

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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). Terlihat pada studi sistematis yang dilakukan oleh Bovolenta *et al.*, biaya perawatan penyakit parkinson di negara maju dapat lebih besar sampai tiga puluh kali lipat dibandingkan dengan negara berkembang (Bovolenta *et al.*, 2017). Biaya yang dikeluarkan untuk perawatan setiap pasien Parkinson di negara India sebesar \$707 per tahunnya sedangkan di Inggris mencapai \$17.998 dan Jepang sebesar \$5.829 (Ragothaman *et al.*, 2006; McCrone, Allcock dan Burn, 2007; Yoritaka *et al.*, 2016).

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).

Tatalaksana tremor pada Parkinson saat ini dilakukan dengan dua pendekatan, secara medikamentosa dan pembedahan. Pengobatan tremor secara medikamentosa memiliki efektivitas yang cukup baik namun memiliki keterbatasan dosis dan masalah multifarmaka pada kelompok pasien tersebut. Kasus tremor yang telah refrakter dengan obat dapat ditangani secara pembedahan. Pembedahan pada tremor saat ini dilakukan secara stereotaktik dengan prosedur *lesioning* seperti talamotomi maupun penanaman alat *Deep Brain Stimulation (DBS)*. Kedua kelompok prosedur ini memiliki tujuan yang

sama, yaitu lokasi target yang spesifik pada otak untuk kontrol gerakan (Bain, 2002).

Sebuah penelitian sistematis terhadap penggunaan obat Parkinson menunjukkan pengurangan dosis secara signifikan pada pasien yang mendapatkan intervensi pembedahan dibandingkan hanya dengan penggunaan obat secara optimal. Sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan obat antidepresan juga turut menurun pada kelompok pasien yang dilakukan tindakan (Xie *et al.*, 2016; Lhommée *et al.*, 2018). Kombinasi antara medikamentosa dengan pembedahan mampu meningkatkan kualitas hidup pasien Parkinson lebih baik dibandingkan dengan hanya medikamentosa saja (Williams *et al.*, 2010).

Biaya pengobatan secara keseluruhan yang dikeluarkan pada tindakan pembedahan juga mengalami penurunan dibandingkan dengan pasien Parkinson yang hanya menggunakan obat secara optimal. Kelompok yang mendapatkan tindakan pembedahan mampu menurunkan biaya total hingga \$7000 pada sebuah studi selama 24 bulan (Hacker *et al.*, 2016). Studi *cost analysis* terhadap kedua kelompok ini mampu menunjukan efektivitas biaya pengobatan yang lebih baik dalam jangka panjang mulai tahun ke 5 pengobatan. Biaya pengobatan tahunan juga mampu diturunkan hingga sebesar 50% jika dibandingkan dengan kelompok pasien yang menggunakan obat saja dengan dosis yang optimal (McIntosh *et al.*, 2016). Kombinasi tindakan pembedahan dan medikamentosa, diperkirakan mampu memberikan pembiayaan yang lebih efektif ketimbang medikamentosa saja, namun masih memerlukan penelitian secara global dengan mengikutsertakan negara-negara dengan latar belakang sosioekonomi yang berbeda (Lachance *et al.*, 2018).

Teknik lesi pada area *DRT* dari *Vim* pada talamus merupakan tindakan yang dapat dilakukan untuk mengatasi tremor pada Parkinson, jika respon dengan obat kurang optimal (Lozano et al., 2009; Taira et al., 2018). Lokasi *DRT* dari *Vim* masih belum dapat diidentifikasi secara pasti sampai saat ini, hal ini membuat beberapa ahli mencari cara untuk mengidentifikasinya. Beberapa teknik telah dikembangkan, seperti teknik yang berbasis koordinat, menjadikan garis yang menghubungkan antara titik komisura anterior (*AC*) dan komisura posterior (*PC*) sebagai patokan untuk menentukan lokasi *DRT* dari *Vim* (Taira et al., 2018). Teknik lain adalah teknik dari *Guiot's* yang membagi garis *AC-PC* (*Anterior Commissure – Posterior Commissure*) menjadi 12, dan menggambar lokasi *Vim* pada area sekitar 3/12 atau 4/12 dari garis *AC-PC* tersebut. Beberapa tahun ini mulai digunakan teknik yang mengacu pada *Diffusion Tensor Imaging* (*DTI*) dari jaras *DRT* sebagai cara untuk melokalisir *DRT* dari *Vim*. Beberapa kekurangan ditemukan dari cara tersebut, mulai ketidaktepatan lokasi, lamanya waktu operasi bahkan perlu *software* khusus untuk mengolah data *DTI*, sehingga menyebabkan adanya tremor yang residif maupun efek samping terjadi, maka perlu ditemukannya suatu teknik baru yang dapat melokalisir kemungkinan lokasi *DRT* dari *Vim*. (Kincses et al., 2012; Sammartino et al., 2016)

