

## HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN NEUROFIBROMATOSIS TIPE-1 DENGAN TINGKAT KECERDASAN PASIEN DAN DERAJAT DEPRESI ORANG TUA

Tetra Rianawati,\* Hardyanto Soebono,\* Bambang Hastha Yoga,\*\* Retno Danarti,\*

\*Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

\*\*Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Jiwa

FK Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

### ABSTRAK

*Neurofibromatosis tipe-1 (NF1) merupakan genodermatosis yang paling sering ditemukan dengan manifestasi yang bervariasi dari ringan hingga parah. NF1 berhubungan dengan peningkatan risiko gangguan kognisi pasien dan sering menyebabkan kecemasan dan depresi pada orang tua. Tujuan penelitian untuk menilai hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi orang tua serta menilai perbedaan tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi orang tua antara kelompok NF1 dan non NF1.*

*Penelitian potong lintang terhadap pasien NF1 dan non NF1, serta orang tuanya dengan menilai derajat keparahan NF1, tingkat kecerdasan (skala Wechsler), dan derajat depresi orang tua (Beck Depression Inventory/BDI).*

*Rerata IQ kelompok NF1 81,55 dan non NF1 102,08 ( $p < 0,05$ ). Rerata IQ pasien NF1 derajat keparahan ringan 85,94 dan berat 77,6 ( $p < 0,05$ ). Rerata BDI orang tua pasien NF1 12,62 dan non NF1 5,27 ( $p < 0,05$ ). Rerata BDI orang tua pasien NF1 dengan derajat keparahan ringan 12,00 dan berat 13,53 ( $p > 0,05$ ). Korelasi derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien didapatkan  $p < 0,05$ , sedangkan dengan tingkat depresi orang tua didapatkan  $p > 0,05$ .*

*Terdapat perbedaan bermakna antara tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi orang tua antara kelompok NF1 dibandingkan non NF1. Ada hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien, tetapi tidak dengan derajat depresi orang tua.*

*Kata kunci: neurofibromatosis tipe 1, IQ, BDI*

### ABSTRACT

*Neurofibromatosis type-1 (NF1) is the most common genodermatosis and has various manifestations ranging from mild to severe. NF1 has been associated with increasing risk of patient impaired cognition and often cause anxiety and parental depression. The aim of this study are to identify the correlation between disease severity of NF1 with patient intelligent quotient and parental depression degree and to identify the differences of patient intelligent quotient and parental depression degree between NF1 and non NF1 groups.*

*Cross-sectional study on patient with NF1 and non NF1, and their parents to assess the severity of NF1, intelligent quotient/IQ (Wechsler scale), and parental depression (Beck depression inventory/BDI).*

*The mean IQ of NF1 patients was 81,55 and non NF1 was 102,08 ( $p < 0,05$ ). The mean IQ of NF1 patient with mild disease severity was 85,94 and severe was 77,6 ( $p < 0,05$ ). The mean of BDI NF1 parent was 12,62 and non NF1 was 5,27 ( $p < 0,05$ ). The means of BDI NF1 mild disease severity was 12,00 and severe was 13,53 ( $p > 0,05$ ). There was a significant correlation between disease severity with patient IQ ( $p < 0,05$ ) and no correlation with parental depression degree ( $p > 0,05$ ).*

*There was significant differences of patient IQ and parental depression degree between NF1 with non NF1 groups. There was correlation between disease severity of NF1 with patients IQ, but no correlation with parental depression degree.*

*Key words: Neurofibromatosis type 1, IQ, BDI*

---

Korespondensi  
Dr. Med. dr. Retno Danarti, SpKK(K)  
Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran UGM  
Gedung Radiopoetra Lt3. Jl. Farmako, Sekip,  
Yogyakarta 55281  
Telp/Fax. 0274-560700  
Email: Danarti@ugm.ac.id

## PENDAHULUAN

Neurofibromatosis tipe-1 (NF1, MIM 162200) merupakan penyakit neurokutan yang paling sering ditemukan dengan prevalensi 1 dalam 4000 kelahiran hidup.<sup>1</sup> NF1 diturunkan secara dominan autosomal, dengan penetransi 98-100%, namun 50% kasus dapat juga terjadi akibat mutasi baru.<sup>2</sup>

