

43. The Importance of Cognitive Function in Mood Disorders

by Margarita M. Maramis

Submission date: 04-Apr-2023 12:25PM (UTC+0800)

Submission ID: 2055336927

File name: 43._The_Importance_of_Cognitive_Function_in_Mood_Disorders.pdf (35.9M)

Word count: 5702

Character count: 35403

The Importance of Cognitive Function in Mood Disorders

Dr. dr. Margarita M. Maramis, SpKJ(K), FISCM

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Airlangga -
Dr. Soetomo General Academic Hospital - Surabaya

Abstract

Bipolar disorder is a chronic and debilitating disease. It is also episodic and high relapse rate. Neurocognitive impairment occur in schizophrenia has been recognized for long ago. Recently have significantly finding there are neurocognitive deficits in bipolar disorder. Bipolar patients have cognitive impairment regardless of the phase of illness. Higher cognitive deficits observed in manic episode especially verbal and working memory, executive function/reasoning, and problem solving. In the severe course of illness and multiple affective episodes also have higher impairment of cognitive functions.

Deficits in cognitive function are both transitory (acute phase of illness) and persistent (chronic/residual symptoms). Neurocognitive impairment are prominent during acute depressive and also manic episodes, occurs in both bipolar I and bipolar II disorder and for all, still not resolve during euthymia. Some studies show that more cognitive impairment in bipolar I and bipolar patients with a history of psychosis, even during affective remission.

Although cognitive deficits in bipolar disorder qualitatively overlap with, but are less severe than, those in schizophrenia. The importance of cognitive problems in relation to achieve complete functional recovery and finally decrease quality of life in bipolar disorder patients.

There fore it is important needs to screen cognitive function dynamically in baseline and in remission, considering treatment choice and prevention efforts targeting cognition in bipolar patients. Neurocognitive programs for rehabilitation could be perform for each subgroup of bipolar patients. Clinical assessment and cognitive tests to determine the stability or evolution of cognitive impairment in time.

Keywords: Cognitive impairment, Bipolar disorders, Screening, Treatment.

Pendahuluan

Gangguan Bipolar (GB) adalah penyakit yang kronis dan kambuhan, ditandai dengan perubahan *mood* patologis yang episodik dan menimbulkan disabilitas yang dapat parah bila tidak ditangani. Gangguan fungsi kognitif diamati terjadi pada penderita GB (Kumar et al., 2010; Kapczinski NS, 2016; Bernabei L et al., 2016). Gangguan kognitif didapatkan juga pada saat remisi dan eutimik (Burdick KE, 2015). Defisit kognitif ini juga diobservasi dan didapatkan di antara keluarga keturunan pertama dari pasien GB (Lima IMM, et al., 2018). GB termasuk dalam kelompok gangguan *mood* bersama distimia dan gangguan depresi.

Prevalensi berbagai gangguan kognitif pada GB cukup tinggi. Secara umum sebanyak kira-kira 40-60% dari pasien GB menunjukkan hendaya neurokognitif (Solé B et al., 2017) berupa gangguan dalam fungsi eksekutif 5.3-57.7%; perhatian dan memori kerja 9.6-51.9%; kecepatan dan waktu reaksi 23.3-44.2%; memori verbal 8.2-42.1%; memori visual 11.5-32.9% (Cullen B et al., 2016). Penelitian sejak 1 dekade lalu mendapatkan gangguan pada domain kognisi sosial pada individu GB yang remisi (Solé B et al., 2017), juga terdapat disfungsi *Theory of Mind* (ToM) pada pasien GB yang remisi (Torres I et al., 2012).

Gangguan kognitif pada GB lebih buruk pada episode depresi dan pada tipe GB I. Beban penyakit tidak berbeda antara GB I dan II dengan memperhatikan keparahan klinis, komorbiditas, percobaan bunuh diri, riwayat keluarga, dan pengobatan. Selama kondisi eutimia atau remisi, kedua sub tipe menunjukkan gangguan kognitif, hanya perbedaan ringan. Kondisi menetap pada fase remisi ini memberi dugaan bahwa defisit kognitif ini merupakan yang utama pada GB. Selama episode depresi akut, GB I lebih menunjukkan gangguan kognitif yang lebih menonjol dibandingkan GB II, kemungkinan karena GB I lebih banyak gambaran psikotik (Torres I et al., 2012; Kapczinski NS, 2016; Solé B et al., 2017). Gangguan fungsi kognitif pada GB mempunyai komponen genetik secara substansial dengan tingkat heritabilitas diperkirakan 70-80% (Sanches M et al., 2015).

Terdapat bukti perubahan fungsi kognitif walaupun pada derajat ringan sampai sedang terjadi pada kerabat tingkat pertama pasien GB. Ini menguatkan bahwa kognitif sebagai mekanisme biologis berhubungan dengan risiko faktor genetik. Dipikirkan bahwa gangguan kognitif juga berperan sebagai prediksi luaran hasil pada pasien GB (Kumar et al., 2010).

Ada beberapa faktor memengaruhi fungsi kognitif pasien GB seperti kronisitas, pendidikan status *mood*, penggunaan napza, dan riwayat psikotik juga gejala sub-depresif (Torres I et al., 2012), faktor gangguan *mood*-nya sendiri seperti emosionalitas, regulasi emosi, dan impulsivitas yang relevan dengan emosi (Lima IMM, et al., 2018).

Lebih memperparah lagi, dampak dari gangguan kognitif pada GB adalah terdapat 60% pasien kesulitan dalam melakukan aktivitas rutin sehari-hari, terjadi hendaya sosial dan bertambah parah akhirnya terjadi disabilitas fungsi memengaruhi fungsi global manusia. Kondisi ini lebih disebabkan dengan keparahan gejala depresi pada bipolar depresi (Kapczinski NS, 2016; Bernabei L et al., 2016). Fungsi sosial didefinisikan sebagai kemampuan untuk membangun keberadaan relasi antara diri dan orang lain dan menggunakan representasi ini secara fleksibel untuk menuntun perilaku sosial. Keberhasilan fungsi psikososial terdiri dari beberapa komponen seperti pencapaian peran dan mempertahankan peran sosial, merawat diri sendiri, bersekolah, bekerja, membentuk relasi, dan lain-lain yang kesemuanya memerlukan fungsi kognitif yang optimal. Angka pencapaian yang rendah menunjukkan fungsi sosial yang buruk, seperti penarikan sosial, perilaku maladaptif, melawan atau menentang peraturan, gagal mencapai otonomi diri, dan gagal mencapai tujuan, dan lain-lain. Korelasi antara fungsi kognitif dan rekoveri fungsional sama antara GB I dan GB II. Terdapat faktor non-protetif seperti faktor genetik dan onset saat awal GB serta adanya faktor presipitasi seperti stres oksidatif atau gangguan irama sirkadian dapat menyebabkan kehilangan fungsi umum. Beberapa faktor dapat terjadi sepanjang perjalanan penyakit seperti faktor epigenetik yang dapat memproteksi atau memperburuk fungsi sosial dan kognisi (Bernabei L

et al., 2016). Walaupun ada variasi derajat pada defisit kognitif individu GB, namun memengaruhi luaran fungsi dari pasien GB (Lima IMM, et al., 2018).

