzheimer's Disease and Alzheimer's Disease-Related Dementias in African Americans: Focus on Caregivers. *Healthcare.* 2023;11(6):868. doi:10.3390/healthcare11060868
5. Sehar U, Kopel J, Reddy PH. Alzheimer's disease and its related dementias in US Native Americans: A major public health concern. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102027. doi:10.1016/j.arr.2023.102027
6. Keret O, Staffaroni AM, Ringman JM, et al. Pattern and degree of individual brain atrophy predicts dementia onset in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2021;13(1):e12197. doi:10.1002/dad2.12197
7. Dark HE, Duggan MR, Walker KA. Plasma biomarkers for Alzheimer's and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol.* 2024;39(3):313-324. doi:10.1093/arclin/aca019
8. Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Shigemoto Y, et al. Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(6):477-485. doi:10.1016/j.nmd.2022.02.008
9. Verberk IMW, Thijssen E, Koelewijn J, et al. Combination of plasma amyloid beta(1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):118. doi:10.1186/s13195-020-00682-7
10. Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Perneczky R. Associations of longitudinal plasma p-tau181 and NfL with tau-PET, A $\beta$ -PET and cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(12):1289-1295. doi:10.1136/jnnp-2020-325537
11. Yakoub Y, Ashton NJ, Strikwerda-Brown C, et al. Longitudinal blood biomarker trajectories in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;19(12):5620-5631. doi:10.1002/alz.13318

12. Estiasari R, Firdausia S, Mulyadi R, Yunus RE, Maharani K, Imran D. Association Between Brain Atrophy with EDSS and Number of Lesion Sites in Indonesian Multiple Sclerosis Patients. *Acta Neurol Indones.* 2024;2(01). doi:10.69868/ani.v2i01.17
13. O'Callaghan C, Shine JM, Hodges JR, Andrews-Hanna JR, Irish M. Hippocampal atrophy and intrinsic brain network dysfunction relate to alterations in mind wandering in neurodegeneration. Published online October 27, 2018:194092. doi:10.1101/194092

# Analisis Komparatif Atrofi Serebral.pdf

## ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://repository.ubaya.ac.id">repository.ubaya.ac.id</a> Internet Source	4%
2	<a href="https://scholarhub.ui.ac.id">scholarhub.ui.ac.id</a> Internet Source	1%
3	<a href="https://digilib.itb.ac.id">digilib.itb.ac.id</a> Internet Source	1%
4	<a href="https://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	<1%
5	<a href="https://rb.setkab.go.id">rb.setkab.go.id</a> Internet Source	<1%
6	Kevin K.W. Wang, Zhiqun Zhang, Firas H. Kobeissy. "Biomarkers of Brain Injury and Neurological Disorders", CRC Press, 2014 Publication	<1%
7	<a href="https://www.wjgnet.com">www.wjgnet.com</a> Internet Source	<1%
8	<a href="https://lib.ui.ac.id">lib.ui.ac.id</a> Internet Source	<1%

9	Internet Source	<1 %
10	123dok.com Internet Source	<1 %
11	discovery.ucl.ac.uk Internet Source	<1 %
12	journal.universitaspahlawan.ac.id Internet Source	<1 %
13	kipdf.com Internet Source	<1 %
14	openstreetmap.or.id Internet Source	<1 %
15	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
16	ejournal.almaata.ac.id Internet Source	<1 %
17	sinta.unud.ac.id Internet Source	<1 %
18	tirto.id Internet Source	<1 %
19	www.proz.com Internet Source	<1 %
20	Joyeti Darni, Retno Wahyuningsih, Suhaema Suhaema, Denisse Heryanto. "EFEKTIVITAS	<1 %



PEMBERIAN JELLY PORANG (Amorphophallus  
Muelleri) KOMBINASI JAMBU BIJI (Psidium  
Guajava) TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL  
PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA",  
Jurnal Gizi dan Pangan Soedirman, 2023

Publication

---

21

Yi Zhang, Kefan Bi, Linfu Zhou, Jie Wang,  
Lingtong Huang, Yan Sun, Guoping Peng, Wei  
Wu. "Advances in Blood Biomarkers for  
Alzheimer's Disease: Ultra-Sensitive Detection  
Technologies and Impact on Clinical  
Diagnosis", Degenerative Neurological and  
Neuromuscular Disease, 2024

<1 %

Publication

---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On