

# NARKOLEPSI: PATOFISIOLOGI, DIAGNOSIS DAN MANAJEMEN

Muhammad Ghalvan Sahidu<sup>1</sup>, Zamroni Afif<sup>2</sup>

## Abstrak

Narkolepsi telah dikenal lama oleh profesi medis. Narkolepsi sangat mengganggu karena tidur dan bangun menjadi tidak teratur. Cataplexy adalah sebuah gejala yang paling sering dikaitkan dengan narkolepsi, meski ada banyak gejala lainnya yang menyertai penyakit gangguan tidur.

Narkolepsi dengan cataplexy (tipe 1) bisa langsung didiagnosis. Diagnosa narkolepsi tanpa cataplexy (tipe 2) sering sulit karena hasil diagnosanya perlu diuji dan batasannya pun perlu dipahami. Narkolepsi sering dianggap pemicu terjadinya komorbiditas multipel.

## Katakunci

Narkolepsi, Cataplexy, Gangguan Tidur, Komorbiditas

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

\*e-mail: [allansah87@gmail.com](mailto:allansah87@gmail.com)

## 1. Pendahuluan

Narkolepsi adalah penyakit neurologis kronis yang bermanifestasi sebagai kesulitan dalam mempertahankan bangun dan tertidur. Narkolepsi sangat mengganggu orang karena tidur dan bangun mereka menjadi tidak teratur. Cataplexy adalah sebuah gejala yang paling sering dikaitkan dengan narkolepsi, meski ada banyak gejala lainnya yang menyertai penyakit gangguan tidur<sup>1,6</sup>.

## 2. Fisiologi Tidur

Fisiologi tidur penting, karena gangguan tidur semakin meningkat seiring meningkatnya sejumlah penyakit lain, termasuk stroke, hipertensi dan penyakit koroner. Setiap orang, memiliki pengalaman pribadi tentang tidurnya maupun dengan memperhatikan tidur orang lain, sehingga perlu pengetahuan tambahan

sebagai upaya peningkatan kesehatan manusia<sup>2</sup>.

## 3. Definisi Narkolepsi

Hampir seperempat dewasa muda mengalami Excessive Daytime Sleepiness (EDS) atau mengantuk berlebihan di siang hari. Penyebabnya cukup banyak meliputi waktu tidur kurang, kelainan tidur primer, kelainan medis dan neurologis yang mengganggu tidur atau menyebabkan tidur patologis<sup>3</sup>.

Keluhan yang khas adalah tertidur yang tidak bisa ditahan, menyebabkan rasa malu, menurunnya produktivitas, dan kadang-kadang menyebabkan bencana (saat mengemudi). Mengantuk berlebihan (excessive sleepiness) harus dibedakan dengan kelelahan (fatigue) dan abulia, yang memiliki faktor penyebab jauh lebih

luas. Pasien yang mengantuk betul-betul tertidur, bukan merasa enggan atau terlalu lemah untuk beraktivitas<sup>3</sup>.

Menurut definisi klasik, narkolepsi digambarkan sebagai “kantuk siang hari berlebihan yang disebabkan cataplexy dan fenomena tidur rapid eye movement (REM) tipe lainnya, seperti sleep paralysis dan hypnagogic hallucination. Cataplexy, yang merupakan kejadian lemas otot tiba-tiba karena tertawa, bergurau, atau marah, sejak lama dianggap sebagai gejala pathognomik inti dari narkolepsi. Definisi luas dari narkolepsi bisa mencakup pasien dengan kantuk dan tidur REM yang abnormal, seperti sleep-onset REM period (SOREMP) selama multiple sleep latency test (MSLT), sleep paralysis, atau hypnagogic hallucination (narkolepsi tanpa cataplexy). Gangguan tidur nokturnal jarang disebut tapi memang dapat menimbulkan keluhan<sup>4</sup>.

Definisi narkolepsi kemudian direvisi seiring perkembangan ilmu pengetahuan. Beberapa studi menunjukkan bahwa banyak kasus narkolepsi dengan cataplexy, dan pada sedikit kasus tanpa cataplexy, dimana defisiensi pada sistem hypocretin neuropeptide sebagai penyebabnya. Hubungan genetik erat dengan human leukocyte antigen (HLA) DQB1\*06:02 ditemukan pada pasien dengan cataplexy. Ini berarti ada mediasi autoimun yang menimbulkan berkurangnya sel hypocretin. Karena itu, berdasarkan revisi terbaru dari International Classification of Sleep Disorders, narkolepsi dipisahkan dengan dan tanpa cataplexy (Tabel 1)<sup>4</sup>.

**Tabel 1.** International Classification of Sleep Disorders: Definisi dan Patofisiologi<sup>4</sup>

Kondisi	Kriteria Diagnosis	Patofisiologi
Narkolepsi Tipe 1	Didapatkan $\geq 2$ : Cataplexy, Positif MSLT, dan Cairan serebrospinal rendah hypocretin-1	Kekurangan Hypocretin 98% HLA-DQB1*06:02
Narkolepsi Tipe 2	Positif MSLT; paling sering tanpa atau cataplexy yang tidak jelas	Tidak diketahui, Heterogen ~16% kekurangan Hypocretin ~40% HLA-DQB1*06:02
Narkolepsi Sekunder	Seperti yang disebut diatas, Namun disebabkan oleh kondisi neurologis	Dengan atau tanpa kekurangan Hypocretin; Karena berbagai penyakit (Tabel 3)
Hipersomnia Idiopatik	Tanpa Cataplexy, Tanpa SOREMPs selama MSLT	Tidak diketahui, Tampak heterogen

Kelainan Multiple Sleep Latency Test (MSLT): sleep latency  $\leq$  8 menit,  $\geq 2$  sleep-onset REM periods (SOREMPs), termasuk nocturnal SOREMP.

