

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

Andi Hernaningsih<sup>1</sup>, Junus Baan<sup>1</sup>, Sri Asriyani<sup>1</sup>, Andi Alfian Zainuddin<sup>2</sup>, Cahyono Kaelan<sup>3</sup>, Nikmatia Latief<sup>1</sup>, Amelia Bachtiar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Korespondensi Penulis : inchyghazaly@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan :** Penyakit Alzheimer ditandai dengan perubahan kortikal yang luas, hilangnya neuron, munculnya plak senilis dan neurofibrillary tangles. Meskipun diagnosis definitif didasarkan pada pemeriksaan patologis, kemajuan terbaru dalam teknik pencitraan neurologis seperti *magnetic resonance imaging* (MRI), dapat berkontribusi untuk diagnosis dini gangguan kognitif ringan dan penyakit Alzheimer. *Apparent diffusion coefficient* (ADC) merupakan teknik MRI yang dapat mencerminkan gerakan molekuler air di dalam jaringan, sehingga memberikan informasi tentang integritas jaringan. ADC dapat berperan dalam mendeteksi atrofi cerebral tahap mikroskopis sehingga merupakan marker yang potensial untuk mendeteksi neurodegeneratif dini. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi ADC value grey matter pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien usia lanjut.

**Metode:** Desain penelitian *cross-sectional* dilakukan pada 30 pasien berusia lebih dari 45 tahun yang memenuhi syarat dan menjalani pemeriksaan MRI kepala. Dilakukan penilaian *ADC value grey matter* pada hipokampus bilateral. Setelah itu dilakukan pemeriksaan MoCA-INA untuk menilai fungsi kognitif pasien. Pasien dibagi menjadi 2 kategori yaitu normal, dengan terdapat gangguan fungsi kognitif. Korelasi antara *ADC value grey matter* pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan MoCA-INA pada pasien usia lanjut dinilai dengan menggunakan uji korelasi Pearson. Penilaian sensitivitas dan spesifisitas dilakukan dengan pengujian *Receiver Operator Characteristic* (ROC) curve

**Hasil :** Didapatkan paling banyak pasien dengan jenis kelamin perempuan (53,3%) dan rentang usia 50-59 tahun (36,7%) dan 60-69 tahun (33,3%). Didapatkan rerata nilai ADC pada hipokampus kanan sebesar  $1312,9 \pm 351,8 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik dan hipokampus kiri sebesar  $1286,9 \pm 292,6 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik. Terdapat peningkatan rerata ADC value pada hipokampus kanan dan kiri seiring dengan peningkatan usia. Terdapat korelasi positif bermakna antara ADC value pada hipokampus kanan dan kiri dengan skor MoCA. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk memprediksi gangguan fungsi kognitif didapatkan pada nilai cut-off sebesar  $1158,5 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kanan dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 75% dan sebesar  $1163,0 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kiri dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 83,3%.

**Kesimpulan :** Penelitian ini menunjukkan bahwa penilaian ADC value hipokampus dapat menjadi alat diagnostik untuk memprediksi gangguan fungsi kognitif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik

**Kata Kunci :** ADC value., Alzheimer., gangguan fungsi kognitif., Montreal Cognitive Assessment

### ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease is characterized by extensive cortical changes, loss of neurons, the appearance of senile plaques and neurofibrillary tangles. Although definitive diagnosis is based on pathological examination, recent advances in neurological imaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI), may contribute to the early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Apparent diffusion coefficient (ADC) is an MRI technique that can reflect the movement of water molecules in tissues, thereby providing information about tissue integrity. ADC can play a role in detecting microscopic cerebral atrophy therefore is a potential marker for early neurodegenerative detection. This study aims to assess the correlation

**Methods:** A cross-sectional study design was performed on 30 eligible patients aged over 45 years who underwent head MRI examination. ADC value was evaluated in bilateral hippocampus. Montreal Cognitive Assessment (MoCA INA) examination was then performed to assess the patient's cognitive function. Patients are divided into 2 categories, namely normal and impaired cognitive function. The correlation between gray matter ADC value and cognitive impairment based on Montreal Cognitive Assessment (MoCA-INA) in elderly patients was assessed using the Pearson correlation test. Sensitivity and specificity were obtained using the ROC curve

**Results:** Most of the patients were female (53.3%) with age 50-59 years old (36.7%) and 60-69 years old (33.3%). The average ADC value in the right hippocampus was  $1312.9 \pm 351.8 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/second and the left hippocampus was  $1286.9 \pm 292.6 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/second. There is an increase in the mean ADC value of right and left hippocampus with increasing age. There is a significant positive correlation between ADC value in both hippocampus and MoCA score. The highest level of sensitivity and specificity for predicting impaired cognitive function was obtained at a cut-off value of  $1158.5 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/sec in the right hippocampus with a sensitivity of 77.8% and a specificity of 75% and  $1163.0 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup> /second in the left hippocampus with a sensitivity of 88.9% and a specificity of 83.3%.