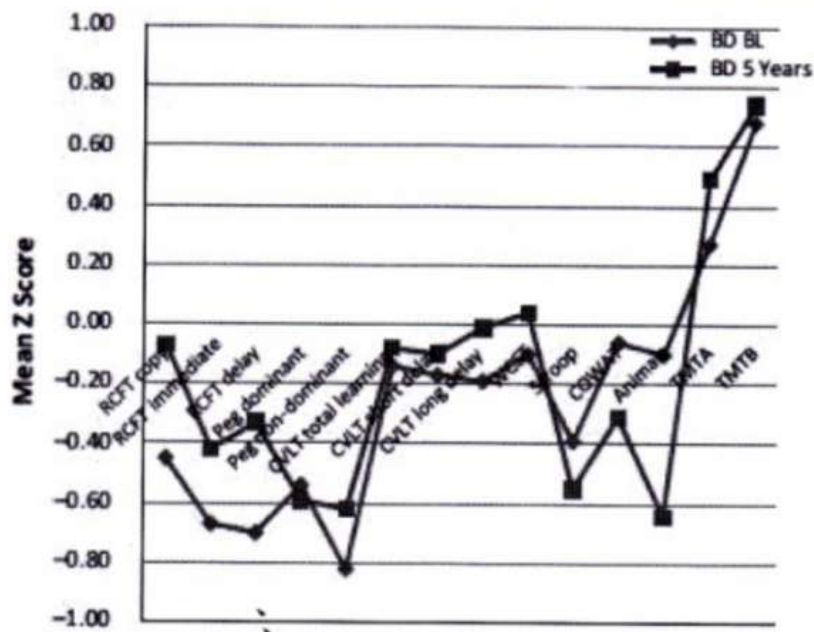
Melihat pentingnya fungsi kognitif pada GB maka perlu pemahaman tentang hendaya kognitif sebelum, saat gangguan dan setelah remisi sehingga dapat melakukan penanganan yang optimal bahkan mungkin melakukan strategi preventifnya.

Domain utama yang terganggu

Terdapat bukti bahwa tidak seperti gangguan psikiatrik utama lain, gangguan bipolar tidak berasosiasi dengan defisit kognitif sebelumnya. Fungsi premorbid individu yang akhirnya menjadi GB lebih baik daripada rata-rata paling tidak pada beberapa dimensi atau ketrampilan. Nilai prediktifnya kecil, sehingga tidak memerlukan usaha prevensi primer (Kumar et al., 2010).

Berikut hasil studi longitudinal fungsi kognitif dengan berbagai macam tes kognitif pada pasien GB saat baseline dan 5 tahun setelahnya. Ada perbedaan antara tes neuropsikologi pada baseline pada 7 test (RCFT immediate, RCFT delay, Peg dominant, Peg non-dominant, Stroop test, TMT-A, TMT-B) dari 13 test yang dilakukan dan setelah 5 tahun terdapat perbedaan pada 6 test (RCFT immediate, Peg dominant, Peg non-dominant, Stroop test, TMT-A, TMT-B) dari 13 test dibandingkan kontrol normal, dimana pasien GB menunjukkan skor yang lebih rendah pada kedua poin waktu. Terdapat penurunan yang tidak berbeda bermakna yaitu 46.5% pada kelompok GB dan 37% pada kelompok kontrol sehat paling tidak pada satu pengukuran. Studi ini mendapatkan bukti bahwa kemampuan intelektual dasar yang baik sebelum sakit berhubungan dengan test kognitif yang lebih stabil sepanjang waktu. Dari perhitungan regresi linear didapatkan bahwa pasien dengan IQ verbal dan pendidikan yang rendah, berhubungan dengan penurunan domain kognitif tertentu. Tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok GB dan kelompok normal dalam usia, pendidikan, *WASI vocabulary*, IQ, dan gender (Hinrichs KH, 2017).

Gangguan pada fungsi eksekutif menyangkut 3 fungsi utama yaitu: 1. Inhibisi, yaitu kemampuan untuk menekan informasi irelevan dalam memori kerja supaya dapat mencapai tujuan dan menetapkan tujuan, 2. Memori kerja, yaitu kemampuan untuk menahan dan memanipulasi informasi dalam proses pikir dan 3. Fleksibilitas kognitif, yaitu kemampuan untuk merubah strategi dalam respons terhadap aksi atau umpan balik (Lima IMM, et al., 2018).



Gambar 1. Rata-rata skor test neuropsikologi pada baseline (BL) (Z-score) dan pada 5 tahun kemudian pada pasien GB. Semua kontrol sehat/normal sebagai Z-score 0 (nol). RCFT=Rey-Osterrieth Complex Figure Test copy, immediate memory dan delay memory; Peg=Pegboard speed dominant hand, non-dominant hand; CVLT=California Verbal Learning Test total learning, short delay free recall, long delay free recall; WCST=Wisconsin Card Sort Test total correct; Stroop=Stroop Color/Word interference total; COWA=Controlled Oral Word Association Test: semantic fluency, animals; TMT-A=Trail making Test A; TMT-B=Trail Making Test B (Hinrichs KH, 2017). Walaupun ada variasi disfungsi kognitif pada pasien GB, namun pola disfungsi kognitif pada berbagai episode mood terdapat pada fungsi eksekutif,

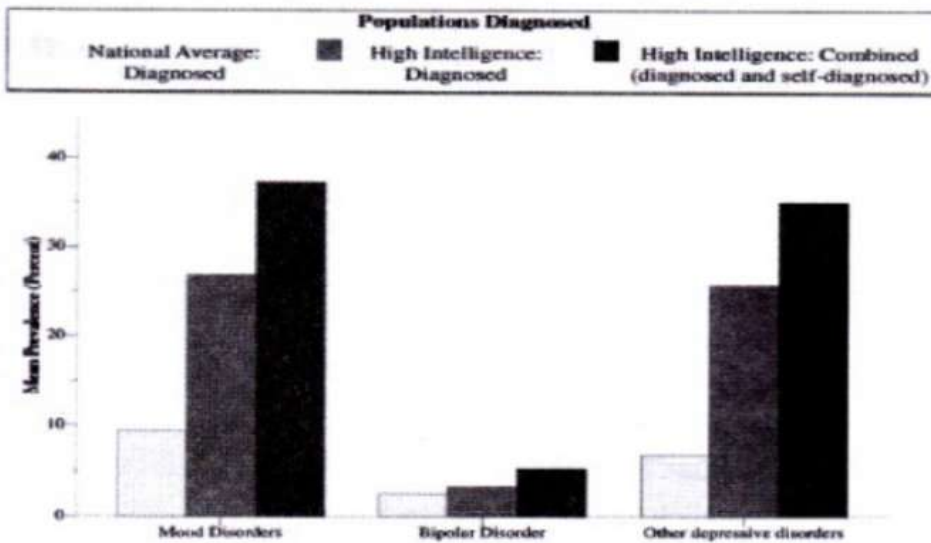
kecepatan psikomotor, perhatian dan memori tampaknya menonjol dengan derajat gangguannya ringan hingga substantif parah. Banyak perbedaan individu dalam hendaya kognitif termasuk kemungkinan faktor lingkungan, faktor sosial yang memengaruhi perkembangan dan perubahan tampilan neurokognitif sepanjang waktu (Hinrichs KH, 2017).

Kaitannya dengan IQ

Penelitian menunjukkan bahwa hendaya kognitif pada individu GB bertumpang tindih, lebih ringan daripada gangguan kognitif pada Skizofrenia. Hendaya pada kognitif global (IQ) tidak didapatkan pada pasien GB namun menjadi karakteristik gangguan Skizofrenia. Ini mencerminkan perbedaan premorbid IQ. Pada GB cenderung menunjukkan IQ dalam rentang normal sebelum onset penyakit namun tidak pada gangguan Skizofrenia (Burdick KE, 2015).

