

Perubahan Kadar Dopamin, Homovanillic Acid (HVA) serta Interleukin-1 β (IL-1 β) dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) pada Cerebral Palsy

Alteration of dopamine, homovanillic acid (HVA) with interleukine-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in cerebral palsy

SATIMIN HADIWIDJAJA*

Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126

Diterima: 4 Nopember 2004. Disetujui: 22 Maret 2005.

ABSTRACT

Now, diagnosis of cerebral palsy base only on clinical finding without involve the alteration of the neurochemistry cause by cerebral hypoxic, although cerebral palsy is a syndrome cause by cerebral hypoxic; so, the accuracy diagnosis of this disease is very low. The aim of this study is to know the alteration of neurochemistry in cerebral palsy, especially the dopamine, homovanillic acid (HVA), interleukine-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). So, in the future, diagnosis of this disease not only base on clinical finding as above, but must be combine with alteration of the neurochemistry. This study is conducted by observational method as cross-sectional study. Material of this study is venous blood; take by periphery venous blood vessels on median cubital vein at the upper arm. Dopamine analysis by RIA and homovanillic acid (HVA) by HPLC while Interleukine-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) analysis by ELISA. The result of this study show the alteration of dopamine, homovanillic acid (HVA), interleukine-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), in the spastic and dyskinetic type of cerebral palsy.

© 2005 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

Key words: IL-1 β , TNF- α , dopamine, HVA, cerebral palsy.

PENDAHULUAN

Cerebral palsy (CP) adalah suatu sindrom akibat gangguan otak yang bersifat non progresif dan non hereditas pada anak-anak karena adanya hipoksia serebri yang dapat menyebabkan kerusakan otak. Berdasarkan kejadiannya, *cerebral palsy* dapat mulai timbul pada masa prenatal, intranatal maupun perinatal dengan manifestasi klinis munculnya gangguan gerak dan/atau sikap tubuh (Wilsdon, 1996). Faktor prenatal yang mampu menyebabkan timbulnya hipoksia serebri adalah malnutrisi, faktor intranatal terutama akibat trauma saat lahir, sedang faktor perinatal akibat infeksi serebral. Di banyak negara, baik negara berkembang maupun negara industri angka kejadian *cerebral palsy* masih tinggi, yaitu: 2 per 1000 kelahiran hidup atau 2‰ (Paneth dan Kiely, 1984, dalam Wilsdon, 1996). SCOPE (1994, dalam Wilsdon, 1996) melaporkan di London terdapat 1 kejadian *cerebral palsy* di antara 400 kelahiran hidup atau 2,5‰, di Amerika Serikat terdapat angka *cerebral palsy* 4,2 per 1000 kelahiran hidup, sedang di Swedia terdapat sekitar 1,5 per 1000 kelahiran hidup.

Terdapat dua kelompok besar *cerebral palsy*, yaitu: tipe spastik (66%) dan tipe diskinetik (21%). *Cerebral palsy* tipe spastik terjadi akibat kerusakan di korteks serebri dan traktus piramidalis dengan manifestasi klinik adanya

kelumpuhan disertai spastisitas; sub kelompok tipe ini dapat dalam bentuk *hemiplegia* (30%), *diplegia* (16%), dan *kuadriplegia* (20%). *Cerebral palsy* tipe diskinetik terjadi karena kerusakan ganglia basalis dan traktus ekstrapiramidalis dengan manifestasi klinik munculnya gerakan-gerakan abnormal sebagai gerak involunter; sub kelompok tipe ini dapat dalam bentuk *athetoid*, *dystonia*, dan *hypotonia*. Dua kelompok kecil *cerebral palsy* adalah tipe *ataxic* (3%) terjadi akibat kerusakan pada serebellum, sedang tipe campuran (10%) mempunyai gejala lebih dari satu tipe tersebut di atas. *Cerebral palsy*, apabila hanya disebut demikian, yang dimaksud adalah *cerebral palsy* tipe spastik, sehingga perubahan apapun yang ditemukan dalam *cerebral palsy* tipe spastik merupakan manifestasi dari keseluruhan *cerebral palsy* (Wilsdon, 1996).

Burt (1993) menyebutkan bahwa dopamin dapat mengontrol gangguan gerak akibat kerusakan otak. Dopamin yang merupakan neurotransmitter kelompok katekolamin banyak terdapat di hampir seluruh jaringan otak, terutama di ganglia basalis dan substantia nigra, maka kerusakan jaringan otak akibat hipoksia serebri dapat mempengaruhi kandungan dopamin ekstraseluler.