**Conclusion:** This study shows that hippocampal ADC value assessment can be a diagnostic tool to predict cognitive function disorders with good sensitivity and specificity

**Keywords:** ADC value., Alzheimer., impaired cognitive function., Montreal Cognitive Assessment

## PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang paling umum dan penyebab utama demensia, terhitung sekitar 50-70% kasus. Penyakit Alzheimer saat ini terbagi menjadi tiga fase: fase praklinis, di mana mekanisme patogenik penyakit telah dimulai namun tidak ada penurunan kognitif objektif yang dapat didiagnosis; fase prodromal, di mana gejala kognitif objektif ringan dapat diidentifikasi, namun tidak cukup parah untuk memenuhi kriteria demensia; dan fase demensia, di mana penurunan kognitif mengganggu aktivitas sehari-hari.<sup>1,2</sup> Berbagai instrumen penilaian kognitif secara klinis dibuat untuk membantu klinisi menilai fungsi kognitif global secara cepat. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA INA) merupakan instrumen skrining cepat untuk demensia dan dianggap dapat menilai masalah kognitif yang lebih luas (misalnya, fungsi perhatian/eksekutif, visuospasial, dan bahasa). MoCA INA telah terbukti sensitif untuk menilai disfungsi eksekutif dalam berbagai kondisi neurologis, termasuk penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson.<sup>3</sup> Penelitian di bidang penyakit neurodegeneratif saat ini difokuskan pada pelacakan biomarker yang dapat menentukan fase praklinis dari penyakit alzheimer pada populasi lanjut usia, mengkarakterisasi kelompok risiko untuk memulai pengobatan secara dini yang dapat menunda perkembangan penyakit.<sup>4</sup> Penyakit Alzheimer ditandai dengan perubahan kortikal yang luas, hilangnya neuron, munculnya plak senilis dan neurofibrillary tangles.<sup>5,6</sup> Meskipun diagnosis definitif didasarkan pada pemeriksaan patologis, kemajuan terbaru dalam teknik pencitraan neurologis seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat berkontribusi untuk diagnosis dini gangguan kognitif ringan dan penyakit Alzheimer. Saat ini, dengan berkembangnya advanced MRI, maka semakin banyak sekuens dan teknik seperti Arterial Spin Labelling (ASL), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Diffuse Tensor Imaging (DTI), Diffuse Weighted Imaging (DWI) dengan <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>  
doi:10.24843.MU.2023.V12.i11.P12

apparent diffusion coefficient (ADC) value yang dapat berperan untuk mendeteksi perubahan struktural dan fungsional otak pada pasien dengan gangguan kognitif.<sup>6</sup> DWI-ADC merupakan teknik MRI yang dapat mencerminkan gerakan molekuler air di dalam jaringan, sehingga memberikan informasi tentang integritas jaringan. Setelah dilakukan sekuens DWI, dapat dilakukan perhitungan nilai diffusion coefficient yang disebut juga nilai ADC. ADC dapat berperan dalam mendeteksi atrofi cerebral tahap mikroskopis sehingga merupakan marker yang potensial untuk mendeteksi neurodegeneratif dini.<sup>7-9</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi ADC value grey matter pada MRI kepala dengan gangguan kognitif menggunakan MoCA-INA pada pasien usia lanjut.

