

DISERTASI

**METODE BARU
TALAMOTOMI TRAKTUS DENTATORUBROTALAMUS
MENGUNAKAN MODEL MATEMATIKA TEKNIK *VIM LINE* PADA
TREMOR PARKINSON**



ACHMAD FAHMI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

DISERTASI

**METODE BARU
TALAMOTOMI TRAKTUS DENTATORUBROTALAMUS
MENGUNAKAN MODEL MATEMATIKA TEKNIK *VIM LINE* PADA
TREMOR PARKINSON**

ACHMAD FAHMI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

**METODE BARU
TALAMOTOMI TRAKTUS DENTATORUBROTALAMUS
MENGUNAKAN MODEL MATEMATIKA TEKNIK *VIM LINE* PADA
TREMOR PARKINSON**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
telah dipertahankan dihadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka**

**Pada hari : Rabu
Tanggal : 8 April 2020
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB**

Oleh:

**ACHMAD FAHMI
011317017331**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**METODE BARU
TALAMOTOMI TRAKTUS DENTATORUBROTALAMUS
MENGUNAKAN MODEL MATEMATIKA TEKNIK *VIM LINE* PADA
TREMOR PARKINSON**

TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 JUNI 2020

Oleh

Promotor

Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K)
NIP. 19490408 197603 1 001

Ko Promotor 1,

Prof. Dr. H. Moch. Hasan Machfoed, dr., Sp.S(K), MS
NIP. 19480124 197703 1 001

Ko-promotor 2,

Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K)
NIP. 19590710 198610 1 002

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai oleh
panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada Tanggal 26 Februari 2020**

Panitia penguji:

Ketua : 1. Dr. Anggraini Dwi S. dr., Sp.Rad(K)

Anggota : 2. Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS (K)

3. Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., MS., Sp.S (K)

4. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS (K)

5. Prof. Drs. Ec. Ir. Riyanarto Sarno, SE, M.Sc, Ph.D

6. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes

7. Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., Sp.BS (K), FICS, IFAANS

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 98/UN3.1.1/HK.04/2020
Tanggal : 26 Februari 2020

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan, sholawat serta salam senantiasa kami ucapkan kepada Rasulullah Muhammad SAW., sehingga amanah untuk menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi yang berjudul **Metode Baru Talamotomi Traktus Dentatorubrotalamus menggunakan Model Matematika Teknik *Vim Line* pada Tremor Parkinson** dapat diselesaikan hingga tahap sekarang ini.

Terima kasih yang tidak terhingga saya sampaikan kepada **para pasien** yang bersedia untuk mengikuti penelitian ini. Pasien sebagai guru yang akhirnya dapat membuat penelitian ini dapat selesai. Semoga ilmu yang diamalkan dari penelitian ini dapat terus mengalir sebagai amal baik para pasien yang ikut dalam penelitian ini;

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Promotor, Ko-Promotor, Tim Penguji dan banyak pihak yang dengan atau tanpa disadari menjadi inspirasi dan pendukung proses pendidikan ini. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K), sebagai Promotor yang dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan, memberi ruang kreatif yang cukup luas, dan banyak kemudahan kepada saya untuk menjalani seluruh proses pendidikan ini. Sekali lagi saya sampaikan hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam selaku guru dan Senior saya;

Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., MS., Sp.S (K) sebagai Ko-Promotor yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini. Ketelitian dan kedalaman proses berpikir beliau turut membentuk penelitian dan disertasi ini;

Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS sebagai Pembimbing Akademik, Ko-Promotor, dan Ketua Departemen Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor, juga sebagai guru dan senior saya yang senantiasa membimbing saya;

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga; **Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt**, selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes.,Sp.PD., K-EMD, FINASIM** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan **Harsono, dr.**, serta **Dodo Anondo, dr., MPH** selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPD-KR, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan **Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), Sp.JP., FIHA**, selaku mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi penulis selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Tim Penguji Kualifikasi, Usulan Penelitian dan penilaian Disertasi yaitu **Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., Sp.BS (K), FICS, IFAANS, Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS (K), Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., MS., Sp.S (K), Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS (K), Dr. Anggraini Dwi S. dr., Sp.Rad(K), Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes., dan Prof. Drs. Ec. Ir. Riyanarto Sarno, SE, M.Sc, Ph.D** yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini;