Neurofibromatosis tipe-1 mengenai banyak organ dengan manifestasi progresif, tidak dapat diprediksi, dan bervariasi dari ringan berupa makula *café-au-lait*, *axillary freckling*, dan *nodul Lisch*, sampai parah dengan didaparkannya neurofibroma, glioma optik, dan abnormalitas tulang.<sup>3</sup> NF1 juga dapat berkaitan gangguan kognisi.<sup>4</sup> Gangguan kognisi yang paling sering ditemukan pada pasien NF1 berupa gangguan belajar sebesar 80% dan retardasi mental pada 4-8% kasus dengan *intelligence quotient* (IQ) <70. Gangguan kognisi tersebut akan menyebabkan gangguan prestasi akademik, sehingga gagal mencapai pendidikan tinggi, dan karir yang diinginkan.<sup>5</sup>

Orang tua pasien NF1 perlu kesiapan mental untuk menghadapi kemungkinan kelainan neurokutan, yang dapat menimbulkan masalah psikologis misalnya depresi atau kecemasan. Kondisi penyakit yang kronis dan dapat mempengaruhi aspek neurologis menuntut orang tua untuk dapat beradaptasi dalam menghadapi kondisi tersebut.<sup>6</sup>

Gangguan kognisi pada pasien NF1 perlu diketahui sejak dini sehingga bisa dilakukan intervensi belajar jika terbukti ada kelainan. Gangguan psikologis yang terjadi pada orang tua penting untuk diketahui karena akan mempengaruhi pola asuh pada pasien.<sup>7,8</sup> Dengan demikian, penelitian ini perlu dilakukan untuk membuktikan bahwa perlu upaya-upaya lebih lanjut untuk mengurangi dampak NF1 pada kehidupan pasien dan orang tuanya.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi pada orang tua, serta menilai perbedaan tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi orang tua antara kelompok NF1 dengan non NF1.

## SUBYEK DAN METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2013 sampai Oktober 2013 di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menggunakan metode potong lintang untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien dan derajat depresi pada orang tua. Variabel bebas adalah NF1 dan derajat keparahannya, sedangkan variabel tergantung adalah tingkat kecerdasan pasien NF1 dan derajat depresi orang tua.

Diagnosis NF1 ditegakkan jika memenuhi dua atau lebih dari tujuh kriteria berikut: 1) dijumpai  $\geq 6$  makula

*café-au-lait* diameter  $\geq 0,5$  cm pada anak atau  $\geq 1,5$  cm pada dewasa; 2) *freckles* di area aksila atau inguinal; 3) neurofibroma pleksiformis, atau neurofibroma dermal  $\geq 2$ ; 4) nodul Lisch  $\geq 2$  pada iris mata; 5) glioma nervus optikus; 6) displasia tulang; 7) anggota keluarga generasi pertama ada yang menderita NF1. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan glioma nervus optikus, sehingga diagnosis NF1 ditegakkan jika memenuhi dua dari enam kriteria diagnosis (tanpa melibatkan glioma nervus optikus).

Pada penelitian ini derajat keparahan NF1 diukur dengan memodifikasi derajat keparahan manifestasi klinis menurut skala Ablon, yaitu derajat ringan dan berat. Tingkat kecerdasan merupakan kecerdasan intelektual atau IQ yang diukur dengan metode Wechsler pada subyek berusia  $\geq 5$  tahun. Derajat depresi orang tua pada penelitian ini merupakan depresi pada orang tua kandung (ayah atau ibu kandung) yang diukur dengan BDI. Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

## Analisis Statistik

Perbedaan rerata tingkat kecerdasan (IQ) pasien dan derajat depresi orang tua antara kelompok NF1 dan kelompok non NF1, serta antara derajat keparahan NF1 kategori ringan dan parah dilakukan dengan uji *student-t* tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney. Uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi Pearson atau uji korelasi Spearman. Derajat kepercayaan yang digunakan 95% ( $p < 0,05$ ).