Penanganan narkolepsi juga mengalami perkembangan, tapi semua penanganannya masih berdasarkan gejala. Pilihan terapi masih menggunakan konsep dualitas kantuk dan tidur REM sebagai gejala narkolepsi. Kantuk siang hari berlebihan diterapi dengan stimulan seperti amphetamine atau modafinil. Obat tersebut efektif mengurangi kantuk siang hari tapi berefek kecil terhadap cataplexy dan tidur REM abnormal. Sebaliknya, penanganan anti-kataplektik yang paling sering digunakan, yaitu obat anti-depresi, berhasil meredam cataplexy dan tidur REM abnormal lainnya tapi tidak menghilangkan kantuk siang hari. Obat yang baru disahkan, yaitu gamma-hydroxybutyric acid (GHB atau sodium oxybate), adalah yang efektif untuk

mengurangi gangguan tidur nokturnal (malam hari), cataplexy, dan kantuk siang hari, walaupun kecil pengaruhnya untuk kantuk siang hari. Informasi tentang patofisiologi dan farmakologi narkolepsi akan dikaji lebih jauh<sup>4</sup>.

#### **4. Etiologi dan Patofisiologi**

##### **4.1 Infeksi Upper Airway seperti Pandemic H1N1 2009 sebagai Pemicu Narkolepsi**

Infeksi upper-airway seperti influenza dan *Streptococcus pyogenes* dianggap sebagai pemicu serangan narkolepsi, setidaknya di kalangan anak kecil. Berawal di tahun 2000, semakin banyak anak usia dini yang mendapat serangan, dan ini memunculkan pendapat bahwa narkolepsi terjadi setelah anak mengalami radang tenggorokan, dan bahwa subyek serangan terbaru sering menunjukkan indikasi positif keberadaan antistreptolysin-O, yang menjadi marker dari *Streptococcus pyogenes*. Studi epidemiologi membuktikan adanya keterkaitan di sini. Pada salah satu penelitian, mempelajari serangan infeksi upper airway di lebih dari 1000 pasien di China dan menemukan adanya kenaikan serangan pada anak kecil di setiap tahunnya. Serangan di musim semi dan musim panas terlihat enam kali lebih sering dibanding di musim dingin. Adapun infeksi di musim dingin dapat memicu sebuah proses yang pada beberapa bulan berikutnya akan menyebabkan susutan sel hypocretin<sup>4</sup>.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Martinez-Orozco FJ dkk pada tahun 2014 didapatkan bukti yang menunjukkan bahwa

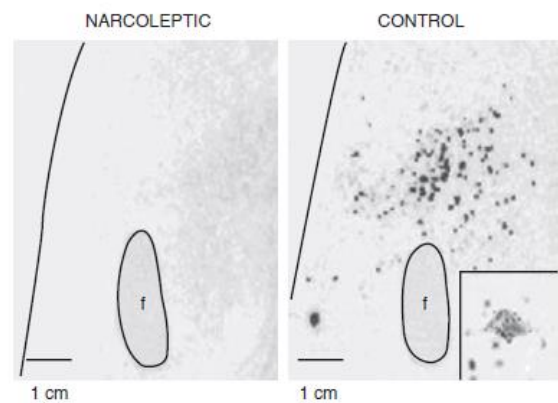
sejumlah penyakit autoimun bisa muncul bersamaan (koeksis) dalam individu dan bahkan dalam keluarga (Somers dkk, 2006). Konsep autoimmune diathesis mulai dikenal sejak itu. Meski munculnya beberapa penyakit autoimun di dalam seorang individu bisa dikatakan langka, tapi keseluruhan, kasus tersebut dapat terjadi pada 1 dari 31 orang Amerika (Jacobson dkk, 1997). Bahkan, penyakit autoimun dulunya dianggap sebagai entitas terpisah, dan etiologinya sulit dipahami karena sering ditangani oleh bidang medis terpisah yang didasarkan pada tipe keterlibatan organ tertentu. Konsep autoimunitas bersama (*shared autoimmunity*), yang sering disebut sebagai “*kaleidoscope of autoimmunity*”, mulai diterima luas, meskipun belum jelas apakah ada faktor yang memicu kombinasi penyakit autoimun. Studi terbaru berbasis populasi menemukan hubungan positif antara autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis (RA), dan insulin-dependent diabetes mellitus, dan juga menemukan adanya komorbiditas rendah antara RA dan MS<sup>9</sup>.

##### **4.2 Hypocretin Dan Keterlibatannya Dalam Narkolepsi**

Banyak kasus narkolepsi manusia bersifat sporadis dan tidak sepenuhnya genetik, begitu juga pada anjing dan tikus rumah. Meski begitu, studi penyaringan genetik secara ekstensif tidak menemukan adanya mutasi prehypocretin, *hcrt1* atau *hcrt2* dalam narkolepsi manusia. Ditemukan bahwa kasus narkolepsi di keluarga (beberapa anggota memiliki HLA-DQB1\*0602-negatif) tidak memiliki

mutasi hypocretin, yang berarti ada heterogenitas lebih jauh dalam kasus genetik. Hanya ada satu kasus mutasi peptida sinyal gen preprohypocretin. Kasus ini berisi serangan awal ekstrim (6 bulan), narkolepsi dan cataplexy di level serius, negativitas DQB1\*0602, dan level hypocretin-1 yang tidak terdeteksi di cerebrospinal fluid (CSF). Temuan ini mengindikasikan bahwa mutasi gen sistem hypocretin dapat menimbulkan narkolepsi, seperti juga pada model hewan<sup>4</sup>.