## METODE

### Populasi dan sampel

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Biomedik pada Manusia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, dilakukan pengambilan data dengan desain *cross sectional*. Kami mengumpulkan data rekam medis pasien berusia > 45 tahun yang menjalani MRI kepala di Instalasi Radiologi Rumah Sakit Dokter Wahidin Sudirohusodo Makassar dari bulan November 2022 hingga Januari 2023 dan didapatkan 30 sampel (14 orang laki-laki, 16 orang perempuan). Kriteria inklusi mencakup semua pasien berusia > 45 tahun yang melakukan pemeriksaan MRI kepala sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan gangguan organik otak (trauma, tumor, stroke, infeksi), Pasien dengan retardasi mental dan gangguan psikiatri, Pasien yang menolak diikutsertakan dalam penelitian dan Pasien yang tidak dapat menyelesaikan tes MoCa INA

### Pengambilan data

Alat yang digunakan adalah pesawat MRI 3.0 Tesla Signa GE (General Electric). Dilakukan pencatatan *ADC value grey matter* pada hipokampus bilateral dengan

menempatkan *region of interest* (ROI) pada ADC map, yang memiliki besaran area yang sama (umumnya dapat digunakan 27 pixel / 108mm<sup>2</sup>) dan dicatat nilai ADC yang tertinggi. Pemeriksaan MoCa-INA dilakukan dengan cara mewawancarai pasien saat pengambilan hasil pemeriksaan atau mengambil data hasil pemeriksaan MoCa-INA distatus rekam medis pasien. Nilai MoCa-INA dikelompokkan menjadi skor  $\leq 24$  yang menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif, dan skor  $> 24$  yang

menunjukkan tidak adanya penurunan fungsi kognitif atau normal.

#### Analisa statistik

Pengolahan data menggunakan uji korelasi Pearson. Pengolahan data akan menggunakan software Statistical Programme Social Science (SPSS) versi 22.0.

#### Hasil

##### Karakteristik umum

**Tabel 1.** Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umum

Karakteristik	N = 30	%
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	14	46,7
Perempuan	16	53,3
<b>Kategori usia</b>		
45-49 tahun	6	20,0
50-59 tahun	11	36,7
60-69 tahun	10	33,3
> 70 tahun	3	10,0
<b>Riwayat pendidikan</b>		
SMP	7	23,3
SMA	13	43,3
S1	9	30,0
S2	1	3,3
<b>Pemeriksaan MoCA</b>		
Normal	12	40,0
Penurunan fungsi kognitif	18	60,0

Dari keseluruhan 30 sampel, didapatkan jenis kelamin yang paling banyak adalah perempuan, sebanyak 16 sampel (53,3%). Berdasarkan kategori usia, didapatkan usia yang paling banyak adalah kategori usia 50-59 tahun sebanyak 11 sampel (36,7%) diikuti dengan kategori usia 60-69 tahun, sebanyak 10 sampel (33,3%). Rerata usia yang didapat adalah 58,23  $\pm$  9,246. Berdasarkan riwayat

pendidikan, didapatkan jenjang pendidikan terbanyak adalah SMA, sebanyak 13 sampel (43,3%). Berdasarkan pemeriksaan MoCA-INA, didapatkan paling banyak menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif, sebanyak 18 sampel (60,0%) sedangkan yang normal sebanyak 12 sampel (40,0%).

**Tabel 2.** Distribusi sampel berdasarkan pemeriksaan ADC value

Regio	Rerata ADC value	SD
Hipokampus kanan	1312,9 (733-2265)	$\pm$ 351,8
Hipokampus kiri	1286,9 (861-1911)	$\pm$ 292,6

Didapatkan rerata ADC value pada hipokampus kanan sebesar 1312,9  $\pm$  351,8 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik dengan nilai minimum 733 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik dan nilai maksimum 2265 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik. Rerata ADC value pada hipokampus

kiri sebesar 1286,9  $\pm$  292,6 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik dengan nilai minimum sebesar 861 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik dan nilai maksimum sebesar 1911 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik.