## HASIL

### Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini diikuti oleh 86 subyek yang terdiri atas 43 pasien NF1 (dengan 37 orang tua kandung, 4 orang tua kandung meninggal dunia) dan 43 kelompok non NF1 (dengan 37 orang tua kandung, 6 orang tua kandung meninggal dunia). Pemilihan subyek non NF1 dilakukan secara berpasangan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Dari 43 subyek NF1 didapatkan kategori ringan sebesar 23 (53,5%) dan berat sebesar 20 (46,5%). Subyek NF1 yang orang tuanya juga menderita NF1 sebesar 19 orang (44,19%). Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian NF1 dan non NF1

	Karakteristik	NF1 n(%)	Non NF1 n(%)
Jenis Kelamin	Perempuan	18 (41,9)	18 (41,9)
	Laki	25 (58,1)	25 (58,1)
Usia Minimal		3 bulan	3 bulan
Usia Maksimal		53 tahun	53 tahun
Rerata Usia		26,04±1,62	26,04±1,62
Subyek Anak (≤ 18 tahun)		16(37,2)	16(37,2)
Subyek dewasa		27(62,8)	27(62,8)

### Perbedaan Tingkat Kecerdasan antara Subyek NF1 dengan Non NF1

Pemeriksaan kecerdasan (IQ) pada penelitian ini hanya dapat dilakukan pada 38 subyek NF1 dan 38 subyek non NF1. Empat orang subyek NF1 tidak dapat dilakukan tes Wechsler karena berusia di bawah 5 tahun dan karena sakit 1 orang. Rerata tingkat kecerdasan antara kelompok NF1 dengan kelompok non NF1 dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis tersebut diperoleh rerata IQ kelompok NF1 sebesar 81,55 (*borderline*) berbeda secara bermakna dengan kelompok non NF1 sebesar 102,08 (normal) ( $p<0,05$ ).

Tabel 2. Rerata tingkat kecerdasan (IQ) subyek kelompok NF1 dibandingkan non NF1

Kelompok	n	Rerata IQ ± SD	
NF1	38	81,55±12,782	P<0,05
Non NF1	38	102,08±14,709	

### Hubungan antara Derajat Keparahan NF1 dengan Tingkat Kecerdasan Pasien

Tabel 3 menunjukkan hubungan tingkat kecerdasan pasien dengan derajat keparahan NF1 ( $p<0,05$ ). Terdapat hubungan bermakna tingkat kecerdasan dengan derajat keparahan klinis kategori ringan dan berat. Disimpulkan terdapat korelasi negatif antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien, semakin tinggi derajat keparahan NF1 semakin rendah tingkat kecerdasan pasien.

Tabel 3. Rerata tingkat kecerdasan subyek NF1 derajat keparahan kategori ringan dan berat

Derajat Keparahan NF1	N	Rerata IQ ± SD	
Ringan	18	85,94 ± 7,937	P<0,05 $r=-0,333$
Berat	20	77,6 ± 15,070	

### Perbedaan Derajat Depresi Orang Tua antara Kelompok NF1 dengan Non NF1

Pemeriksaan derajat depresi orang tua dilakukan pada 37 orang tua subyek NF1 dan 37 orang tua subyek non NF1. Enam orang tua pada penelitian ini tidak dapat dilakukan pemeriksaan karena sudah meninggal dunia. Rerata BDI orang tua antara kelompok NF1 dengan non NF1 dapat dilihat pada Tabel 4.

Rerata BDI kelompok NF1 sebesar 12,62 (depresi ringan) dan non NF1 sebesar 5,27 (normal), nilai  $p<0,05$ . Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna derajat depresi pada orang tua pasien NF1 dibandingkan dengan orang tua kelompok non NF1.