Berdasarkan kloning gen narkolepsi anjing, ditemukan bahwa pasien yang memiliki narkolepsi HLA-DQB1\*0602-positif dengan cataplexy memiliki level hypocretin-1 yang tidak terdeteksi atau rendah ( $\leq 110$  pg/m) di CSF. Studi neuropatologi lanjutan dengan 10 pasien narkoleptik juga menemukan penyusutan hypocretin-1, hypocretin-2 dan preprohypocretin mRNA di otak dan di hypothalamus pasien narkoleptik (Gambar 1). Subyek tidak memiliki mutasi gen hypocretin, dan/atau merasakan penyakit peripubertal atau postpubertal yang berbeda dari serangan 6 bulan pada pasien dengan mutasi preprohypocretin. Bersama dengan ikatan HLA yang kuat, mekanisme mirip patofisiologi pada kebanyakan pasien narkolepsi sering melibatkan perubahan autoimun pada sel yang mengandung hypocretin di dalam CNS<sup>4</sup>.

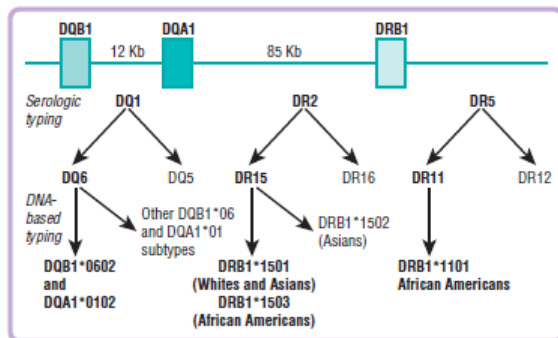


**Gambar 1.** Hipokretin pada hipotalamus kontrol dan subjek narcoleptik. Molekul RNA preprohypocretin messenger terdeteksi pada hipotalamus pada kontrol (kanan) tapi dengan pasien dengan narkolepsi (kiri). Menunjukkan eksemplar pembesaran yang tinggi dari neuron preprohypocretin-positive. f, Fornix, 3rd V, ventrikel ketiga<sup>4</sup>.

#### 4.3 HLA-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 (DQ0602) Punya Kaitan dengan Narkolepsi

Temuan bahwa narkolepsi punya kaitan kuat dengan HLA dilaporkan pertama kali di Jepang ketika ditemukan HLA-DR2 dan HLA-DQ1. Keterkaitan tersebut kemudian juga ditemukan di Eropa dan Amerika Utara dimana sekitar 90% sampai 100% pasien cataplexy diduga memiliki subtipe HLA-DR2. Sejak itu ditemukan, proses penentuan tipe HLA-DR dan HLA-DQ kemudian mengalami perubahan, yaitu dari awalnya berbasis serologi menjadi berbasis molekular, dan subtipe besar DR2 dan DQ1 dipecah menjadi DR15, DQ6, dan juga DRB1\*1501, DQA1\*0102, dan DQB1\*0602 (Gambar 2). Gen yang paling sering terlibat adalah DQB1\*0602, sebuah subtipe DQ1. Ini terlihat mencolok di pasien Afrika-Amerika, yang kebanyakan DQB1\*0602-nya positif tapi DR2-nya negatif. Pasien juga menunjukkan DQA1\*0102 positif, tapi marker tersebut kurang spesifik dibanding DQB1\*0602.

Marker DNA yang terbentuk di area HLA-DQ diuji lebih jauh untuk memetakan area kerawanan narkolepsi di interval DQA1-DQB1. Segmen ini disekuensi secara keseluruhan, dan adapun segmen gen (haplotype)-nya tidak berisi gen baru<sup>4</sup>.



**Gambar 2.** Human leukocyte antigen (HLA) -DR dan HLA-DQ alel biasanya diamati pada narkolepsi.

(A). DR dan gen DQ terletak sangat dekat satu sama lain ke dalam kromosom 6p21 dan merupakan bagian dari keluarga kelas II HLA gen HLA. Gen-gen ini mengkode protein HLA heterodimerik yang tersusun dari rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  yang berinteraksi dengan reseptor sel T (TCR) yang terletak pada sel CD4 + T. Di lokus DQ, rantai DQ $\alpha$  dan DQ $\beta$  memiliki banyak residu polimorfik dan dikodekan oleh dua gen polimorfik, masing-masing DQA1 dan DQB1. Polimorfisme. Pada tingkat DR ( $\alpha\beta$ ) sebagian besar dikodekan oleh gen DRB1, jadi hanya lokus ini yang digambarkan pada gambar ini. DQB1 \* 06: 02, sub tipe molekuler dari antigen DQ1 yang didefinisikan secara serologis (kemudian dipecah menjadi DQ5 dan DQ6) adalah penanda paling spesifik untuk narkolepsi di semua kelompok etnis. Itu selalu dikaitkan dengan sub tipe DQA1, DQA1 \* 01: 02, membentuk DQ ( $\alpha\beta$ ) heterodimer DQ0602<sup>4</sup>

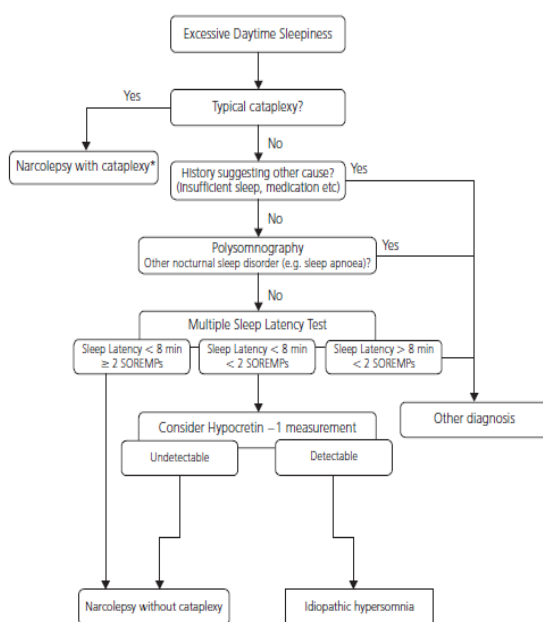
#### 4.4 Mekanisme Autoimun Elusif Pada Narkolepsi Tipe 1