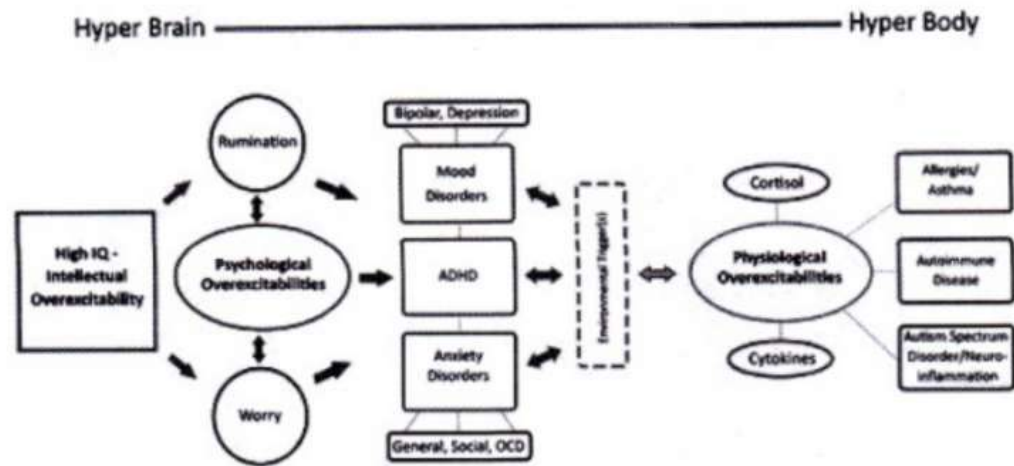
Studi lain di Swedia, populasi secara kohort dengan mengamati skor edukasi yang menyelesaikan studi antara tahun 1988 hingga 1997 dipakai sebagai patokan fungsi intelektual. Diikuti secara kohort dan mendapatkan onset GB antara usia 17-31 tahun pada pencatatan Rumah Sakit Nasional Swedia. Dibandingkan dengan rata-rata performans sekolah, maka mereka yang mempunyai skor lebih rendah, berisiko 2 kali menderita GB, namun risiko tinggi juga didapatkan pada individu dengan prestasi akademik tinggi (Kumar et al., 2010).

Ukuran kecerdasan intelektual IQ adalah merupakan ukuran pemahaman tentang lingkungan sekitar secara luas dan dalam. Angka kejadian gangguan *mood* lebih tinggi pada populasi dengan IQ tinggi, 17.3% lebih tinggi dari rata-rata nasional dengan *relative risk* sebesar 2.82, (peningkatan 182%), sedangkan *relative risk* untuk kombinasi berbagai diagnosis sebesar 3.85 (peningkatan 285%) (Gambar 2) (Karpinski RI et al., 2018).



Gambar 2. Perbandingan prevalensi antara kelompok IQ tinggi dengan rata-rata Nasional untuk semua gangguan *mood* dan meningkat bermakna pada kelompok individu dengan IQ tinggi ($p < .001$).

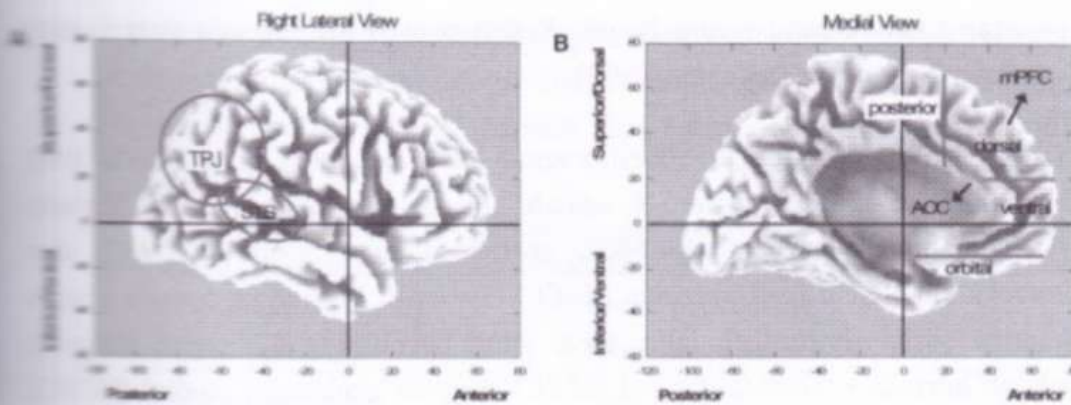
Peneliti mencoba menerangkan bahwa individu IQ tinggi mempunyai kecenderungan terjadi overeksitabilitas intelektual dan hiper-reaktivitas susunan saraf pusat. Sebenarnya ini memberi kesempatan individu IQ tinggi menyadari tentang kreativitas dan pekerjaan artistiknya. Hiper aktivitas juga dapat membawa pada kondisi depresi dan kesehatan mental yang buruk. Respons emosional yang intens terhadap lingkungan meningkatkan kecenderungan menjadi kekhawatiran dan ruminasi. Keduanya potensial menjadi gangguan ansietas dan juga depresi. Peningkatan respons psikologi akan memengaruhi sistem imun, individu yang overeksitabilitas dapat memberikan reaksi kuat terhadap rangsangan luar yang merugikan, dan suara-suara yang mengganggu. Reaksi demikian akan menjadi stresor kronis dan menyebabkan respons imun yang kurang baik (Gambar 3).



Gambar 3. Teori 'Hyper-brain/Hyper-body'.

Domain lain yang terganggu

Theory of Mind (ToM) adalah kemampuan untuk memahami dan memprediksi perilaku orang lain dengan mengatribusi kondisi mental independen terhadapnya (Torres I et al., 2012). ToM meneliti bagaimana mental beroperasi dan bagaimana situasi sosial memengaruhi kondisi mental secara umum supaya merepresentasikan kondisi mental dari individu tertentu memberikan situasi tertentu. Pengetahuan, peraturan dan norma sosial memediasi insight ini (Lieberman MD, 2007; Mitchell RLC et al., 2016). ToM atau *mentalizing*, berkaitan dengan kemampuan kecerdasan sosial yaitu untuk menangkap perilaku berbahaya untuk tujuan agresif dan traits agresif, sehingga sering berkaitan bagaimana kita 'membaca' pikiran dan keyakinan orang lain. Walaupun banyak binatang primata dapat dengan tepat memprediksi perilaku spesifik agresif dari binatang lain, tampaknya hanya manusia dapat memisahkan perspektif mental dari aksi dirinya sendiri dengan dari aksi orang lain. Daerah otak yang memediasi ini adalah korteks medial prefrontal (mPFC) (van Overwalle F, 2009).



Gambar 4. Anatomi otak manusia dan area utama yang terlibat dalam kognisi sosial adalah Temporo-Parietal Junction (TPJ) dan Superior Temporal Sulcus (STS). Mentalizing terlibat daerah korteks medial prefrontal (mPFC) (van Overwalle F, 2009).

Fleksibilitas kognitif menjadi sorotan dan penelitian pada pasien GB. Beberapa penelitian longitudinal menunjukkan defisit fleksibilitas kognitif pada individu remaja dan dewasa yang mengalami GB. Beberapa penelitian longitudinal prospektif menduga bahwa defisit fleksibilitas kognitif sebagai faktor risiko terjadinya GB (McClure-Tone EB, 2010).