Penelitian tentang kerusakan jaringan otak umumnya menunjukkan bahwa hipoksia serebri dapat meningkatkan sitokin IL-1 β dan TNF- α (Betz *et al.*, 1996; Silverstein *et al.*, 1997; Yoon *et al.*, 1997a,b). Setiap *traumatic brain injury* menyebabkan terjadinya peningkatan IL-1 β dan TNF- α . Semua sitokin ini dapat ditemukan di liquor serebrospinalis dan serum (Morganti-Kossmann *et al.*, 1997; Oygur *et al.*, 1998). Sitokin IL-1 β dan TNF- α secara biologis dapat

* Alamat korespondensi:

Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta 57126
Tel. & Fax.: +62-271-664178
e-mail: drgadiprayitno@yahoo.com

meningkatkan katabolisme jaringan, sehingga perubahan patologik di otak akibat pengaruh langsung hipoksia serebri akan menjadi lebih parah. Sitokin IL-1 β dan TNF- α dikeluarkan oleh sel mikroglia yang merupakan *stressed cell* akibat adanya *stressor* hipoksia serebri.

Hipoksia serebri akan mempengaruhi aktifitas neuron dopaminergik pada striatum tikus yang menyebabkan meningkatnya dopamin ekstraseluler. Peningkatan dopamin ekstraseluler ini bukan saja disebabkan meningkatnya *dopamine release* tetapi juga akibat adanya hambatan *dopamine reuptake* (Akiyama *et al.*, 1991; Chang *et al.*, 1993). Penurunan tekanan oksigen (hipoksia) di otak bayi mempunyai korelasi negatif dengan meningkatnya kandungan dopamin ekstraseluler; artinya semakin rendah penurunan tekanan oksigen di otak maka akan semakin tinggi kandungan dopamin ekstraseluler, sehingga menyebabkan semakin turunnya kinerja sistem neuron dopaminergik. Burt (1993) mengemukakan bahwa sebagian besar gangguan gerakan yang berhubungan dengan patobiologi ganglia basalis dapat muncul ke dalam satu dari dua kategori gangguan gerakan yang gejalanya saling berlawanan, yaitu: (i) *akinesia* (tidak ada gerakan) dan *hipertonia* (*rigiditas* dari otot), (ii) *dyskinesia* (gerakan abnormal) dan *hipotonia* (artinya otot menjadi lemas).

Pada *cerebral palsy* akan terjadi peningkatan IL-1 β dan TNF- α pada darah tepi yang dapat menyebabkan meningkatnya dopamin ekstraseluler. Ekspresi sitokin IL-1 β dan TNF- α yang tinggi saat terjadi hipoksia serebri dalam liquor serebrospinalis dan plasma darah menyebabkan kerusakan jaringan otak melalui peningkatan katabolisme, sedang dalam konsentrasi yang rendah berfungsi untuk neuroproteksi terhadap kerusakan jaringan otak akibat hipoksia serebri (Ross dkk., 1994; Rothwell dan Strijbos, 1995; Hagberg *et al.*, 1996). Pada masa posthipoksia serebri yang disertai dengan kerusakan jaringan otak masih dijumpai ekspresi sitokin IL-1 β dan TNF- α dalam konsentrasi rendah untuk memberikan pengaruh neuroproteksi (Dammann dan Leviton, 1997).

Kerusakan otak (*sequelae*) merupakan perubahan yang tidak reversibel, walaupun paparan hipoksia serebri sudah tidak ada. Perubahan kandungan dopamin di striatum maupun kompartemen ekstraseluler setelah hipoksia serebri disebabkan perubahan *dopamine release* dan *dopamine uptake* (Kondoh, 1995). Hasil akhir metabolisme dopamin adalah *homovanillic acid* (HVA) yang akan dikeluarkan melalui ginjal bersama-sama dengan urin. Besarnya kandungan HVA ini mempunyai korelasi dengan kandungan dopamin di otak.

Tujuan penelitian ini adalah untuk memperlihatkan perubahan IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA pada anak normal, *cerebral palsy* tipe spastik maupun tipe diskinetik serta untuk melihat data deskriptif hubungan antara *cerebral palsy* dengan tingkat sosial-ekonomi yang kurang baik.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional, jenis *cross-sectional study* yang bertujuan untuk mengetahui perubahan IL-1 β , TNF- α , dopamin dan HVA di darah tepi pada anak normal dan anak *cerebral palsy*. Kelompok kontrol diperankan oleh anak normal (*non-cerebral palsy*) diambil sebanyak 13 anak berdasarkan kriteria inklusi. Kelompok kasus *cerebral palsy* tipe spastik ditetapkan berdasarkan adanya spastisitas dan kelumpuhan anggota

tubuh, sedang *cerebral palsy* tipe diskinetik ditetapkan berdasarkan gerak involunter, masing-masing diambil 12 orang anak secara random.