Temuan susutan sel hypocretin di narkolepsi, yang disertai dengan temuan bahwa HLA-DQ0602 adalah pemicu sinyal asosiasi di wilayah HLA, membuat hipotesis autoimun muncul kembali, dan sel hypocretin menjadi target logisnya. Meski begitu, tidak ditemukan auto-antibodi yang ditargetkan ke hypocretin peptide, dan hasil immunostaining dengan

memakai human narkolepsi serum yang dikenakan terhadap jaringan hypothalamus tidak menemukan adanya auto-antibodi yang ditargetkan ke antigen di dalam neuron. Beberapa temuan lainnya sulit diulang. Hasil eksperimen transfer pasif human serum ke tikus rumah telah diterbitkan, yang menunjukkan bahwa keberadaan auto-antibodi fungsional dengan efek modulasi terhadap kontraksi kompleks motor migrasi koloni spontan atau reaksi bladder strip pengerat terhadap stimulasi muscarinic, tapi temuan ini tidak ter-replikasi (data tidak ditunjukkan). Peneliti berpendapat bahwa injeksi perifer human narkolepsi serum pada tikus rumah menyebabkan gejala narkolepsi, ketika mengupayakan replikasinya, semua tikus rumah menunjukkan kejang yang disertai perubahan perilaku sama seperti di kejadian narkolepsi. Dua dari lima hewan perlakuan mati, dan hypocretin neuron terlihat utuh secara postmortem di semua hewan, termasuk tiga hewan setelah *recovery*. Dengan menggunakan model hewan transgenik berbasis-BAC yang mengekspresikan sekuensi DNA siklus Flag-tagged poly(A)-binding protein (Pabpc1) di dalam hypocretin neuron, Cvetkovic-Lopes dkk berhasil mengisolasi transkrip yang diyakini berisi level sel hypocretin tinggi, termasuk protein Tribbles homologue 2 (Trib2). Mereka menemukan adanya kenaikan auto-antibodi Trib2 pada individu narkolepsi dan juga ada beberapa reaktivitas silang serum dengan hypocretin neuron<sup>4</sup>.

## 5. Diagnosis, Gambaran Klinis dan Pemeriksaan

Edisi ketiga dari *International Classification of Sleep Disorders* mengklasifikasikan sindrom narkolepsi menjadi narkolepsi tipe 1 (narkolepsi dengan cataplexy, Na-1) dan narkolepsi tipe 2 (narkolepsi tanpa cataplexy, Na-2). Tetradik klasik simptom narkolepsi berisi excessive daytime sleepiness (EDS) yang disertai beragam level cataplexy, sleep paralysis, dan hypnagogic hallucination. EDS terjadi pada semua pasien narkolepsi, tapi hanya sepertiga pasien punya empat gejala tersebut. Automatic behavior dan gangguan tidur malam sering terjadi. Gejala yang mengarah ke narkolepsi dapat terjadi di setiap orang yang punya gangguan tidur serius, tapi cataplexy adalah sesuatu yang unik dan hanya terjadi pada kasus narkolepsi (Gambar 3). Narkolepsi punya prevalensi kejadian di 0,02% sampai 0,06% populasi, dan mempengaruhi dua gender<sup>6</sup>.



**Gambar 3.** Skema diagnostic suspek ketika curiga narkolepsi pada pasien dengan EDS.

\*Konfirmasi menggunakan pengukuran Multiple Sleep Latency Test atau hypocretin-1<sup>8</sup>.

## 5.1 Onset

Pada orang kulit putih, gejala pertama narkolepsi sering terbentuk saat mendekati umur pubertas. Umur puncak ketika gejala tersebut muncul adalah 15 sampai 25 tahun. Meski begitu, narkolepsi dan gejala lainnya bahkan bisa dikenali seawal-awalnya umur 2 tahun dan bahkan di umur 6 bulan di satu anak yang memiliki mutasi gen hypocretin<sup>6</sup>.

## 5.2 Sleepiness

Episode tidur yang tidak diinginkan sering muncul beberapa kali sehari, bukan hanya saat situasi menyenangkan, seperti selama aktivitas diam monoton atau setelah makan banyak, tapi juga di situasi tidak terduga ketika pasien sedang mengerjakan tugas. Durasi tertidur bisa beragam dari beberapa detik sampai beberapa menit jika pasien berada dalam posisi tidak nyaman, atau bahkan lebih dari 1 jam jika pasien sedang berbaring. Pasien narkolepsi bila bangun akan merasa segar, dan ada periode refraktori terjaga selama 1 jam atau beberapa jam sebelum episode tidur berikutnya terjadi. Tidur singkat yang menyegarkan semacam ini bisa membedakan pasien narkolepsi dan pasien idiopathic hypersomnia, yang sering tidur lama tapi tidak menyegarkan. Meski merasa kantuk di siang hari, pasien narkolepsi umumnya tidak tidur lebih dari 24 jam dibanding pasien tanpa narkolepsi<sup>6</sup>.

## 5.3 Cataplexy

Cataplexy terjadi pada 60% sampai 70% pasien narkolepsi. Ini adalah penurunan atau penyusutan denyut otot secara tiba-tiba, dan paling seringnya disebabkan oleh emosi kuat seperti

tertawa, marah, dan terkejut. Situasi tersebut melibatkan otot tertentu atau rangkaian otot voluntary. Situasi tipikalnya adalah rahang terkatup, kepala condong ke depan, lengan jatuh ke samping, dan lutut menekuk. Adapun kesadaran pasien masih ada selama serangan<sup>6</sup>.