Seluruh senior, guru, sejawat, dan saudara saya di Departemen Bedah Saraf dan *Surabaya Neuroscience Institute (SNei)*, **Prof. Basoeki Wirjowidjojo, dr., Sp.BS (alm), Prof. H.M. Sajid Darmadipura, dr., Sp.BS, Prof. Dr. Umar Kasan, dr., Sp.BS (alm.), Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr, Sp.BS, Dr. M. Arifin Parenrengi, dr, Sp.BS, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS, Dr. Eko Agus Subagio, dr., SpBS, Dr. Asra Al Fauzi, dr., SpBS, Dr. Wihasto Suryaningtyas, dr., SpBS, Dr. Rahadian Indarto Susilo, dr., SpBS, Muhammad Faris, dr., Sp.BS, Irwan Barlian Immadoel Haq, dr., Sp.BS, Nur Setiawan Suroto, dr., Sp.BS, Tedy Apriawan, dr., Sp.BS, Heri Subianto, dr., Sp.BS, Let.Kol (Laut) Amiril Mukminin, dr., Sp.BS, Ananda Haris, dr., SpBS, Zaky Bajamal, dr., Sp.BS;**

Dr. Hamdan, dr., Sp.S(K), Priya Nugraha, dr., Sp.S beserta tim dari Departemen Saraf, **Martha Kurnia, dr., Sp.RM**, beserta tim di Departemen Rehabilitasi Medik, **Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., Sp.PK(K)** beserta tim di Departemen Patologi Klinik, **Soetjipto, dr., Sp.KJ(K)** beserta tim di Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, **tim dokter Jantung dan tim dokter Anestesi** yang turut serta dalam penyelesaian penelitian ini.

Semua **staf pengajar** pada Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jengjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat serta kritik, saran dan perbaikan pada proposal penelitian untuk penulisan disertasi penulis sampai akhirnya disertasi ini dapat terselesaikan;

Seluruh rekan Angkatan 2013 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini;

Retno Rifianti Adiputri, Dra., Lita Andari Willianti, SE, Agustin Kusumaningtyas, SE, Rendi Winardi, Arief Rosidi, Fika Wulansari, S.I.Kom yang banyak membantu administrasi di Departemen Bedah Syaraf;

Staf pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: **Dr. Ni Wajan Tirthaningsih, dr., MS., Sp.PA(K), Dr. Reny I'tishom, S.Pi, MSi., Dr. Soetopo, drg., M.Sc, Pramita Kurnia Sari, Adhriyani, SE., Fitriya Diah Isnaini, A.Md, A.Md Asmunah, S.Sos, dan Sobkhi Mafakir** yang telah sangat membantu kelancaran administrasi selama pendidikan;

Kepada seluruh **Residen Program Pendidikan Dokter Ilmu Bedah Saraf** RSUD Dr. Soetomo, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya dan tim **Informatika ITS, Kelly R.S., S.Kom, M.Kom, Mas Azis, Mas Rifki** beserta timnya, **Djoko Kuswanto, ST., M. Biotech** dan tim **Despro ITS** Surabaya yang telah membantu kelancaran penelitian ini;

Terima kasih saya sampaikan kepada direksi dan segenap *civitas* **National Hospital**, Surabaya yang telah memberikan support yang sangat berarti bagi peneliti dalam mengawali operasi Stereotaktik pada Parkinson dan *Movement Disorders* di Indonesia. Juga terima kasih saya kepada direksi dan segenap *civitas* **RS. PHC** Surabaya yang telah memberikan support yang sangat berarti juga kepada saya, juga terima kasih pada pak Adi, mbak Nanda dan mas Amar;

Terima kasih juga saya ucapkan kepada PT.Sinergi yang telah meminjamkan Inomed *stereotactic frame*, dan juga kepada Medtronic yang telah meminjamkan *stereotactic software* untuk keberlangsungan penelitian ini;

Persembahkan terima kasih yang tulus, rasa hormat saya kepada orang tua saya **Alm. Habib Umar bin Achmad Ba'abud beserta Almh. Syarifah Khadidjah binti Abdurrachman Mauladdawilah**. Semoga dapat menjadi bakti saya yang pahalanya terus mengalir ke orang tua saya. Kepada istri saya **drh. Lamia binti Muhammad Toha Assegaf** yang telah dengan sangat sabar mendampingi saya dan anak-anak saya **Fatimah dan Abdurrachman** yang kepada mereka semua saya berhutang banyak waktu dan kebahagiaan. Juga terima kasih dan rasa hormat saya yang tulus kepada orang tua kami **Habib Muhammad bin Toha Assegaf dan Syarifah Jamilah binti Ibrahim Assegaf** atas segala do'a dan support yang tiada henti untuk kami sekeluarga. Terima kasih juga kepada kepada adik-adik saya **Agil, Saleh dan Su'ud** beserta keluarga besar kami yang senantiasa memberikan support dan do'anya.