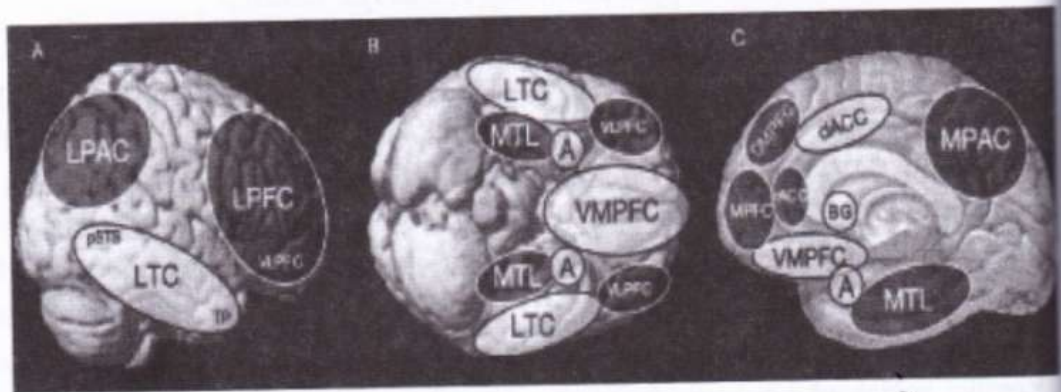
Kognisi sosial

Kognisi sosial adalah memahami dan menyimpan informasi tentang orang lain termasuk *self*, tentang norma interpersonal dan pola perilaku (*scripts*) atau prosedur untuk menavigasi secara efisien dalam lingkungan sosial (van Overwalle F, 2009). Domain kognisi sosial penting dalam menghadapi kehidupan, terdiri dari a) pemahaman tentang diri sendiri, b) pemahaman tentang orang lain, c) mengontrol diri sendiri dan d) proses yang terjadi pada interface dari diri sendiri dan orang lain (Lieberman MD, 2007).

Ada 2 proses utama yang berbeda yaitu a) proses otomatis dan proses kontrol; b) proses berfokus internal dan proses berfokus eksternal. Proses kontrol seperti kesadaran, intensi, usaha serta kemampuan menginterupsi (Wegner dan Bargh, 1998), sedangkan proses otomatis seperti pikiran

spontan yang muncul dalam benak. Kedua proses ini berbeda sistem jalur sarafnya (Smith dan DeCoster, 1999).

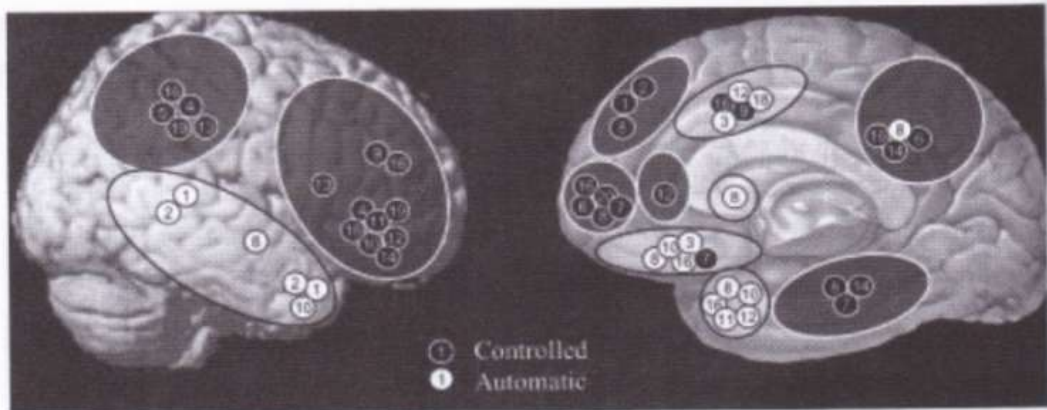
Sistem-X berkaitan dengan sistem kognisi sosial otomatis. Sistem saraf yang berhubungan dengan sistem-X adalah amigdala, ganglia basalis, korteks ventromedial prefrontal (VMPFC), korteks lateral temporal (LTC), dan korteks singulat dorsal anterior (dACC). Sistem-C berkaitan dengan sistem kognisi sosial terkontrol. Jalur saraf yang berhubungan dengan sistem-C adalah korteks prefrontal lateral (LPFC), korteks prefrontal medial (MPFC), korteks parietal lateral (LPAC), korteks parietal medial (MPAC), lobus temporal medial (MTL) dan korteks singulat rostral anterior (rACC) (Lieberman MD, 2007).



Gambar 5. Hipotesis jalur saraf dari sistem-X dan sistem-C dari sisi lateral (A), ventral (B) dan medial (C). X-System (Automaticity) meliputi: ventromedial PFC (VMPFC) (BA11), basal ganglia (BG), amygdala (A), lateral temporal cortex (LTC) [posterior superior temporal sulcus (pSTS) dan temporal pole (TP), dorsal anterior cingulate cortex (dACC). C-System (Control) meliputi: lateral PFC (LPFC) termasuk ventrolateral PFC (VLPFC) (BA47/45/10), medial temporal lobe (MTL), medial parietal cortex (MPAC), lateral parietal cortex (LPAC), rostral ACC (rACC), medial PFC (MPFC) (BA10), dorsomedial PFC (DMPFC) (BA8/9) (Lieberman MD, 2007).

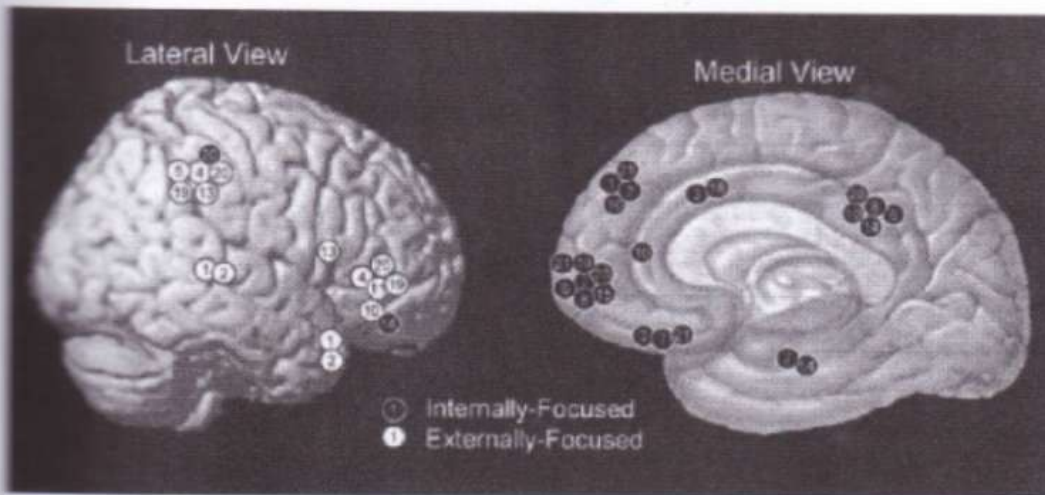
Tabel 1. Proses belajar yang berhubungan dengan sistem-X proses refleksif (analogi dengan otomatis) dan sistem-C proses reflektif (analogi dengan terkontrol) diadaptasi dari Satpute & Lieberman (2006). (Lieberman MD, 2007).