#### **5.4 Sleep Paralysis**

Sleep paralysis merupakan pengalaman buruk saat mengantuk atau bangun dari tidur. Di kasus ini, pasien merasa lumpuh (paralysis), tidak mampu menggerakkan anggota badan, sulit bicara, atau harus bernapas dalam-dalam. Pasien sepenuhnya sadar, ingat yang dialami, dan bisa menceritakannya di waktu lain. Tapi, kondisi ini seringkali disertai halusinasi. Pada banyak episode sleep paralysis, khususnya di kejadian pertama, pasien merasakan cemas yang ekstrim seperti takut mati. Kecemasan ini semakin bertambah bila diikuti halusinasi yang sering menyertai sleep paralysis. Pasien sering menganggap pengalaman ini sebagai “mati kaku yang menakutkan”. Meski fenomena ini sering dialami, meski begitu, pasien paham bahwa episode tersebut singkat, jelas, dan terjadi hanya beberapa menit dan selalu berakhir spontan. Sleep paralysis dapat terjadi sebagai fenomena independen dan terisolasi, dan 3% sampai 5% populasi mengaku mengalami ini<sup>6</sup>.

#### **5.5 Halusinasi**

Pasien dapat mengalami hypnagogic hallucination seperti mendengar atau melihat sesuatu selama proses tidur, baik ketika tidur singkat di

siang hari atau di malam hari. Halusinasi bahkan bisa terjadi saat bangun. Hypnopompic hallucination semacam ini (halusinasi saat bangun) menjadi karakteristik yang lebih kuat akan terjadinya narkolepsi dibanding hypnagogic hallucination yang terjadi saat tidur. Halusinasi visual biasanya berisi beberapa bentuk simpel (lingkaran berwarna, bagian tertentu dari obyek) yang ukurannya bisa konstan atau berubah. Bayangan hewan atau orang bisa muncul tiba-tiba dan lebih sering punya warna. Halusinasi pendengaran juga terjadi, sedangkan halusinasi dengan indera lainnya jarang terlibat. Batasan pasti antara hypnopompic hallucination atau hypnagogic hallucination, dan mimpi, masih tidak jelas. Pada beberapa kasus narkolepsi yang langka, seperti narkolepsi dengan hypnagogic hallucination dan hypnopompic hallucination di siang hari, dokter bisa salah diagnosa dengan menyatakan bahwa pasien terkena psikosis<sup>6</sup>.

#### **5.6 Gangguan Tidur**

Pasien narkolepsi merasakan tidur nokturnal (malam) yang sifatnya fragmentatif. Tidur malam sering terganggu oleh bangun yang berulang-ulang dan kadang disertai mimpi buruk. Ironisnya, pasien mengeluh sulit tidur di malam hari meskipun mereka bisa tidur berkali-kali di siang hari. Kadang, insomnia dan lelah siang hari sekunder menjadi keluhan awalnya. Gangguan tidur bisa menguat akibat ada gerakan tubuh periodik, gangguan perilaku tidur REM,

atau obstructive sleep apnea (OSA), yang sering terjadi di pasien narkolepsi<sup>6</sup>.

## 5.7 Perilaku

### 5.7.1 Ingatan

Kondisi tidur dan level kantuk bisa berdampak pada kemampuan membentuk ingatan baru dan mengambil ingatan lama. Ingatan berisi beberapa proses, yaitu fase penerimaan atau pemasukan stimulus ke dalam ingatan dimana durasinya cenderung pendek, fase konsolidasi dari ingatan jangka-pendek ke jangka-panjang, dan pengambilan ingatan jangka-panjang. Ilmuwan menduga bahwa ada sistem ingatan berbeda yang mengelaborasi ingatan jangka panjang<sup>7</sup>.

### 5.7.2 Atensi

Atensi bukanlah tunggal, tapi berisi beberapa komponen, termasuk kesiagaan (alertness), kewaspadaan (vigilance), selektif, dan atensi terpecah. Berkurangnya kewaspadaan, ketidakmampuan mempertahankan kesiagaan selama aktivitas normal, seringkali disebut sebagai defisit yang disebabkan narkolepsi<sup>7</sup>.

### 5.7.3. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dikaitkan dengan proses mental seperti perencanaan ke depan dan *problem solving*, peralihan antar aksi secara mudah, penciptaan perilaku yang mengarah, dan regulasi atensi untuk menyelesaikan tugas. Defisit dalam kontrol eksekutif berkaitan dengan kerusakan di prefrontal cortex, tapi temuan terbaru memperlihatkan bahwa disfungsi eksekutif tidak dianggap berkaitan dengan kerusakan di lobus

frontal, karena defisit tersebut juga bisa muncul akibat kerusakan struktur otak korteks dan sub-korteks, atau akibat kerusakan otak yang lebih luas<sup>7</sup>.

### 5.7.4. Pengolahan informasi menurut indikasi potensi kejadian

Analisis terhadap *event-related potential* (ERP) menjadi alat assessment dalam neuroscience, tapi studi elektrofisiologi berbasis ERP pada pasien narkolepsi masih terbilang langka. Dalam studi oleh Ollo dkk, ERP direkam selama pelaksanaan tugas auditory oddball di level “mudah” dan “sulit”. Kelompok narkolepsi memperlihatkan penurunan amplitudo P300 ketika diminta menunjukkan atensi aktif, tapi penurunan tersebut tidak terjadi selama situasi *distraction* atau *ignore*, yang dijadikan indikasi mekanisme atensi disfungsional. Karena sleepiness yang dapat memicu penurunan amplitudo tidak dinilai lebih jauh, maka potensi efek kelelahan dimasukkan dalam hitungan. Pertimbangan tersebut relevan karena penurunan amplitudo P300, yang disertai *contingent negative variation* (CNV), ditemukan punya skor tinggi pada Stanford Sleepiness Scale. Kejadian yang koeksis dengan itu, seperti sleep apnoea, yang ditemukan di 7 dari 12 pasien di studi Aguirre & Broughton, juga dianggap sebagai variabel potensial. Meski latensi P300 ditemukan normal di studi sebelumnya, investigasi terbaru yang menggunakan sampel besar pasien narkolepsi melaporkan bahwa latensi P300 menjadi semakin lama setelah diberikan stimuli visual dan auditory, sementara



amplitudonya tidak mengalami gangguan. Adapun perubahan latensi P300 tidak berkaitan dengan sleepiness<sup>7</sup>.