Tabel 4. Rerata derajat depresi orang tua antara kelompok NF1 dengan non NF1

Kelompok	n	Rerata IQ ± SD	
NF1	37	12,62±9,166	P<0,05
Non NF1	37	5,27±6,509	

### Hubungan antara Derajat Keparahan NF1 dengan Derajat Depresi Orang Tua

Tabel 5 menunjukkan hubungan antara derajat depresi orang tua dengan derajat keparahan NF1. Ternyata tidak terdapat hubungan antara derajat depresi orang tua pada pasien NF1 dengan derajat keparahan NF1

Tabel 5. Perbedaan derajat depresi orang tua antara derajat keparahan NF1 kategori ringan dengan berat

Derajat Keparahan Klinis	N	Rerata IQ ± SD	
Ringan	22	12,00 ± 8,42377,6 13,53	P<0,05 $r=-0,83$
Berat	15	± 10,398	

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 18 perempuan (41,9%) dan 25 laki-laki (58,1%) pasien NF1 (Tabel 1). Prevalensi NF1 sama pada kedua jenis kelamin, serupa dengan penelitian oleh Listernick & Charrow (2012) dan Paller & Mancini (2006).<sup>1,9</sup> NF1 kategori parah pada penelitian ini sebesar 46,5%, berbeda dengan penelitian Reiter-Purtill dkk (2008) sebesar 3 (6%).<sup>6</sup> Perbedaan tersebut karena subyek NF1 penelitian ini sebagian besar adalah usia dewasa sebanyak 27 orang (62,8%) dan subyek anak hanya 16 orang (37,2%).

Terdapat perbedaan bermakna rerata IQ kelompok NF1 (81,55) dan kelompok non NF1 (102,08) (Tabel 2). Hasil

tersebut sesuai dengan penelitian Ferner dkk. (1996) yang menunjukkan rerata IQ pasien NF1 sebesar 88,6 dan rerata IQ kelompok non NF1 sebesar 101.<sup>10</sup> Sedangkan menurut North (1998) IQ pasien NF1 berkisar antara 89 hingga 94.<sup>11</sup> Terkait hasil penelitian ini perlu dilakukan pemeriksaan tingkat kecerdasan untuk deteksi dini gangguan kognisi pada pasien NF1, sehingga dapat dilakukan intervensi belajar jika dijumpai adanya gangguan, untuk mengurangi dampak gangguan kognisi pada pasien NF1. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui peran intervensi belajar untuk meningkatkan kecerdasan pasien NF1.<sup>12</sup> Sampai saat ini setahu penulis belum pernah ada penelitian yang menilai peran intervensi belajar pada pasien NF1.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian North (1998) yang menunjukkan bahwa gangguan kognisi dan penurunan IQ pada pasien NF1 tidak berhubungan dengan variasi klinis, makrosefali, dan riwayat keluarga menderita NF1.<sup>11</sup> Perbedaan tersebut dapat terjadi karena perbedaan metode penelitian dan karakteristik subyek penelitian, selain itu pada penelitian sebelumnya tidak menilai derajat keparahan NF1, namun hanya menilai variasi klinis. Berdasarkan hasil penelitian ini penting dilakukan penilaian tingkat kecerdasan, terutama pada derajat keparahan NF1 kategori berat.

Tingkat kecerdasan pasien NF1 yang lebih rendah dibandingkan kelompok non NF1 dapat terjadi akibat mutasi gen NF1, yang terletak di kromosom 17q11.2. Gen NF1 mengkode neurofibromin, yang berperan dalam menginduksi pertumbuhan dan atau diferensiasi beberapa tipe sel, termasuk neuron. Kegagalan regulasi formasi, migrasi, dan diferensiasi sel neuron, dapat menyebabkan kelainan struktur maupun fungsi, sehingga dapat menyebabkan kelainan neuron, yang akan menyebabkan kelainan neuropsikologis.<sup>13</sup> Kelainan tersebut dapat mempengaruhi kecerdasan pasien NF1.

Terdapat perbedaan bermakna dalam tingkat depresi orang tua kelompok NF1 (12,62 atau depresi ringan) dengan orang tua kelompok non NF1 (5,27 atau normal) (Tabel 5). Hasil ini berbeda dengan penelitian oleh Reiter-Purtill dkk. (2008) yang menyatakan tidak ada perbedaan parental distress antara kelompok NF1 dibandingkan non NF1.<sup>6</sup> Perbedaan tersebut dapat terjadi karena perbedaan definisi subyek orang tua. Pada penelitian Reiter-Purtill dkk. (2008), orang tua didefinisikan sebagai orang tua kandung atau saudara dari orang tua,<sup>6</sup> sedangkan pada penelitian ini orang tua didefinisikan sebagai orang tua kandung.