**Tabel 3.** Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus

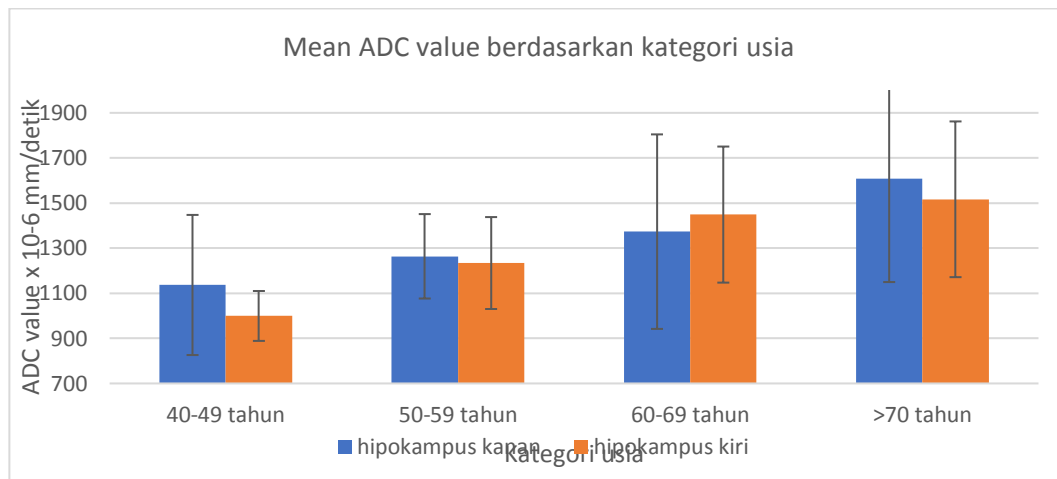
Jenis kelamin	Rerata ADC value kanan	SD	Rerata ADC value kiri	SD
Perempuan	1221 (733-1833)	$\pm$ 307,4	1212,3 (861-1859)	$\pm$ 285,8
Laki-laki	1417,9 (958-2265)	$\pm$ 380,6	1372,2 (939-1911)	$\pm$ 286,4

Didapatkan angka rerata ADC value hipokampus kanan pada jenis kelamin perempuan sebesar 1221  $\pm$  307,4 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik sedangkan pada jenis kelamin laki-laki sebesar 1417,9  $\pm$  380,6 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik. Angka rerata

ADC value hipokampus kiri tidak menunjukkan hasil yang jauh berbeda yaitu pada jenis kelamin perempuan sebesar 1212,3  $\pm$  285,8 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik, sedangkan pada jenis kelamin laki-laki sebesar 1372,2  $\pm$  286,4 x 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/detik

**Tabel 3.** Distribusi sampel berdasarkan kategori usia dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus

Usia	Rerata ADC value kanan	SD	Rerata ADC value kiri	SD
45-49 tahun	1136,7 (857–1629)	± 310,7	999,3 (861-1191)	± 110,7
50-59 tahun	1263,8 (733–2265)	± 187,2	1234 ± (948-1584)	± 203,8
60-69 tahun	1373,2 (1055-1586)	± 431,3	1448,8 (1053–1911)	± 301,7
> 70 tahun	1607,7 (1080-1903)	± 458,1	1516,7 (1124–1773)	± 345,3



**Gambar 1.** Grafik presentasi Distribusi sampel berdasarkan kategori usia dan pemeriksaan ADC value pada hipokampus

Angka rerata ADC value hipokampus kanan pada usia 45-49 tahun sebesar  $1136,7 \pm 310,7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ , pada usia 50-59 tahun sebesar  $1263,8 \pm 187,2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Angka tersebut meningkat pada rentang usia 60-69 tahun dengan rerata  $1373,2 \pm 431,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$  dan nilai paling tinggi pada rentang usia diatas 70 tahun dengan nilai rerata  $1607,7 \pm 458,1 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Angka rerata ADC value hipokampus kiri tidak menunjukkan hasil yang

jauh berbeda yaitu pada usia 40-49 tahun sebesar  $999,3 \pm 110,661 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ , pada usia 50-59 tahun sebesar  $1234 \pm 203,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Angka tersebut meningkat pada rentang usia 60-69 tahun dengan rerata  $1448,8 \pm 301,7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$  dan nilai paling tinggi pada rentang usia diatas 70 tahun dengan nilai rerata  $1516,7 \pm 345,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ .

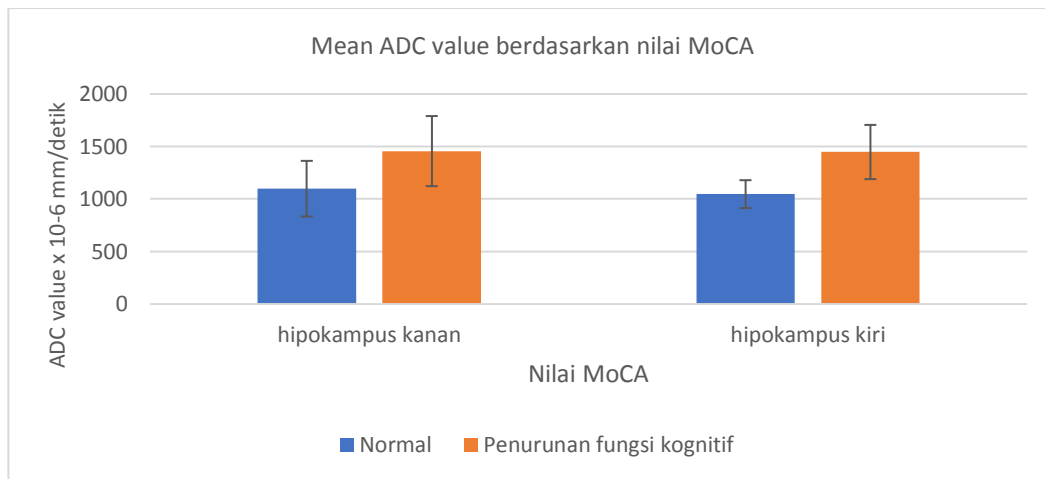
**Tabel 5.** Korelasi ADC value hipokampus dengan nilai MoCA-INA