X-System	C-System
Parallel processing	Serial processing
Fast operating	Slow operating
Slow operating	Fast learning
Nonreflective consciousness	Reflective consciousness
Sensitive to subliminal presentations	Insensitive to subliminal presentations
Spontaneous processes	Intentional processes
Prepotent responses	Regulation of prepotent responses
Typically sensory	Typically linguistic
Outputs experienced as reality	Outputs experienced as self-generated
Relation to behavior unaffected by cognitive load	Relation to behavior altered by cognitive load
Facilitated by high arousal	Impaired by high arousal
Phylogenetically older	Phylogenetically newer
Representation of symmetric relations	Representation of asymmetric relations
Representation of common cases	Representation of special cases (e.g. exceptions) Representation of abstract concepts (e.g. negation, time)



Gambar 6. Hubungan regio saraf dari proses otomatis dan terkontrol bagian dari multipel domain kognisi sosial pada sistem-X dan sistem-C. Proses reflektif terkontrol ditandai dengan **●** **○** sedangkan proses refleksi otomatis (Lieberman MD, 2007).

Domain-domainnya adalah: 1. Theory of Mind, 2. Dispositional Attribution, 3. Empathy, 4. Visual Self-recognition, 5. Agency Judgments, 6. Self-reflection, 7. Autobiographical memory, 8. Self-knowledge, 9. Impulse control, 10. Reappraisal, 11. Affect Labelling, 12. Placebo effects, 13. Mirror neuron System, 14. Reflected Appraisals, 15. Judging Similar others, 16. Attitude processes, 17. Social Connection, 18. Social Rejection, 19. Social Reasoning, 20. Moral Decision-Making, 21. Fairness & Trust Processes.



Gambar 7. Hubungan regio saraf dari proses terfokus interna dan proses terfokus eksternal dari multipel domain kognisi sosial. Proses terfokus internal ditandai dengan ❶ sedangkan proses terfokus eksternal ditandai dengan ❷ (Lieberman MD, 2007).

Kemampuan kognisi sosial termasuk kemampuan daerah otak yang disebut *mirror neuron*, yaitu daerah korteks asosiatif dari manusia juga didapatkan pada kera, yang aktif tidak saja saat aksi spesifik dilakukan, tetapi ketika aksi yang sama dilakukan pada manusia lain atau binatang lain. Sistem *mirror* terdiri atas struktur kortikal melibatkan superior temporal sulcus

(STS), inferior parietal lobe (IPL) atau sistem parietal mirror dan premotor cortex (PMC) termasuk girus inferior frontal (IFG) atau sistem mirror frontal. Area PMC bertanggungjawab untuk aksi eksekusi. Temporo-Parietal Junction (TPJ) yang mulai dari STS hingga IPL adalah kandidat untuk area mirror dari kognisi sosial (van Overwalle F, 2009). Fungsi TPJ adalah menyimpulkan niat yang mendasari perilaku atau gerak sosial yang dipersepsi, mengidentifikasi aksi sosial sebagai diri sendiri (*self*) atau berbeda dari *self*, dan membedakan niat sosial *self* dari orang lain bahkan bila itu menyimpang.

Pasien GB menunjukkan disfungsi sosial umum tetapi juga pola gejala yang luas seperti iritabel, impulsif, withdrawal yang memengaruhi relasinya. Proses rekognisi dan interpretasi isyarat sosial sebagai ketrampilan yang kurang pada pasien GB. Ketrampilan ini mengenai labelisasi emosi dari ekspresi wajah misalnya membedakan emosi, menamai dan menilai intensitasnya. Terdapat perbedaan yang lebih menurun secara konsisten ketrampilan ini pada individu GB anak, remaja dan dewasa terlepas dari kondisi *mood* saat diperiksa. Masih menjadi perdebatan apakah ini *trait based* ataukah *state based*, walaupun didapatkan juga kurang (McClure-Tone EB, 2010).

Kaitan kognitif dengan *mood*

Hampir semua teori tentang emosi dan regulasi emosi melibatkan proses kognitif. Menurut beberapa teori emosi, kognisi memberikan pola untuk menilai stimulus internal dan eksternal. Emosi dengan derajat kuat memengaruhi fungsi eksekutif, karena sumbernya mendapat prioritas atensi terhadap rangsangan tinggi dan menonjol serta rangsangan relevan emosi. Prioritas dari sumber yang mendapat perhatian kognitif adalah stimulus yang memberikan intensitas motivasi tinggi atau menginduksi bangkitan yang tinggi (*high arousal*). Sebaliknya, emosi positif dengan bangkitan yang rendah secara teori dan praktik lebih berhubungan dengan kognitif fleksibilitas yang lebih besar dan perhatian yang luas, juga lebih sulit menghambat perhatian untuk distraksi (Lima IMM et al., 2018).

Bukti neurobiologis menunjukkan bahwa korteks prefrontal mengontrol keadaan *mood* dan afek dan terganggu pada individu GB, yaitu peningkatan aktivasi neuron di regio untuk rangsangan yang kuat emosi di amigdala dan ventral striatum dibandingkan dengan daerah yang kurang aktivasi di regio regulasi emosi seperti korteks prefrontal. Juga terdapat berkurangnya pola konektivitas saraf pada regio yang terlibat pada kontrol dari atas ke bawah (*top-down control*) yang menyebabkan reaktif pada individu GB (Lima IMM et al., 2018).

Banyak penelitian neuron dan perilaku menunjukkan bukti bahwa regulasi emosi yang efektif terletak pada kekuatan fungsi eksekutif khususnya bagian inhibisi. Di luar bukti bahwa kemampuan kognitif mendukung regulasi emosi, adanya peningkatan emosi menunjukkan ketidakmampuan fungsi eksekutif. Sehingga pada individu defisit kognitif cenderung menunjukkan peningkatan kondisi perasaan yang pada akhirnya berkontribusi pada performans kognitif. Gangguan Bipolar adalah secara alamiah menunjukkan interaksi antara kognisi dan emosi. Walaupun demikian, sering emosi dikatakan terpisah dari defisit kognitif pada GB. Pasien GB menunjukkan lebih mengalami kesulitan untuk mengerjakan tugas kognitif yang mengintegrasikan rangsang emosi daripada tugas yang tanpa rangsang emosi. Sehingga tugas dengan rangsang emosi lebih menunjukkan kekuatan prediktif untuk kemampuan regulasi emosi daripada tugas tanpa rangsan emosi (Lima IMM et al., 2018).

Pemeriksaan fungsi kognitif

Pemeriksaan fungsi kognitif disepakati untuk pasien Skizofrenia yaitu *MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB)* yang menilai atensi/vigilance, kecepatan pemrosesan, memori kerja, proses belajar verbal (auditoriverbal), proses belajar visual (visuospasial), pemikiran sebab-akibat, dan pemecahan masalah serta kognisi sosial. Walaupun disepakati untuk pasien Skizofrenia, namun digunakan juga untuk pasien GB (Burdick KE, 2015).

Berbagai pemeriksaan fungsi kognitif yang sering dilakukan pada penelitian GB adalah sebagai berikut: (Torres I et al., 2012).

Tabel 2. Berbagai tes neuropsikologis, penjelasannya dan domain kognitif yang dinilai (Torres I et al., 2012).