### **5.8 Multiple Sleep Latency Test**

Multiple Sleep Latency Test (MSLT) dilakukan untuk mengukur kecenderungan tidur fisiologis tanpa ada faktor waspada (alertness). Pengujian ini berisi lima tidur singkat terjadwal, biasanya dimulai jam 10 pagi, tengah hari, dan jam 2, 4 dan 6 sore, yang selama itu, subyek diawasi secara poligrafik di sebuah ruang tidur yang nyaman, kedap suara, dan gelap, sambil memakai pakaian biasa. MSLT mencatat latensi setiap tidur singkat (pada waktu antara lampu mati dan proses tidur), latensi tidur rata-rata, dan ada atau tidaknya tidur REM selama tidur singkat tersebut. Berdasarkan catatan poligrafik, tidur REM yang terjadi di 15 menit proses tidur disebut SOREMP. Setelah periode monitoring 20 menit, pasien bangun sampai terjadi tidur singkat berikutnya. Hasil MSLT positif berarti ada latensi proses-tidur rata-rata sebesar 8 menit atau kurang plus dua SOREMP<sup>6</sup>.

### **5.9 Polysomnography**

Polysomnography sehari-semalam digunakan untuk menghapus gangguan tidur lain dan mengevaluasi kualitas dan kuantitas tidur. Tidur REM di dalam 15 menit proses tidur, yang ditunjukkan di polysomnogram sebelum dilaksanakan MSLT, bisa dijadikan bagian dari syarat dua atau beberapa SOREMP di MSLT. Rekomendasi baru ini diberikan berdasarkan temuan bahwa tidur REM 15 menit atau kurang setelah proses tidur adalah sangat spesifik Na-1 dan berkaitan

dengan level CSF hypocretin-1 yang rendah<sup>6</sup>.

### **5.10 Uji Genetik**

Uji genetik kadang digunakan dalam pendiagnosaan klinis narkolepsi. HLA-DQB1\*06:02 adalah marker genetik paling spesifik di narkolepsi untuk berbagai kelompok etnis, dan ini ditemukan di 95% pasien dengan Na-1 (dengan cataplexy). Di situasi Na-2 (tanpa cataplexy), hanya 40% subyek yang punya DQB1\*06:02, sehingga pengujian HLA tidak berguna. Lebih jauh, uji genetik saja tidak cukup untuk mendiagnosa narkolepsi karena DQB1\*06:02 ditemukan di 18% sampai 35% masyarakat umum. Meski begitu, studi sebelumnya mengindikasikan bahwa individu homozygote dengan DQB1\*06:02 malah punya resiko narkolepsi 2 kali atau 4 kali lipat. Investigasi anak di Asia Timur menemukan adanya hubungan HLA antara HLA DQB1\*06:02 dan DQB1\*03:01 yang juga meningkatkan resiko narkolepsi. Sebaliknya, keberadaan DQB1\*05:01 dan DQB1\*06:01 di individu heterozygote dapat mengurangi resiko perkembangan narkolepsi<sup>6</sup>.

### **5.11 Pengukuran Hypocretin-1 di Cerebrospinal Fluid**

Neuron-hypocretin mengalami kerusakan selektif pada pasien narkolepsi dengan cataplexy. Dengan lumbar puncture, keberadaan hypocretin di level yang sangat rendah atau ketiadaan hypocretin dapat mendukung diagnosa narkolepsi dengan cataplexy. Level CSF hypocretin-1 di bawah 110 ng/L (diukur dengan teknik Stanford University)

memberikan nilai prediktif positif yang tinggi (94%) untuk narkolepsi tipe 1. Pada Na-2, level hypocretin-1 berlaku normal. Studi oleh Andlauer dkk menunjukkan bahwa hanya 24% pasien Na-2 yang punya level CSF hypocretin-1 rendah (yang didefinisikan sebesar  $<110$  pg/mL). Level CSF hypocretin-1 rendah tanpa cataplexy juga ditemukan di kalangan orang Afrika-Amerika. Pengukuran CSF hypocretin-1 adalah teknik diagnosa paling akurat. Keberadaan CSF hypocretin-1 mengkonfirmasi adanya narkolepsi dan membedakan tipe 1 dan tipe 2. Pada kasus langka, level CSF hypocretin-1 rendah disebabkan oleh situasi neurologi yang dapat melukai neuron-hypocretin, seperti tumor otak, encephalitis, penyakit vaskular, dan trauma otak<sup>6</sup>.

## 6. Terapi

Tujuan dari semua pendekatan terapi adalah mengoptimalkan kontrol gejala narkolepsi dan membantu pasien agar punya kehidupan personal dan profesional yang baik. Tujuan dari treatment difokuskan untuk mengurangi efek dari EDS, serangan cataplexy, hypnagogic hallucination/ hypnopompic hallucination, sleep paralysis, tidur nokturnal, dan hambatan psikososial. Pemilihan obat mempertimbangkan efek samping, karena narkolepsi adalah sakit yang terjadi dalam waktu lama, dan pasien harus menerima obat selama beberapa tahun (Tabel 2). Treatment terhadap narkolepsi harus menyeimbangkan beberapa maksud antara mempertahankan hidup yang aktif sekaligus menghindari efek samping dengan mencegah terjadinya

toleransi terhadap obat yang mengarah kepada kecanduan<sup>6</sup>.