ADC value	Koefisien Korelasi	nilai P	Keterangan
Hipokampus kanan	0.507	0.004*	Korelasi sedang
Hipokampus kiri	0.683	<0.001*	Korelasi kuat

Berdasarkan tabel 5, terdapat korelasi bermakna antara ADC value pada hipokampus kanan dengan skor MoCA ( $P = 0.004$ ) dengan koefisien korelasi 0.507 sehingga digolongkan korelasi sedang. Arah korelasi positif berarti semakin tinggi nilai ADC menunjukkan penurunan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA yang semakin berat. Terdapat korelasi bermakna antara ADC value pada hipokampus kiri dengan skor MoCA ( $P < 0.001$ ) dengan koefisien korelasi 0.683 sehingga digolongkan korelasi kuat. Arah korelasi positif berarti semakin tinggi nilai ADC menunjukkan penurunan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA yang semakin berat

**Tabel 6.** Hubungan ADC value hipokampus dengan nilai MoCA

	Rerata ADC value ± SD		P
	Normal	Penurunan fungsi kognitif	
Hipokampus kanan	1014,7 ± 133,5	1495,0 ± 299,8	<0.001
Hipokampus kiri	1046,4 ± 132,9	1447,3 ± 257,9	<0.001



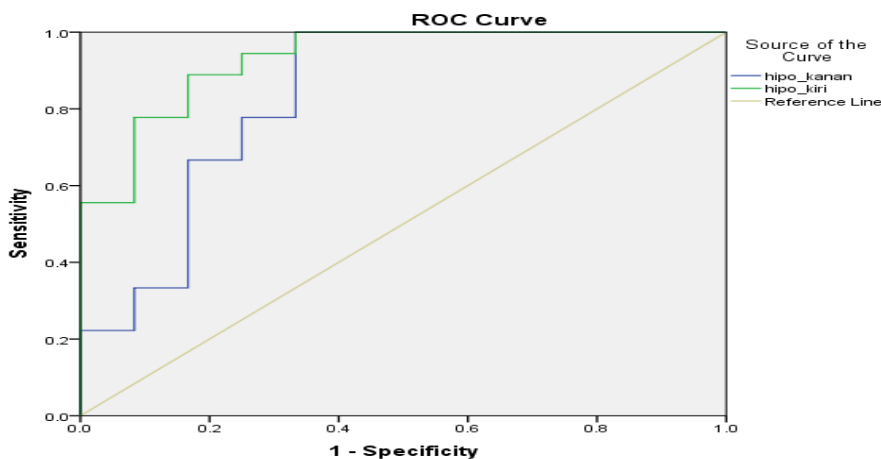
**Gambar 2.** Grafik presentasi hubungan mean ADC value hipokampus dengan nilai MoCA

Berdasarkan tabel 6, didapatkan rerata ADC value hipokampus kanan pada pasien dengan nilai MoCA normal adalah  $1014,7 \pm 133,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Pada pasien dengan nilai MoCA yang menunjukkan penurunan fungsi kognitif, rerata ADC value sebesar  $1495,0 \pm 299,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Terdapat hubungan yang signifikan antara rerata ADC value hipokampus kanan dengan nilai MoCA.

Didapatkan rerata ADC value hipokampus kiri pada pasien dengan nilai MoCA normal adalah  $1046,4 \pm 132,9 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Pada pasien dengan nilai MoCA yang menunjukkan penurunan fungsi kognitif, rerata ADC value sebesar  $1447,3 \pm 257,9 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$ . Terdapat hubungan yang signifikan antara rerata ADC value hipokampus kiri dengan nilai MoCA.