Saya menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan. Dengan segenap kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amin ya rabbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum wr.wb.
Surabaya, Maret 2020
Penulis

RINGKASAN

Metode Baru

Talamotomi Traktus Dentatorubrotalamus menggunakan Model Matematika Teknik *Vim Line* pada Tremor Parkinson

Ventralintermediate (Vim) dari talamus merupakan area yang sangat berperan dalam terjadinya tremor pada Parkinson. Jaras *dentatorubrothalamic (DRT)* yang menjadi penghubung antar area yang berperan dalam mekanisme tremor terdapat dalam area *Vim* ini (Sammartino *et al.*, 2016). Letak dari area *Vim* pada talamus masih menjadi masalah yang terus mengemuka sampai saat ini. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) 3Tesla* pun belum dapat membedakan antar area nukleus yang terdapat dalam talamus dengan memperlihatkan gambaran yang homogen di dalam talamus. Letak *Vim* yang tidak jelas tersebut mengakibatkan rekurensi tremor maupun efek samping yang berupa kelemahan terjadi setelah talamotomi pada *DRT* di area *Vim* (A. Zirh *et al.*, 1999; Kincses *et al.*, 2012; Anthofer *et al.*, 2014; Schneider and Deuschl, 2014; Sammartino *et al.*, 2016; Milosevic *et al.*, 2018; Taira *et al.*, 2018).

Keluhan terbanyak pada pasien dengan Parkinson adalah tremor yang dialaminya. Prevalensinya terus meningkat dari waktu ke waktu, di tahun 2016 sekitar 6,1 juta orang menderita Parkinson, laki-laki lebih tinggi insidennya dibanding dengan perempuan (1,7 : 1,2), terutama pada usia diatas 50 tahun (Ray *et al.*, 2018). Parkinson sebagai salah satu penyakit yang paling umum pada kelompok usia lanjut (Wirdefeldt *et al.*, 2011) memiliki dampak terhadap berbagai aspek kehidupan. Pengeluaran pada pasien parkinson diakibatkan sebagian besar oleh biaya langsung untuk pengobatan, perawatan, dan petugas kesehatan, serta biaya tidak langsung akibat hilangnya aktivitas ekonomi pada pasien (Winter *et al.*, 2009; Zhao *et al.*, 2011).

Parkinson juga turut mempengaruhi aktivitas sehari-hari akibat ketidakmampuan dalam beraktivitas secara mandiri. Pasien dengan parkinson memiliki kesulitan dalam berjalan, berinteraksi sosial, menunjukkan emosi, serta menjalankan kegiatan rekreasi dan lainnya. Restriksi yang ditimbulkan oleh Parkinson paling banyak adalah gangguan gerakan tubuh, seperti tremor, kekakuan dan kelambatan, sedangkan aktivitas keseharian yang paling sering terganggu adalah saat memakai baju (Pahwa *et al.*, 2019).

Patofisiologi dari Parkinson ini dapat dikibatkan karena banyak faktor, yang meliputi faktor genetika, faktor lingkungan, zat-zat kimia dari luar tubuh, dan juga trauma yang mengakibatkan disfungsi dari mitokondria terjadi. Disfungsi mitokondria ini mengakibatkan peningkatan agregasi dari α -syn. Agregasi tersebut menimbulkan proses stress oksidatif, inflamasi dan disfungsi dari proteosom (Ferrari and Tarelli, 2011; Tufekci *et al.*, 2012; Dexter and Jenner, 2013; Dorszewska *et al.*, 2014; Maiti *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2018). Teori *oxydative stress* mengemukakan bahwa mitokondria merupakan tempat ideal untuk proses degenerasi (Wang and Michaelis, 2010). Penanda utama patologi Parkinson adalah terdapat akumulasi intraseluler *Lewy's Body (LB)* dalam sel dopamin pada substansia nigra pars kompakta (*SNc*) (Cardinale *et al.*, 2015), yang berisi agregat dari *misfolded* α -syn (Kim *et al.*, 2014).