Neuropsychological test	Description	Cognitive domain
Continuous Performance Test	A computerized attention task in which an individual is asked to respond to all letters flashing on the computer screen except for a target letter	Sustained attention/Vigilance
WAIS Digit Span Forwards	Subjects repeat a fixed random series of numbers of increasing length in direct order	Attention
WAIS Digit Span Backwards	Subjects repeat a fixed random series of numbers of increasing length in reverse order	Working memory
Train-Making Test-part A	Subjects use a pencil to connect a series of 25 encircled numbers in numerical order	Attention Processing speed
Train-Making Test-part B	Subjects connects 25 encircled numbers and letters in numerical and alphabetical order, alternating between the numbers and letters	Executive function Working Memory Processing speed
WAIS Digit Symbol	Subjects fill in symbols beneath numbers according to a digit/symbol key as rapidly as possible for 120 s	Processing speed
Category Fluency (Animal Naming)	Subjects name as many animals as possible within 1 min	Frontal executive function Processing speed
Letter Fluency (FAS Controlled Oral Word Association)	Subjects name as many words as possible within 1 min and are instructed not to use proper nouns, numbers or morphological variations of words	Frontal executive function Processing speed
Stroop Color-Word Test	Part 1 consists of reading color names in black ink. Part 2 requires the subjects to say the color of colored 'XXXs'. In part 3, the color words are printed in incongruent ink colors, and the subjects are asked to name the color instead of	Executive function Attention Processing speed

	reading the color word. The subjects have to suppress a habitual response in favor of an unusual one	
Wisconsin Card Sorting Test	Subjects are required to match a series of 128 cards to one of four stimulus cards. Subjects are not told with criterion to use (color, number or shape), only whether the card is placed in the correct or incorrect category. The categorization rule shifts after ten consecutive correct placements and subjects have to search for the new rule	Executive function
Hayling Sentence Completion Task	Examiner reads out 15 sentences with the last word missing. In the first section (response initiation), the sentences must be completed with a single word that is contextually predicted. In the second section (response inhibition), the word given has to be totally unconnected	Executive function
Go/No-Go Task	Participants are required to perform an action given certain stimuli (e.g. press a button-Go) and inhibit that action under a different set of stimuli (e.g., not press that same button - No- Go)	Executive function Attention
CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) Intradimensional/ Extradimensional Set Shifting	The test has nine stages that progress from a simple discrimination of two shapes to a compound discrimination between to pink shapes and two white lines through to an intradimensional shift that requires subjects to maintain their response to shapes rather than lines, and finally to an extradimensional shift that requires subjects to shift their attention to the lines. The subjects progress to a subsequent stage by making six consecutive correct responses within 50 trials	Executive function

WAIS Letter-Number Sequencing	Patient are required to listen to an auditory presentation of alternating numbers and letters and then repeat back the numbers in ascending order, followed by the letter alphabetically	Working Memory
California Verbal Learning Test	Verbal learning: list-learning task (16 words, four words from each of four semantic categories). There are five immediate free recall trials of list A followed by an interference list B that is presented once Verbal recall: short-delay recall of list A is tested in both free and cued forms. Cues are given in the form of the four categories. Following 20 min of nonverbal tests, long delay-free and cued recalls from list A are recorded	Verbal learning and memory
Rey Auditory Verbal Learning Test	Verbal learning: five presentations of lists of 15 words followed by free recall on each trial Recall: free recall of the words from the original list	Verbal learning and memory
CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Test-Revised; WMS: Wechsler Memory Scale		

Teori Reservasi Kognitif

Teori Reservasi kognitif (*cognitive reserve/CR*) adalah konsep yang dibangun sebagai faktor protektif untuk beberapa gejala klinis setelah mengobservasi bahwa tidak ada hubungan langsung antara derajat kerusakan otak dan manifestasi klinis. CR menunjukkan pada hipotesis bahwa kapasitas dari otak dewasa untuk mengatasi patologi otak untuk meminimalkan simptomatologi (Forcada I et al., 2015; Anaya C et al., 2016). CR menjadi faktor penting yang berkontribusi pada tampilan neuropsikologis yang bervariasi pada GB. Teori CR menegaskan bahwa individu mempunyai otak resilien (Hinrichs KH, 2017). CR yang dinilai adalah premorbid IQ, tingkat pendidikan, pencapaian pekerjaan, kegiatan sosial (*leisure activities*). Individu dengan CR yang lebih tinggi mempunyai fungsi kognitif yang lebih baik dalam

kecepatan pemrosesan, memori kerja, memori verbal dan visual dan fungsi eksekutif, perhatian, dan fungsi psikososial. Dari hasil penelitian, individu dengan CR yang lebih rendah menunjukkan gangguan yang lebih parah. Gangguan kognitif sebagai determinan ketidakmampuan berfungsi pada individu GB bersama determinan lain yaitu keparahan penyakit, kronisitas, gejala residual memberikan luaran fungsi yang buruk. CR signifikan prediktif untuk fungsi pasien GB eutimik. CR berhubungan positif dengan komponen fisik dari SF-36, namun berkorelasi negatif dengan komponen mental. Hasil ini menguatkan bahwa CR memegang peran penting dalam perjalanan penyakit dan prognosis GB sehingga perlu dipertimbangkan secara klinis maupun pada penelitian (Anaya C et al., 2016). CR yang tinggi berhubungan dengan fungsi neurokognitif yang lebih baik serta hasil luaran klinis yang lebih baik dan dapat memprediksi fungsi diikuti hingga 2 tahun pada pasien dengan episode psikotik. CR masih sebagai konsep yang baru pada GB sehingga memerlukan banyak penelitian untuk memahami perbedaan individual (Solé B et al., 2017).

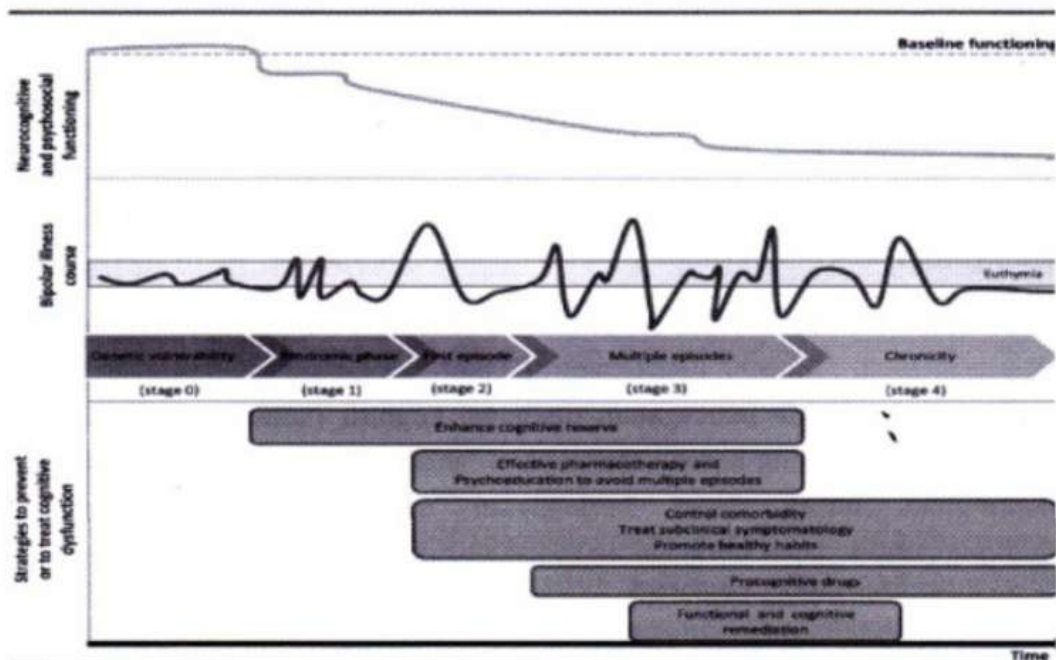
Penanganan

Perjalanan panjang penyakit dan penanganan pasien GB dengan gejala-gejalanya, fungsi neurokognitif dan psikososial serta strategi penanganan terutama pencegahan disfungsi kognitif (Solé B et al., 2017). Pencegahan ini penting karena merupakan faktor protektif untuk terjadinya kekambuhan, untuk dapat berkegiatan mengatasi masalah-masalah kehidupan, untuk dapat berkegiatan sosial, untuk mencapai fungsi psikososial dan kualitas hidup yang lebih baik.