Depresi ringan pada orang tua pasien NF1 dibandingkan non NF1 tidak bisa dianggap enteng karena jika berkepanjangan tidak menutup kemungkinan akan

bertambah parah dan akan mempengaruhi pola asuh terhadap anak. Hal ini menunjukkan pentingnya deteksi dini penilaian derajat depresi pada orang tua pasien NF1, sehingga dapat dilakukan konseling karena akan mempengaruhi pola asuh terhadap pasien. Dukungan sosial diperlukan untuk mengurangi dampak depresi pada orang tua pasien NF1<sup>6</sup>, sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk menilai peran dukungan sosial pada orang tua pasien NF1.

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak dilakukan *matching* subyek penelitian terhadap status sosial ekonomi dan pendidikan atau pelatihan yang dapat mempengaruhi hasil tingkat kecerdasan. Kelemahan lain tidak dilakukan *matching* orang tua terkait status sosial ekonomi dan kognisi sehingga dapat mempengaruhi penilaian derajat depresi pada orang tua.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan tingkat kecerdasan pasien. Semakin tinggi derajat keparahan NF1 semakin rendah tingkat kecerdasan pasien. Tidak terdapat hubungan antara derajat keparahan NF1 dengan derajat depresi pada orang tua. Tingkat kecerdasan pasien NF1 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non NF1. Derajat depresi orang tua pasien NF1 lebih tinggi dibandingkan orang tua kelompok non NF1.

Perlu dilakukan pemeriksaan tingkat kecerdasan pada pasien NF1 dan derajat depresi pada orang tua pasien NF1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai peran intervensi belajar terhadap tingkat kecerdasan pasien NF1 dan peran dukungan sosial pada derajat depresi orang tua pasien NF1.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Listerick R, Charrow J. *The neurofibromatosis*. Dalam: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Edisi ke-8. Mc.Graw Hill; New York:2012. h. 1680-90.
2. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, dkk. *Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service*. Am J Med Genet. 2010; 152A: 327-32.
3. Lakkis MM, Tennekoon GI. Neurofibromatosis type 1. J Neurosci Res. 2000; 62: 755-763.
4. Wolkenstein P, Rodriguez D, Ferkal S, Gravier H, Buret V, Algans N, dkk. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: A cross-sectional study of 79 cases. Br J Dermatol. 2009; 160: 844-8.
5. Gilboa Y, Rosenblum S, Fattal-Valevski A, Josman N. *Application of international classification of disability and health in children with neurofibromatosis type 1: A review*. Dev Med Child Neurol. 2010; 52: 612-9.
6. Reiter-Purtill J, Schorry EK, Lovell AM, Vannata K, Gerhardt CA, Noll RB. *Parental distress, family functioning, and social support in families with and without a child with neurofibromatosis 1*. J Pediatr Psychol. 2008; 33: 422-34.

7. Lorenzo J, Barton B, Acosta MT, North K. *Mental, motor, and language development of toddler with neurofibromatosis type 1*. J Pediatr. 2011; 158: 660-5.
8. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, Kutteruf RE, Bhatt RR, Bouton TC, dkk. *Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformation*. Pediatr Neurol. 2012; 46: 231-4.
9. Paller AS, Mancini AJ. Neurofibromatosis. Dalam: Disorders Pigmentation. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. Edisi-3. Elsevier Inc; Philadelphia:2006.h. 288-92.
10. Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. *Intellectual impairment in neurofibromatosis 1*. J Neurol Sci. 1996; 138: 125-33.
11. North KN. Neurofibromatosis 1 in childhood. Semin Pediatr Neurol. 1998; 5: 231-42.
12. Ozonoff S. *Cognitive impairment in neurofibromatosis tipe 1*. Am J Med Genet. 1999; 89: 45-52.
13. Cutting LE, Clements AM, Lightman AD, Yerby-Hammack PD, Denckla MB. *Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: Rethinking nonverbal learning disabilities*. Learn Disabil Res Pract. 2004; 19: 155-65.