**Tabel 7.** Hasil pengujian ROC curve penilaian ADC value dalam memprediksi gangguan fungsi kognitif

Nilai ADC	Nilai AUC	Cut-off point	Sensitivitas%	Spesifisitas%	p
Hipokampus kanan	0.833	1158,5	77,8	75	0.002
Hipokampus kiri	0.931	1163,0	88,9	83,3	<0.001



**Gambar 3.** ROC curve dari penilaian ADC value dalam memprediksi gangguan fungsi kognitif

Area dibawah kurva sebesar 0.833 pada hipokampus kanan menunjukkan nilai diagnostik yang baik dan 0.931 pada hipokampus kiri menunjukkan nilai diagnostik yang sangat baik. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi didapatkan pada nilai cut-off sebesar  $1158,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{detik}$  pada hipokampus kanan dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 75% dan sebesar  $1163,0 \times 10^{-6}$

$\text{mm}^2/\text{detik}$  pada hipokampus kiri dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 83,3%.

#### DISKUSI

Gangguan kognitif, juga dikenal sebagai gangguan neurokognitif, adalah kategori gangguan kesehatan mental yang terutama mempengaruhi kemampuan kognitif termasuk belajar, memori, persepsi,



dan pemecahan masalah.<sup>10,11</sup> Saat ini telah dikembangkan alat skrining untuk mendeteksi gangguan kognitif, terutama gangguan kognitif ringan, salah satunya adalah dengan Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Di Indonesia digunakan nilai ambang skor  $\leq 24$  untuk mendeteksi penurunan fungsi kognitif.<sup>12</sup> ADC adalah ukuran besarnya difusi (molekul air) di dalam jaringan, dan biasanya dihitung secara klinis menggunakan MRI dengan pencitraan DWI.<sup>7,13</sup> ADC jaringan dinyatakan dalam satuan mm<sup>2</sup>/detik. Nilai ADC dapat merupakan indikator yang sensitif untuk myelinasi, yang dapat terdeteksi lebih dini dibandingkan *spin-echo imaging*.<sup>14</sup> Penempatan ROI pada area hippocampus didasari oleh alasan-alasan sebagai berikut: penyakit Alzheimer ditandai oleh hilangnya memori dan penurunan fungsi kognitif, dan area hippocampus merupakan komponen otak utama yang terkait dengan memori belajar dan memori jangka panjang. Hippocampus merupakan salah satu dari regio otak dengan overekspresi dari protein A $\beta$  and the hiperfosforilasi protein tau yang merupakan mekanisme patologi dari penyakit Alzheimer.<sup>15</sup>

Dari keseluruhan 30 sampel, didapatkan rerata ADC value pada hipokampus kanan ( $1312,9 \pm 351,8 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik) lebih tinggi dibandingkan rerata ADC value pada hipokampus kiri ( $1286,9 \pm 292,6 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik). Belum banyak penelitian yang meneliti terkait perbedaan ADC value antara hipokampus kanan dan kiri, namun temuan ini sesuai dengan penelitian oleh Kantarci et al, yang melaporkan nilai ADC pada hipokampus kanan lebih tinggi dibandingkan kiri ( $P = 0.001$ ). Diduga hal ini terkait neuron dan glia yang lebih padat pada sisi kiri dominan yang merupakan pusat bahasa, dibandingkan kanan sehingga nilai ADC juga dapat menunjukkan perbedaan dari struktur dan fungsi otak kiri dan kanan.<sup>16,17</sup> Du et al juga melaporkan bahwa struktur internal dan ekspresi protein dari hippocampus kanan dan kiri asimetris. Fungsi dari hipokampus kanan dan kiri juga berbeda, dimana hipokampus kiri dominan untuk tahap encoding dan transfer informasi sedangkan hipokampus kanan dominan dalam tahap kompensasi memori.<sup>15</sup>

Pada penelitian kami didapatkan bahwa rerata ADC value pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, walaupun tidak dilakukan pengujian lanjutan untuk menilai signifikansinya. Savaskan et al dan Hosoda et al menyatakan bahwa estrogen diduga memiliki efek neuroprotektif yaitu peningkatan aktivitas antioksidan, perubahan ekspresi dari anti-apoptotik bcl-2 protein, aktivasi jalur mitogen-activated kinasi, aktivasi jalur transduksi sinyal cAMP dan modulasi homeostasis kalsium intrasel. Pemberian estrogen post menopausal dapat digunakan untuk mengurangi risiko dan tingkat keparahan penyakit Alzheimer. Namun penelitian oleh Mohammed dan Helenius et al tidak mendapatkan adanya hubungan yang signifikan terkait ADC value pada jenis kelamin laki-laki maupun perempuan, sehingga hipotesa terkait estrogen dan efek neuroprotektifnya perlu diteliti lebih lanjut.<sup>18-20</sup>