Sementara itu obat-obatan untuk GB dapat mempunyai dampak pada fungsi kognitif. Efek defisit kognitif pada penggunaan Litium bervariasi. Penggunaan litium jangka panjang dilaporkan mempunyai efek samping kognitif (Sanches M et al., 2015). Di antara golongan antikonvulsan, asam valproat dikaitkan dengan hendaya ringan pada atensi, memori jangka pendek dan jangka panjang serta kecepatan motorik; karbamazepin dan lamotrigin menimbulkan hendaya memori yang ringan; topiramate yang tidak diindikasikan untuk pasien GB namun digunakan untuk prevensi migrain atau

mengontrol berat badan, dihubungkan dengan efek hendaya kognitif yang luas (Burdick KE, 2015). Penelitian lain penggunaan golongan antikonvulsan pada pasien GB menunjukkan efek positif atau pro-kognitif selama 6 bulan pemakaian dan dari lamotrigin menunjukkan skor fungsi kognitif yang terbaik (Sanches M et al., 2015). Tidak ada antipsikotika atipikal yang menunjukkan lebih baik dari yang lainnya untuk fungsi kognitif (Solé B et al., 2017).

Penanganan gejala kognitif pada GB perlu memperhatikan perjalanan gangguan GB, perjalanan fungsi neurokognitif dan psikososial, sehingga dapat menentukan strategi mencegah dan menangani disfungsi kognitif (gambar 7) (Solé B et al., 2017).



Gambar 7. Perjalanan penyakit GB dengan perjalanan fungsi neurokognitif dan psikososial, strategi mencegah dan menangani disfungsi kognitif (Solé B et al., 2017).

Dari perspektif psikofarmakologi, terdapat medikasi dengan potensi efikasi yang berbeda untuk mengatasi hendaya fungsi kognitif. Golongan kolinesterase inhibitor, antagonis reseptor glutamat, antagonis reseptor

glukokortikoid, agonis dopaminergik, insulin intranasal, beberapa antioksidan, eritropoietin, dan lain-lain. Walaupun demikian, masih belum ada pengobatan secara farmakologis yang mantap untuk hendaya kognitif, karena hasil penelitian belum ada data yang meyakinkan.

Mifepristone, suatu antagonis reseptor kortikosteroid menunjukkan bukti awal meningkatkan memori kerja spasial pada pasien bipolar depresi pada 2 studi. Peningkatan fungsi kognitif tidak diikuti perbaikan mood depresi. Pramipexole, suatu agonis dopaminergik bermanfaat untuk kecepatan pemrosesan dan memori kerja hanya pada pasien bipolar I yang eutimik pada penelitian selama 8 minggu, buta ganda dengan kontrol plasebo. Intranasal insulin menunjukkan peningkatan fungsi eksekutif (tes trail making B) pada pasien bipolar eutimik, walaupun tidak menunjukkan efek terapeutik pada kognisi primer dan sekunder seperti memori. Demikian pula penelitian dengan memberi *withania somnifera*, obat herbal dengan antioksidan dan efek proteksi saraf pada pasien bipolar yang eutimik dan subsindromal, menunjukkan efek positif pada beberapa pengukuran kognitif, khususnya memori kerja auditory-verbal. Erythropoietin, suatu terapi ajunctive yang meningkatkan pengukuran kognitif sekunder dan tersier berkaitan dengan konsentrasi atau *sustained attention*, memori kerja, fungsi eksekutif, dan rekognisi ekspresi wajah pada pasien bipolar yang eutimik, tetapi tidak memori verbal sebagai fungsi kognitif primer. Galantamine, suatu kolinesterase inhibitor bermanfaat pada memori verbal (McIntyre RS et al., 2012; Chengappa KN et al., 2013; Solé B et al., 2017).

Pendekatan non-farmakologis seperti remediasi kognitif pada GB bermanfaat. Suatu studi pada pasien GB meningkatkan fungsi psikososial setelah menerima 14 sesi remediasi kognitif secara individual. Remediasi fungsional adalah intervensi inovatif yang bertujuan merestorasi fungsi psikososial spesifik yang dirancang untuk pasien GB. Efek remediasi fungsional ini, terbukti dalam penelitian random dengan kontrol membandingkan remediasi fungsional dengan psikoedukasi dan terapi seperti biasa untuk pasien GB I dan GB II. Suatu studi longitudinal selama 1 tahun menunjukkan perbaikan pada domain fungsi dan juga memori verbal meningkat setelahnya. Remediasi fungsional juga tampak efektif pada

subsindromal GB. Penelitian lain tentang program remediasi fungsional yang mengkombinasikan sesi individu dan sesi kelompok, juga menunjukkan hasil yang positif pada pasien GB I. Sementara studi lain menunjukkan remediasi kognitif tidak efektif untuk memperbaiki disfungsi kognitif pada pasien yang remisi parsial (Solé B et al., 2017).

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi fungsi kognitif yang dapat menentukan prognosis, seperti pencapaian edukasi dan IQ premorbid (variabel penentu dari reservasi kognitif), gejala klinis (remisi atau episode akut), gejala depresi subklinis, gejala psikotik, subtype bipolar, komorbiditas psikiatrik dan medis, lama sakit (kronisitas), jumlah episode, farmakoterapi, pengalaman trauma masa kanak (Solé B et al., 2017).

Strategi preventif untuk disfungsi kognitif pada GB adalah: mencegah episode multipel dengan pengobatan farmakoterapi yang efektif serta program psikoedukasi, menghindari medikasi yang bersamaan yang memengaruhi fungsi kognitif, mengobati gejala depresi subklinis, mengontrol komorbiditas fisik dan psikiatrik, melakukan remediasi kognitif, mempromosikan kebiasaan hidup sehat, melakukan latihan fisik aerobik, menambahkan terapi pro-kognitif, penggunaan tehnik stimulasi non-invasif seperti TMS (*transcranial magnetic stimulation*), DTMS (*deep transcranial magnetic stimulation*), tDCS (*transcranial direct current stimulation*) (Solé B et al., 2017).

Penutup

Begitu kompleksnya fungsi kognitif yang mengenai pasien GB, oleh karenanya perlu mendapat perhatian. Fungsi kognitif pada saat sebelum sakit pada pasien GB bukan merupakan gambaran yang dominan tidak seperti gangguan psikiatrik yang berat lainnya. Fungsi kognitif merupakan faktor risiko untuk GB. Gambaran fungsi kognitif yang terganggu pada pasien GB adalah kecepatan memroses informasi/psikomotor, perhatian, memori verbal, fungsi eksekutif, dan penghambat respon. Pada mayoritas pasien, fungsi kognitif relatif stabil, tidak bertambah parah secara cepat setelah mengalami gangguan bipolarnya, walaupun risiko menjadi demensia pada usia lanjut lebih meningkat.

Fungsi kognitif khususnya kognisis sosial mungkin dapat sebagai indikator kerentanan atau petanda gangguan bipolar sejak dini. Pada anak-anak yang menunjukkan gejala GB ditemukan berbeda fungsi sosialnya dibandingkan temannya yang tanpa gejala, terlepas dari episodenya aktif atau tidak (McClure-Tone EB, 2010).