**Tabel 2.** Pengobatan yang sering diresepkan dan efek farmakologisnya<sup>4</sup>

Senyawa	Efek Farmakologis
<b>Stimulant</b>	
Amphetamine	Meningkatkan pelepasan monoamine (DA>NE>>5-HT); Memblok reuptake dari monoamine dan MAO pada dosis tinggi. D-Isomer lebih spesifik untuk transmisi DA dan stimulant yang lebih spesifik.
Methamphetamine	Lebih lipophilic dan poten daripada amphetamine; meningkatkan penetrasi saraf pusat; efek sedikit lebih rendah pada pelepasan monoamine, half-life pendek
Pemoline	Menghambat reuptake DA; Potensi rendah; Hepatotoksik
Selegiline (L-deprenyl)	Inhibitor Monoamine oxidase B; In vivo mengubah menjadi amphetamine
Modafinil	Memiliki efek samping lebih rendah. Kerja seperti penghambat uptake DA. R-Modafinil yang bekerja utama, long lasting enantiomer.
<b>Senyawa Anticataplexy</b>	
Venlafaxine	Serotonin spesifik dan penghambat reuptake adrenergic (5-HT = NE); sangat efektif namun dapat menyebabkan mual
Atomoxetine	Penghambat Spesifik NE reuptake; dapat meningkatkan daytime sleepiness
Fluoxetine	Penghambat spesifik 5-HT uptake (5-HT >> NE = DA). Metabolit aktif norfluoxetine memiliki banyak efek NE. Terapi dosis tinggi sering dibutuhkan.
Protriptyline	Tricyclic antidepressant; penghambat monoamine uptake (NE>5-HT>DA); Efek antikolinergik
Imipramine	Tricyclic antidepressant; penghambat monoamine uptake (NE=5-HT>DA); Efek antikolinergik Desiperamine adalah metabolit aktif
Desiperamine	Tricyclic antidepressant; penghambat monoamine uptake (NE>>5-HT>DA); Efek antikolinergik
Clomipramine	Tricyclic antidepressant; penghambat monoamine uptake (5-HT>NE>>DA); Efek antikolinergik Desmethyl-clomipramine (NE>>5-HT>DA) adalah metabolit aktif. Tidak spesifik pada in vivo

5-HT, serotonin; DA, dopamine; MAO, monoamine oxidase; NE, norepinephrine.

## 6.1 Terapi Farmakologi (Tabel 3)

**Tabel 3.** Obat narkolepsi yang bisa didapatkan saat ini<sup>6</sup>

Obat	Dosis umum*(Semua obat digunakan per oral)
<b>Pengobatan EDS</b>	
<b>Stimulan</b>	
Modafinil	100-400 mg per hari
Sodium oxybate	6-9 g/hari (Dibagi dalam 2 dosis)
Methylphenidate	10-60 mg/hari
Atomoxetine	10-25 mg/hari
Dextroamphetamine	5-60 mg/hari
Methamphetamine	20-25 mg/hari
<b>Pengobatan dengan efek membantu</b>	
Sodium oxybate (gamma-hydroxybutyrate)	6-9 g/hari (Dibagi dalam 2 dosis)
<b>Antidepresan Tanpa efek samping Atropinik</b>	
Venlafaxine XR	75-300 mg/hari
Fluoxetine	20-60 mg/hari
Viloxazine	50-200 mg/hari
<b>Dengan efek samping Atropinik</b>	
Protriptyline	2.5-20 mg/hari
Imipramine	25-200 mg/hari
Clomipramine	25-200 mg/hari
Desipramine	25-200 mg/hari

\*Terkadang, tergantung pada respon klinis, dosis dapat diberikan diluar dari dosis normal

+Paling banyak stimulant dapat diberikan pada dosis terbagi, paling sering pada saat pagi hari dan makan siang. Hal ini direkomendasikan untuk amphetamine dan modafinil. Methylphenidate mempunyai eliminasi yang cepat, jadi sediaan slow-release (SR) dapat membantu di pagi hari (ex: 20 mg SR). Jika diberikan 5 mg meningkat bertahap maka waktu pemberian methylphenidate biasanya setiap 3 atau 4 jam hingga pukul 3 sore.

#Obat yang hanya disetujui untuk digunakan pada narkolepsi oleh Food and Drug Administration adalah modafinil dan sodium oxybate.

EDS, Excessive daytime sleepiness.

## 6.2 Terapi Kombinasi (Tabel 4)

**Tabel 4.** Contoh Terapi awal untuk anak<sup>6</sup>

Anak PrePubertas	Remaja
<b>Secara Umum</b>	
Menghubungi sekolah untuk meminta bantuan guru mengawasi	Menghubungi sekolah untuk meminta bantuan guru mengawasi
Tidur sesaat saat makan siang	Ditekankan keutamaan tidur malam hari yang cukup sesuai siklus normal
Tidur sesaat sekitar jam 4 atau 5 sore	Mencoba tidur sesaat saat makan siang dan pukul 4 atau 5 sore
<b>Pengobatan untuk gangguan tidur</b>	
Modafinil 100-200mg*	Modafinil 100-400mg*
Sodium oxybate 6-8g	Sodium oxybate 6-9g
Methylphenidate 5 mg (2-4 tablet <sup>+</sup> )	Methylphenidate 5 mg (2-6 tablet <sup>+</sup> ) atau 20 mg tablet lepas

	lambat pada pagi hari (Saat perut kosong)
Atomoxetine 10-25 mg	Atomoxetine 10-25 mg
<b>Pengobatan untuk Cataplexy<sup>+</sup></b>	
Sodium oxybate 6-8 g	Sodium oxybate 6-9 g
Venlafaxine XR 75-150 mg pada pagi hari	Venlafaxine XR 75-150 mg pada pagi hari
Fluoxetine 10-20 mg pada pagi hari	Fluoxetine 10-40 mg pada pagi hari

\*Modafinil dimulai pada dosis 100 mg pada pagi hari untuk 5 hari, dan kemudian dosis kedua 100 mg ditambahkan saat makan siang, jika diperlukan. Biasanya pada anak usia prepubertas. Anak pubertas dapat ditingkatkan (setelah 5 hari) dengan ditambahkan 100 mg pada pagi hari dan jika dibutuhkan ditambahkan 100 mg pada sore hari.