Tatalaksana tremor saat ini dilakukan dengan dua pendekatan, yaitu secara medikamentosa dan pembedahan. Kasus tremor Parkinson yang belum optimal dengan medikamentosa, dapat dikombinasi dengan pembedahan (Bain, 2002). Sebuah penelitian sistematis terhadap penggunaan medikamentosa Parkinson menunjukkan pengurangan dosis secara signifikan pada pasien yang mendapatkan intervensi pembedahan dibandingkan hanya dengan penggunaan medikamentosa secara optimal (Xie *et al.*, 2016; Lhommée *et al.*, 2018). Kombinasi antara medikamentosa dengan pembedahan juga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien Parkinson lebih baik dibandingkan dengan hanya medikamentosa saja (Williams *et al.*, 2010).

Talamotomi merupakan suatu tindakan pembedahan yang dilakukan untuk memberikan lesi pada *dentatorubrothalamic tract (DRT)* di area *ventralintermediate (Vim)* dari talamus (Taira *et al.*, 2018). Pada penelitian ini akan digunakan teknik garis untuk menentukan letak target (*DRT*) di area *Vim* pada pasien tremor Parkinson. Untuk menentukan lokasi tersebut menggunakan panduan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dan *Computed Tomography Scan (CT Scan)*. Metode berbasis koordinat atlas Shaltemberg-Wahren, Guiot's, maupun dengan teknik DTI telah digunakan sebagai cara untuk menentukan titik tersebut (Kincses *et al.*, 2012; Sammartino *et al.*, 2016; Taira *et al.*, 2018). Tindakan ini memerlukan akurasi dan presisi yang baik. Ketidaktepatan dalam menentukan titik target ini dapat menyebabkan terjadinya tremor yang rekuren maupun efek samping kelumpuhan. Teknik yang telah digunakan saat ini memiliki variasi yang cukup besar dalam menentukan titik target tersebut. Teknik baru diperlukan untuk menemukan titik tersebut, sehingga dapat menekan kemungkinan rekurensi dan terjadinya efek samping.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan model matematika teknik *Vim line (VL)* untuk menentukan *DRT* pada area *Vim*. Teknik *VL* dilakukan dengan cara menarik garis dari titik ujung globus palidus eksternus kanan (*GPe_R*) dan titik ujung globus palidus eksternus kiri (*GPe_L*) pada bidang *anterior commissure – posterior commissure (AC-PC)*. Adapun model matematika yang dapat menentukan tersebut yaitu

$$(x_{VIM_L}, y_{VIM_L}, z_{VIM_L}) = (x_{GPe_L}, y_{GPe_L}, z_{GPe_L}) - \frac{d(GPe_L CST) + 15mm}{d(GPe_R GPe_L)} \frac{GPe_R GPe_L}{GPe_R GPe_L} \quad \text{untuk sisi kiri dan}$$

$$(x_{VIM_R}, y_{VIM_R}, z_{VIM_R}) = (x_{GPe_R}, y_{GPe_R}, z_{GPe_R}) + \frac{d(GPe_R CST) + 15mm}{d(GPe_R GPe_L)} \frac{GPe_R GPe_L}{GPe_R GPe_L} \quad \text{untuk sisi kanan.}$$

Setelah identifikasi target dan jalur masuknya dengan mendapatkan titik koordinatnya (x, y, dan z), maka dimasukan elektroda untuk dilakukan makro stimulasi (1-2 mA, 50 Hz, 0,1 ms) untuk memastikan elektrode yang dimasukkan telah sampai di lokasi. *Trial lesion* dilakukan untuk melihat validasi respon dari target yang masih *reversible*. Lesi permanen dilakukan dengan suhu 75°C selama 30 detik dengan diameter lesi yang dibuat sebesar 3 mm.

Penelitian ini akan melihat *outcomes* dari pasien tremor Parkinson, sebelum dan setelah dilakukan operasi stereotaktik *thalamotomy* dengan teknik *VL*, berupa dari hasil analisis *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*. Kadar α -syn dalam plasma beserta kadar dopamin dan *Ach* dihitung menggunakan *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengambil darah tepi pasien sebanyak 3 (tiga) cc sebelum pasien dilakukan

operasi dan 3 cc diambil 7 hari setelah operasi, dengan kondisi pasien 24 jam tidak minum obat Parkinson sebelumnya.

Data yang terkumpul dilakukan *data entry* ke dalam komputer. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*. Signifikansi dianalisis menggunakan uji statistik *paired t-test* untuk data yang berdistribusi normal dan uji statistik *Wilcoxon* untuk data yang berdistribusi tidak normal. Batas kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ dengan 95% CI.

Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (72,37%) dengan rerata usia pasien dalam penelitian ini adalah 50,81 tahun \pm 8,52 tahun. Tiga subjek memiliki tremor dominan kiri dengan lesi pada *Vim* kanan (27,27%) dan terdapat 8 subjek memiliki tremor dominan kanan dengan lesi pada *Vim* kiri (72,73%).

Data *UPDRS* sebelum dan setelah talamotomi pada subjek menunjukkan penurunan yang bermakna ($p=0,003$). Kadar *alpha synuclein* (α -syn) pada subjek setelah dilakukan talamotomi secara umum mengalami penurunan namun tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Kadar dopamin dalam plasma darah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah dilakukan talamotomi. Kadar *acetylcholine* (*Ach*) pada plasma darah setelah dilakukan talamotomi memperlihatkan kenaikan yang bermakna ($p=0,001$).

Teknik *VL* dengan model matematika dapat diterapkan dalam penentuan koordinat *DRT* pada area *Vim*. Perbedaan nilai *UPDRS* setelah talamotomi menunjukkan efektivitas talamotomi pada *DRT* di area *Vim* dengan koordinat yang didapat dari model matematika teknik *VL*. Peningkatan *Ach* dalam plasma darah dapat disebabkan oleh menurunnya jumlah reseptor akibat talamotomi *DRT* pada area *Vim*.

Metode baru model matematika teknik *VL* dapat diaplikasikan sebagai metode standar dalam penentuan titik koordinat *DRT* pada area *Vim*. Pemeriksaan biomarker *Ach* dan α -syn juga dapat dijadikan sebagai dasar pemeriksaan pasien yang dilakukan talamotomi

SUMMARY

A New Method in dentatorubrothalamic tract thalamotomy using mathematic model of Vim line technique for Parkinson Tremor

The ventral intermediate (Vim) of the thalamus is a very important area and plays vital role in tremor mechanism in Parkinson's disease. The dentatorubrothalamic (DRT) tract is located in Vim area which acts as a connection between the areas that influence tremors (Sammartino et al., 2016). The Vim location of thalamus in imaging is still difficult to find until now. Three Tesla Magnetic Resonance Imaging (MRI) also has not been able to distinguish between the nucleus in the thalamus by showing homogeneous images of the thalamus. Unclear Vim location might be plotted as the cause of tremor recurrence and side effects occurred after thalamotomy of the DRT in the Vim (A. Zirh et al., 1999; Kincses et al., 2012; Anthofer et al., 2014; Schneider and Deuschl, 2014; Sammartino et al., 2016; Milosevic et al., 2018; Taira et al., 2018).

The most common complaint in patients with Parkinson's is the tremor. Prevalence continues to increase over time, in 2016 there are around 6.1 million people who suffer from Parkinson's disease with male predominance (1.7: 1.2), especially at the ages above 50 years (Ray et al., 2018). Parkinson's as one of the most common diseases in the elderly group (Wirdefeldt et al., 2011) has an influence on various aspects of life. Cost of care in Parkinson's patients mainly derived from direct costs for medication, care, and caregivers, as well as indirect costs regarding economic abstinence from patients (Winter et al., 2009; Zhao et al., 2011).

Parkinson's also affects daily activities due to the inability to do activities independently. Patients with Parkinson's have difficulties in running, social interaction, showing emotional changes, and carrying out recreational activities. Most restrictions comes from body movements disruption, such as tremors, stiffness and slowness, while most common disrupted daily activities is wearing clothes (Pahwa et al., 2019).

The pathophysiology of Parkinson's can be attributed to many factors, which include genetic, environmental, external chemical, and trauma that caused dysfunction of the mitochondria. Mitochondrial dysfunction then increases the aggregation of alpha synuclein (α -syn). This aggregation gives rise to oxidative stress, inflammatory and proteosomes dysfunction (Ferrari and Tarelli, 2011; Tufekci et al., 2012; Dexter and Jenner, 2013; Dorszewska et al., 2014; Maiti et al., 2017; Wei et al., 2018). The theory of oxidative stress suggests that mitochondria is the ideal place for the degeneration process (Wang and Michaelis, 2010). The main biomarker of Parkinson's pathology is the intracellular collection of Lewy's Body (LB) in dopamine cells of the substantia nigra pars compacta (SNc) (Cardinale et al, 2015), which contains aggregates of α -syn (Kim et al, 2014).