Model matematika telah menjadi bagian penting pada setiap cabang ilmu pengetahuan *bioscience* pada abad ini. Model matematika dapat dijadikan kontrol dan memberikan pemahaman secara empiris dalam menghasilkan data yang baik dari system bidang keilmuan yang ada (Torres dan Santos, 2015). Penggunaan model matematika pada bidang ilmu pengetahuan ilmiah telah secara nyata

mempunyai korelasi yang positif dengan seberapa jauh perkembangan ilmu pengetahuan tersebut (Brauer dan Castillo, 2012; Gunawardena, 2012).

Pada penelitian ini akan digunakan model matematika dari teknik *Vim line* untuk menentukan letak target *DRT* dari *Vim*. Teknik *Vim line* adalah sebuah metode baru untuk menentukan lokasi *DRT* dari *Vim*. Penelitian ini akan melihat *outcomes* dari pasien tremor Parkinson, sebelum dan setelah dilakukan operasi stereotaktik *thalamotomy* dengan model matematika teknik *Vim line*, berupa hasil analisis *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* dan pemeriksaan biomarker pada plasma darah vena menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Pemeriksaan biomarker ini meliputi pemeriksaan *alpha synuclein (α -syn)*, dopamin dan *acetylcholine (Ach)* dalam plasma darah pasien, sebelum dan setelah talamotomi pada *DRT* dari *Vim* menggunakan model matematika teknik *Vim line*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah teknik *Vim line* dengan model matematika dapat digunakan untuk menentukan area *DRT* dari *Vim* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa teknik *Vim line* dengan model matematika dapat digunakan untuk menentukan *DRT* dari *Vim*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan rumus model matematik pada penentuan koordinat *DRT* dari *Vim*.
2. Menentukan perbedaan nilai *UPDRS* sebelum dan setelah talamotomi pada *DRT* dari *Vim* dengan model matematika teknik *Vim line*.
3. Menganalisis kadar α -syn plasma darah sebelum dan setelah talamotomi pada *DRT* dari *Vim* dengan model matematika teknik *Vim line*.
4. Menganalisis kadar *dopamine* plasma darah sebelum dan setelah talamotomi pada *DRT* dari *Vim* dengan model matematika teknik *Vim line*.
5. Menganalisis kadar *Ach* plasma darah sebelum dan setelah talamotomi pada *DRT* dari *Vim* dengan model matematika teknik *Vim line*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan tentang inovasi model matematika teknik *Vim line* yang bermanfaat untuk menentukan *DRT* dari *Vim*.

1.4.1 Manfaat teoritis

Membuktikan bahwa teknik *vim line* dengan model matematika dapat digunakan untuk menentukan area *DRT* dari *Vim*.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Menentukan letak *DRT* dari *Vim* dengan model matematika teknik *Vim line*, sehingga dapat digunakan sebagai teknik acuan dalam melakukan talamotomi atau *deep brain stimulation* pada pasien tremor Parkinson.
2. Menganalisis perbedaan nilai *UPDRS* sebelum dan setelah talamotomi dengan model matematika teknik *Vim line*.
3. Menganalisis kadar α -syn plasma darah sebelum dan setelah talamotomi dengan model matematika teknik *Vim line*.
4. Menganalisis kadar dopamin plasma darah sebelum dan setelah talamotomi dengan model matematika teknik *Vim line*.
5. Menganalisis kadar *Ach* plasma darah sebelum dan setelah talamotomi dengan model matematika teknik *Vim line*.