<sup>+</sup>Biasanya 10 mg ketika bangun pagi saat perut kosong, 5 mg saat makan siang dan 5 mg saat pukul 3 sore

<sup>†</sup>Tidak ada obat yang mendapat persetujuan khusus dari Food and Drug Administration untuk pasien narkolepsi dengan usia lebih muda dari 16 tahun. Penggunaan obat antidepresan untuk cataplexy tidak disetujui oleh the Food and Drug Administration.

## 7. Efek Samping Pengobatan

Efek samping sering terlihat, tapi beberapa efek samping yang jarang disebut bisa lebih mencolok di pasien narkolepsi, seperti tampilan gerakan tubuh periodik selama tidur, dan perkembangan gangguan perilaku tidur REM, khususnya pada subyek berusia tua. Rebound cataplexy dan gejala lain dari tidur REM, seperti *sleep paralysis* dan *hypnagogic hallucination/hypnopompic hallucination*, bisa terlihat saat obat dihentikan tiba-tiba. Pasien harus menghentikan obat ini secara lambat setelah ada penggunaan obat secara kronis. Jadwal penghentian yang disarankan berkisar satu dosis setiap 4 hari<sup>6</sup>.

### Daftar Pustaka

1. Ruoff C, Rye D. (2016). The ICSD-3 and DSM-5 Guidelines for Diagnosing Narcolepsy: Clinical Relevance and Practicality. Current Medical Research and Opinion. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1208643>
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP.(2014). Adams and Victor's Principles of Neurology Tenth Editions. McGraw-Hill Education.
3. Purnomo Hari. (2014). Panduan Tatalaksana Gangguan Tidur Edisi 1. Kelompok Studi Gangguan Tidur Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI). Surabaya.

4. Mignot, E. (2017). Narcolepsy: Genetics, Immunology, and Pathophysiology. Kryger, M., Roth T., Dement W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier.
5. Scammell TE. Narcolepsy. N Engl J Med 2015;373:2654-62. [http:// DOI: 10.1056/NEJMra1500587](http://doi.org/10.1056/NEJMra1500587).
6. Cao, M.T., Guilleminault, C. (2017). Narcolepsy: Diagnosis and Management. Kryger, M., Roth T., Dement W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier.
7. Naumann A, Daum I. Narcolepsy: Pathophysiology and neuropsychological changes. Behavioural Neurology 14 (2003) 89–98.
8. Overeem S, Reading P.(2010). Sleep disorder in Neurology A Practical Approach. Singapore. Blackwell Publishing Ltd
9. Somers, E. C., Thomas, S. L., Smeeth, L. and Hall, A. J. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? Am. J. Epidemiol., 2009, 169: 749–755.
10. Bonvalet M, Ollila HM, Ambati A, Mignot E. Autoimmunity in narcolepsy. Curr Opin Pulm Med 2017, 23:522–529.
11. Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: Neural Mechanisms of Sleepiness and Cataplexy. The Journal of Neuroscience, September 5, 2012;32(36):12305–12311
12. Chokroverty S, Bhat S. (2017). Oxford Textbook Of Sleep Disorders. Oxford Textbooks in Clinical Neurology. Oxford University Press. United Kingdom.
13. Fortuyn HAD, Fronczek R, Smitshoek M, Overeem S, et al. Severe fatigue in narcolepsy with cataplexy. J. Sleep Res. (2012) 21, 163–169.
14. Jacobson, D. L., Gange, S. J. and Rose, N. R. and Graham N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin. Immunol. Immunopathol., 1997, 84: 223–243.
15. Kryger M, Roth T, Dement WC. (2017). Principles and practice of sleep medicine, sixth edition. Philadelphia: Elsevier Inc.
16. Martinez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, Andres CD, et al. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. J Sleep Res. (2014) 23, 414–419.
17. Meyer C, Junior GJF, Barbarosa DG, et al. Analysis of daytime sleepiness in adolescents by the pediatric daytime sleepiness scale: A systemic review. Rev Paul Pediatr. 2017;35(3):351-360. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;3:00015>
18. Morandin M, Bruck D. Understanding Automatic Behavior in Narcolepsy: New Insights Using a Phenomenological Approach. *The Open Sleep Journal*, 2013, 6, 1-7.
19. Neppe VM. Revisiting Narcolepsy: The Practical Diagnosis and Mythology. J Psychol Clin Psychiatry 2016, 5(3): 00287.
20. Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: Clinical features, co-morbidities & treatment. Indian J Med Res 131, February 2010, pp 338-349.
21. Perez-Chada, D., Perez-Lloret, S., Videla, A. J., Cardinali, D., Bergna, M. A., Fernández-Acquier, et al. (2007). Sleep Disordered Breathing And Daytime Sleepiness Are Associated With Poor Academic Performance In Teenagers. A Study Using The Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). Sleep, 30(12), 1698–1703.
22. Peplow Mark. (2013). The Anatomy of Sleep. Nature Volume 497 issue 7450. Macmillan Publisher Limited.
23. Rahman T, Farook O, Heyat Md BB, Siddiqui MM. (2016). An Overview of Narcolepsy. International Advanced Research Journal in Science, Engineering and Technology. (Vol. 3).
24. Somers, E. C., Thomas, S. L., Smeeth, L. and Hall, A. J. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families. Epidemiology, 2006, 17: 202–217.
25. Zee PC, Hammond RC. (2007). Review of Sleep Medicine Second Edition. Elsevier. Philadelphia