Pada penelitian kami, didapatkan peningkatan rerata ADC value pada hipokampus kanan dan kiri seiring dengan peningkatan usia, dengan nilai paling tinggi pada

usia diatas 70 tahun yaitu  $1607,7 \pm 458,1 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kanan dan  $1516,7 \pm 345,3 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kiri. Temuan ini sesuai dengan penelitian Helenius et al yang menunjukkan peningkatan ADC value yang berbanding lurus dengan meningkatnya usia. Naganawa et al menunjukkan tren yang sama dimana ADC value meningkat di semua regio yang diteliti mencakup area frontal, cerebellum, thalamus dan temporal, seiring dengan usia. ( $r = 0.035 - 0.446$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>17,20</sup> Difusivitas dari air sangat bergantung dari struktur barier pada jaringan yang dapat mempengaruhi pergerakan molekul air. Membran sel, akson dan myelin dapat mencegah pergerakan air pada jaringan otak. Disrupsi dari membran sel, hilangnya myelin dan akson dapat mengurangi restriksi pergerakan air sehingga diharapkan terjadi peningkatan ADC value. Sering bertambahnya usia, terjadi peningkatan ruang ekstraselular akibat berkurangnya neuron dan myelin, disertai perubahan dari dinding kapiler dan berkurangnya pericyte, sehingga berkontribusi untuk peningkatan ADC value.<sup>16,17,20</sup>

Pada penelitian kami, terdapat korelasi positif bermakna antara ADC value pada hipokampus kanan dengan skor MoCA-INA dengan korelasi sedang. (koefisien korelasi 0.507,  $p = 0.004$ ) Terdapat pula korelasi positif bermakna antara ADC value pada hipokampus kiri dengan skor MoCA dengan korelasi kuat (koefisien korelasi 0.683,  $p < 0.001$ ). Arah korelasi positif berarti semakin tinggi nilai ADC menunjukkan penurunan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA yang semakin berat. Hasil pengujian ROC menunjukkan karakteristik diagnostik yang sangat baik dari nilai ADC. Area dibawah kurva sebesar 0.833 pada hipokampus kanan menunjukkan nilai diagnostik yang baik dan 0.931 pada hipokampus kiri menunjukkan nilai diagnostik yang sangat baik. Tingkat sensitivitas dan spesifisitas tertinggi didapatkan pada nilai cut-off sebesar  $1158,5 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kanan dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 75% dan sebesar  $1163,0 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik pada hipokampus kiri dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 83,3%. Demensia akibat proteinopati selama beberapa dekade, seperti penyakit Alzheimer, dikaitkan dengan deposit amiloid- $\beta$  dan tau: plak neuritik ekstraneuronal dan serat neurofibrilari intraseluler. Deposit plak ini menyebabkan respon neuroinflamasi dan dapat merusak neuron. Jumlah tau dan A $\beta$  di hipokampus dan korteks temporal tengah/inferior (dan dengan demikian menyebabkan hilangnya volume grey matter), meningkat secara linier dari waktu ke waktu dan tampaknya merupakan kontributor besar terhadap penurunan fungsi kognitif yang progresif. Adanya protein A $\beta$  dan neurofibrillary tangle dapat menyebabkan apoptosis dan atrofi dari neuron yang menyebabkan reduksi dari volume hippocampus yang terkait peningkatan ADC value.<sup>15,21,22</sup> Temuan pada penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yaitu oleh Ray et al dimana didapatkan nilai ADC yang lebih tinggi pada hippocampus, grey matter lobus temporal dan corpus callosum pada pasien dengan gangguan kognitif ringan dibandingkan dengan subjek normal. Pasien dengan gangguan kognitif memiliki nilai rata-rata ADC  $1143 \pm 161 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/detik di area hippocampus,  $1089 \pm 81 \times$

10-6 mm<sup>2</sup>/detik di area grey matter temporal, dan 1098 +/- 302 x 10-6 mm<sup>2</sup>/detik di area corpus callosum.<sup>23</sup>

## SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa *ADC value* pada hipokampus terkait dengan penurunan fungsi kognitif, dimana semakin tinggi nilai *ADC* maka semakin berat penurunan fungsi kognitif. Penilaian *ADC value* hipokampus dapat menjadi alat diagnostik untuk memprediksi gangguan fungsi kognitif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik

## REFERENSI

1. Arrondo, P., Elía-Zudaire, Ó., Martí-Andrés, G., Fernández-Seara, M.A. and Riverol, M., 2022. Grey Matter Changes On Brain MRI In Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review.
2. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G. and Meguro, K., 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), pp.734-746.
3. Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P.E. and Corey-Bloom, J., 2013. Usefulness of the montreal cognitive assessment (MoCA) in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 28(12), pp.1744-1747.
4. Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack Jr, C.R., Kaye, J., Montine, T.J. and Park, D.C., 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), pp.280-292.
5. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E., Klei, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A.C., Campos-Martin, R., Grenier-Boley, B., Andrade, V. and Holmans, P.A., 2022. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature genetics*, 54(4), pp.412-436.
6. Yin, C., Li, S., Zhao, W. and Feng, J., 2013. Brain imaging of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 8(5), p.435.
7. Sener, R.N., 2001. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized medical imaging and graphics*, 25(4), pp.299-326.
8. Sultan, A.A., Ali, M.A.E.R., El-Badrawy, A.G. and Bayoumi, D.M., 2017. Role of DWI and MRS in diagnosis of Alzheimer's and pre-Alzheimer's disease. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 48(1), pp.231-236.
9. Weston, P.S., Simpson, I.J., Ryan, N.S., Ourselin, S. and Fox, N.C., 2015. Diffusion imaging changes in

grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), pp.1-8.

10. Edition, F., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*, 21(21), pp.591-643.
11. Yutsis, M., Rosen, A.C. and Deutsch, G.K., 2018. Neurocognitive disorders.
12. Prasetyo, B.T., Lumempouw, S.F. and Ramli, Y., 2011. NILAI NORMAL MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT VERSI INDONESIA MoCAIna. *Neurona*.
13. El Kady, R.M., Choudhary, A.K. and Tappouni, R., 2011. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: a comparative analysis. *American Journal of Roentgenology*, 196(3), pp.W280-W284.
14. Klimas, A., Drzazga, Z., Kluczevska, E. and Hartel, M., 2013. Regional ADC measurements during normal brain aging in the clinical range of b values: a DWI study. *Clinical imaging*, 37(4), pp.637-644.
15. Du, L., Xu, B., Zhao, Z., Han, X., Gao, W., Shi, S., Liu, X., Chen, Y., Wang, Y., Sun, S. and Zhang, L., 2020. Identification and classification of Alzheimer's disease patients using novel fractional motion model. *Frontiers in Neuroscience*, 14, p.767.
16. Kantarci, K., Jack Jr, C.R., Xu, Y.C., Campeau, N.G., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Kokmen, E., Tangalos, E.G. and Petersen, R.C., 2001. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology*, 219(1), pp.101-107.
17. Naganawa, S., Sato, K., Katagiri, T., Mimura, T. and Ishigaki, T., 2003. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *European radiology*, 13, pp.6-11.
18. Hosoda, T., Nakajima, H. and Honjo, H., 2001. Estrogen protects neuronal cells from amyloid  $\beta$ -induced apoptotic cell death. *Neuroreport*, 12(9), pp.1965-1970.
19. Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Ravid, R. and Müller-Spahn, F., 2001. Hippocampal estrogen  $\beta$ -receptor immunoreactivity is increased in Alzheimer's disease. *Brain research*, 908(2), pp.113-119.
20. Helenius, J., Soine, L., Perkiö, J., Salonen, O., Kangasmäki, A., Kaste, M., Carano, R.A., Aronen, H.J. and Tatlisumak, T., 2002. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *American journal of neuroradiology*, 23(2), pp.194-199.
21. Jongsiriyanyong, S. and Limpawattana, P., 2018. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 33(8), pp.500-507.
22. van de Mortel, L.A., Thomas, R.M., van Wingen, G.A. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2021. Grey matter loss at different stages of cognitive decline: a role for the thalamus in

- developing Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(2), pp.705-720.
23. Ray, K.M., Wang, H., Chu, Y., Chen, Y.F., Bert, A., Hasso, A.N. and Su, M.Y., 2006. Mild cognitive impairment: apparent diffusion coefficient in regional gray matter and white matter structures. *Radiology-Radiological Society of North America*, 241(1), pp.197-205