Hendaya kognitif pada GB merupakan prediktor kunci dari luaran fungsional dan dapat memprediksi penurunan fungsi di atas dan di luar peran gejalanya (Lima IMM et al., 2018). Sehingga perlu mengidentifikasi indikator fungsi kognitif terpisah dari gejala-gejalanya untuk memprediksi fungsi psikososial. Ini juga untuk target intervensi dini seperti remediasi kognitif (Bernabei L et al., 2016; Hinrichs KH, 2017).

Penanganan farmakologis maupun non-farmakologis diperlukan untuk mencegah perburukan bahkan meningkatkan fungsi kognitif pada pasien GB.

Daftar Pustaka

- Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin Cdel M, Ayuso-Mateos JL, CIBERSAM Functional Remediation Group. 2016. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand.*, May;133(5):386-98. doi: 10.1111/acps.12535. Epub 2015 Dec 30.
- Bernabei L, Pompili E, Pancheri C, Bersani SF, Minichino A, Corrado A, De Michele F, Macrì F, Chiaie RD. 2016. Cognitive Trajectories in High Premorbid Social Functioning Bipolar Patients. *Mental Health in Family Medicine*, 12:250-261. Mental Health and Family Medicine Ltd.
- Burdick KE, Ketter TA, Goldberg JF, Calabrese JR. 2015. Assessing Cognitive Function in Bipolar Disorder: Challenges and Recommendations for Clinical Trial Design. *J Clin Psychiatry*. 2015 March ; 76(3): e342-e350. doi:10.4088/JCP.14cs09399.
- Chengappa KN, Bowie CR, Schlicht PJ, Fleet D, Brar JS, Jindal R. 2013. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of withania somnifera for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 74:1076-1083.

- Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ³, Pell JP, Smith DJ, Evans JJ. 2016. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016 Nov 15;205:165-181. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.063.
- Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 25, 214–222.
- Hinrichs KH, Easter RE, Angers K, Pester B, Lai Z, Marshall DF, Kamali D, McInnis M, Langenecker SA, Ryan KA. 2017. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 19:50–59. wileyonlinelibrary.com/journal/bdi.
- Kapczinski NS, Narvaez JC, Magalhães PV, Bücker J, Peuker AC, Loredó AC, Troiano F, Czepielewski L, Rosa A, Fries GR, Gama CS. 2016. Cognition and functioning in bipolar depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38:201–206. *Associação Brasileira de Psiquiatria*. doi:10.1590/1516-4446-2014-1558.
- Karpinski RI, Kolb AMK, Tetreault NA, Borowski TB. 2018. High intelligence: A risk factor for psychological and physiological overexcitabilities. *Intelligence* 66; 8–23. www.elsevier.com/locate/intell.
- Kumar CTS, Frangou S. 2010. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis*, 1(3) 85–93. DOI: 10.1177/2040622310374678.
- Lieberman MD. 2005. Principles, processes, and puzzles of social cognition: an introduction for the special issue on social cognitive neuroscience. *Neuroimage* 28:745–56
- Lieberman MD. 2006. D3-theory: a role for right ventrolateral prefrontal cortex in disruption, disambiguation, and detachment from immediate experience. *Perspect. Psychol. Sci.*
- Lieberman MD. 2007. Social Cognitive Neuroscience: A Review of Core Processes. *Annu. Rev. Psychol.*, 58:259–89.
- Lima IMM, Peckhama AD, Johnsona SL. 2018. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev.*, February; 59: 126–136. doi:10.1016/j.cpr.2017.11.006.

- McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Vaccarino A, Macqueen G, Lewis GF, Kennedy SH.** 2012. A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14:697-706.
- McClure-Tone EB.** 2010. Chapter 11. Social Cognition and Cognitive Flexibility in Bipolar Disorder. From *Understanding Bipolar Disorder: A Developmental Psychopathology Perspective*. Edited by David J. Miklowitz and Dante Cicchetti. Copyright by The Guilford Press. All rights reserved.
- Mitchell RLC, Young AH.** 2016. Theory of Mind in Bipolar Disorder, with Comparison to the impairments Observed in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. www.frontiersin.org. January, Volume 6, Article 188.
- Sanches M, Bauer IE, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Soares JC.** 2015. The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Current Status and Perspectives. *Am J Ther.* 22(6): 477-486. doi:10.1097/MJT.000000000000120.
- Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, del Mar Bonnin C, Torres I, Varo C, Grande I, Valls E, Salagre E, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Carvalho AF, Vieta E.** 2017. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8): 670-680. doi:10.1093/ijnp/pyx032.
- Torres I, Solé B, Vieta E, Martinez-Aran A.** 2012. Neurocognitive impairment in the bipolar spectrum. *Neuropsychiatry*, 2(1), 43-55 ISSN 1758-2008.
- Van Overwalle F.** 2009. Social Cognition and the Brain: A Meta-Analysis. *Human Brain Mapping* 30:829-858.

-mmm-

43. The Importance of Cognitive Function in Mood Disorders

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

13%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.karger.com Internet Source	1%
2	docplayer.nl Internet Source	1%
3	www.ocf.berkeley.edu Internet Source	1%
4	Taylor Tavares, J.V.. "Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression", <i>Biological Psychiatry</i> , 20071015 Publication	1%
5	hdl.handle.net Internet Source	1%
6	Olié, E., M. Seyller, S. Beziat, J. Loftus, F. Bellivier, T. Bougerol, R. Belzeaux, J. M. Azorin, S. Gard, J. P. Kahn, C. Passerieux, M. Leboyer, B. Etain, C. Henry, and P. Courtet. "Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe suicide attempt", <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i> , 2014. Publication	1%

7	A Martinez-Aran. "Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome", <i>Bipolar Disorders</i> , 6/2004 Publication	1 %
8	T. Christodoulou, M. Lewis, G.B. Ploubidis, S. Frangou. "The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder", <i>European Psychiatry</i> , 2006 Publication	1 %
9	openaccess.city.ac.uk Internet Source	1 %
10	www.researchgate.net Internet Source	1 %
11	J. Pena-Casanova. "Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test", <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> , 08/05/2009 Publication	<1 %
12	www.annualreviews.org Internet Source	<1 %
13	acn.oxfordjournals.org Internet Source	<1 %
14	docplayer.net Internet Source	

<1 %

15

Chang, J.S.. "Differential pattern of semantic memory organization between bipolar I and II disorders", Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 20110601

Publication

<1 %

16

www.nature.com

Internet Source

<1 %

17

www.ncbi.nlm.nih.gov

Internet Source

<1 %

18

www.cambridge.org

Internet Source

<1 %

19

link.springer.com

Internet Source

<1 %

20

docksci.com

Internet Source

<1 %

21

Frank Van Overwalle. "Social cognition and the brain: A meta-analysis", Human Brain Mapping, 03/2009

Publication

<1 %

22

teses.usp.br

Internet Source

<1 %

23

tesisenred.net

Internet Source

<1 %

24 Alexander, D.M.. "The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades", *Biological Psychology*, 200707

Publication

<1 %

25 Göran Persson. "Subclinical dementia. Relation to cognition, personality and psychopathology: A nine-year prospective study", *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 04/1991

Publication

<1 %

26 www.clinicaltrials.gov

Internet Source

<1 %

27 "Bipolar Disorder", Wiley, 2010

Publication

<1 %

28 André Ponsoni, Laura Damiani Branco, Charles Cotrena, Flávio Milman Shansis, Rochele Paz Fonseca. "The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder", *Journal of Affective Disorders*, 2020

Publication

<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

43. The Importance of Cognitive Function in Mood Disorders

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25