Tremor managements is currently carried out with two approaches, medication and surgical. Suboptimal medication of Parkinson's tremor can be combined with surgery (Bain, 2002). A systematic review explain that combination between surgery an medication can decrease the medication dosage significantly compared to optimal dosage medication alone (Xie et al., 2016; Lhommée et al., 2018). The combination of medication and surgery also improve the quality of life Parkinson's patients (Williams et al., 2010).

Thalamotomy is a surgical procedure that performed lesion at the DRT of Vim (Taira et al., 2018). In this study, Vim line technique will be used to determine the location of the DRT in Vim. MRI and Computed Tomography Scan (CT Scan) were used as guide in determining this location. Coordinate-based method such as Shalernberg-Wahren, Guiot's, and diffusion tensor imaging (DTI)-based technique have been used to determine these location (Kincses et al., 2012; Sammartino et al., 2016; Taira et al., 2018). These methods required high accuracy and precision. Inaccuracy in determining the target can cause recurrence of tremors even causing side effects. The techniques used nowadays have considerable variation in determining the target's location. New techniques are needed to find the exact target in order to lower recurrence rate and prevent side effects.

This research was conducted by using a mathematical model of Vim line (VL) technique to determine the DRT in Vim area. VL technique was done by drawing a line from the end point of the right external external globus pallidus (GPeR) to the end point of the left external globus palidus (GPeL) over the anterior commissure - posterior commissure (AC-PC) plane. The mathematical

model was as follow: $(x_{VimL}, y_{VimL}, z_{VimL}) = (x_{GPeL}, y_{GPeL}, z_{GPeL}) - \frac{d(GPeLCT) + L_{3mm}}{d(GPeR-GPeL)} \frac{GPeR-GPeL}{GPeR-GPeL}$ for the left side and $(x_{VimR}, y_{VimR}, z_{VimR}) = (x_{GPeR}, y_{GPeR}, z_{GPeR}) + \frac{d(GPeLCT) + L_{3mm}}{d(GPeR-GPeL)} \frac{GPeR-GPeL}{GPeR-GPeL}$ for the right side.

After identification of the target and its entry point by getting its coordinates (x, y, z), then the electrode are inserted to proceed with macro stimulation (1-2 mA, 50 Hz, 0.1 ms) to ensure that the inserted electrode had arrived at the exact location. A trial lesion was then performed to validate the response of the target that is still reversible. Permanent lesion was then performed at 75°C for 30 seconds with a lesion diameter of 3 mm.

This research will look at the outcomes of Parkinson's tremor patients, prior and after stereotactic thalamotomy surgery using VL techniques, in the form of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) analysis. Plasma α -syn levels along with dopamine and acetylcholine (Ach) levels were calculated using Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). This examination was done by taking 3 cc of the patient's peripheral blood prior to surgery and 7 days post-surgery. Patient did not take any medication prior to blood sampling for 24 hours.

Eleven patients included in this research. Patient's characteristics was predominated by male (72.37%) with an overall average age of 50.81 years \pm 8.52 years. Three patients had left dominant tremor with lesions in the right DRT of Vim (27.27%) and 8 subjects had right dominant tremor with lesions in the left DRT of Vim (72.73%).

Data entry of collected data was done into the computer. Normality test was done using the Saphiro-Wilk test. Paired t-test test was done for normally distributed data and Wilcoxon tests for abnormally distributed data. The significance level is $p \leq 0.05$ with 95% CI.

Analysis of the UPDRS data prior to and after thalamotomy showed a significant decrease ($p=0.003$). Post-surgery α -syn levels were generally decreased although no significant difference was observed. Dopamine levels in blood plasma showed no significant difference between prio and after thalamotomy. Ach levels after thalamotomy showed a significant increase ($p = 0.001$) when compared to the level in prior surgery.

VL techniques with mathematical models can be applied in determining the DRT coordinates in the Vim . The difference in UPDRS values after thalamotomy showed the effectiveness of thalamotomy in DRT in the Vim area with coordinates obtained from a mathematical model of the VL technique. Increased Ach level in blood plasma could be caused by a decrease in receptors number due to thalamotomy of the DRT in Vim area.

The new method of mathematical models of VL techniques can be applied as standard method in determining the coordinates of the DRT in Vim area. Ach and α -syn biomarkers can also be used as refernce for patients undergoing thalamotomy.