Material (bahan) dalam penelitian ini adalah darah vena yang diambil melalui vena mediana cubiti baik kelompok kasus maupun kelompok kontrol. *Pertama*, darah diambil sebanyak 7 mL dengan tabung venoject untuk pemeriksaan TNF- α , IL-1 β , dan Dopamin. Darah kemudian disentrifus pada 3000 rpm selama 5 menit; serum yang muncul dibagi menjadi tiga bagian masing-masing untuk pemeriksaan TNF- α , IL-1 β , dan Dopamin dengan dimasukkan ke dalam tabung aliquot sendiri-sendiri, disimpan pada suhu -20°C. TNF- α dan IL-1 β diperiksa dengan teknik ELISA *indirect* (Sandwich) dengan reagen Quantikine HS kit, sedangkan Dopamin diperiksa dengan teknik RIA dengan reagen IBL dopamine RIA kit. *Kedua*, darah diambil 5 mL dengan tabung venoject yang mengandung heparin untuk pemeriksaan HVA, disentrifus pada 3000 rpm selama 5 menit. Plasma yang muncul dimasukkan ke dalam tabung aliquot untuk disimpan pada suhu -20°C. HVA ini diperiksa dengan teknik HPLC metode Lawrence A.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Variabel IL-1 β , TNF- α , Dopamin dan HVA dianalisis dengan bantuan perangkat lunak program SPSS versi 9. Hasilnya disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. IL-1 β , TNF- α , dopamin dan HVA pada CTL, CPS, CPDys

Subjek	Jumlah	Variabel	Rerata	SD
CTL	13	IL-1 β (pg/mL)	0,515	0,182
		TNF- α (pg/mL)	4,925	0,894
		Dopamin (ng/mL)	0,419	0,229
		HVA (μ g/mL)	9,007	2,079
CPS	12	IL-1 β (pg/mL)	1,594	0,810
		TNF- α (pg/mL)	7,610	2,834
		Dopamin (ng/mL)	0,712	0,264
		HVA (μ g/mL)	5,871	1,529
CPDys	12	IL-1 β (pg/mL)	0,793	0,499
		TNF- α (pg/mL)	6,534	2,600
		Dopamin (ng/mL)	0,504	0,181
		HVA (μ g/mL)	3,042	0,323

Keterangan: CTL = Kontrol, CPS = CP spastik, CPDys = CP diskinetik, SD = standar deviasi.

Seluruh *cerebral palsy* (gabungan bersama antara *cerebral palsy* tipe spastik dengan tipe diskinetik) dibandingkan dengan kelompok kontrol melalui uji beda, analisis datanya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji beda dua mean variabel penelitian antara kelompok kontrol dengan *cerebral palsy*.

	Variabel	Beda rerata	Nilai t	Signifikansi
1.	IL-1 β	-0,678	-3,092	0,004
2.	TNF- α	-2,147	-2,755	0,009
3.	Dopamin	-0,189	-2,281	0,029
4.	HVA	4,550	6,943	0,001

Berdasarkan Tabel 2, terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,01$) antara variabel IL-1 β , TNF dan HVA, sedang Dopamin bermakna pada ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol dan *cerebral palsy*. Dari analisis di atas, diketahui

adanya perbedaan seluruh variabel antara anak normal dengan anak *cerebral palsy*.

Cerebral palsy tipe spastik merupakan kelompok *cerebral palsy* terbesar dan merupakan representasi dari keseluruhan *cerebral palsy*; sehingga perbedaan antara anak normal dengan *cerebral palsy* tipe spastik sama dengan analisis perbedaan antara anak normal dengan keseluruhan *cerebral palsy*. Perbedaan variabel IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA di darah tepi antara anak normal dengan *cerebral palsy* tipe spastik dapat diketahui melalui uji beda dua mean (Tabel 3).

Tabel 3. Uji beda dua mean variabel penelitian antara kelompok kontrol dengan *Cerebral palsy* tipe spastik.

Variabel	Beda rerata	Nilai t	Signifikansi
1. IL-1 β	-1,079	-4,686	0,001
2. TNF- α	-2,685	-3,250	0,004
3. Dopamin	-0,293	-2,971	0,007
4. HVA	3,136	4,265	0,001

Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa semua variabel IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA berbeda sangat nyata ($p < 0,01$) antara anak normal dengan *cerebral palsy* tipe spastik.

Perbandingan variabel dopamin dan HVA antara *cerebral palsy* tipe spastik dengan tipe diskinetik disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Uji beda dua mean variabel penelitian antara *Cerebral palsy* tipe spastik dengan tipe diskinetik.

Variabel	Beda rerata	Nilai t	Signifikansi
1. Dopamin	-0,209	-2,260	0,034
2. HVA	-2,830	-6,272	0,001

Tabel 4 menunjukkan adanya beda nyata pada variabel dopamin ($p < 0,05$) antara *cerebral palsy* tipe spastik dengan tipe diskinetik, sementara variabel HVA berbeda dengan sangat nyata ($p < 0,01$) antara keduanya.

Keempat variabel IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA menunjukkan variasi perbedaan antara kelompok kontrol, *cerebral palsy* tipe spastik dan tipe diskinetik, seperti terlihat melalui uji Anava, yang analisisnya disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Uji Anava kelompok kontrol, *Cerebral palsy* tipe spastik dan tipe diskinetik.

Variabel	Nilai F	Signifikansi
1. IL-1 β	12,701	0,001
2. TNF- α	4,519	0,018
3. Dopamin	5,440	0,009
4. HVA	48,082	0,001

Tabel 5 menunjukkan variasi perbedaan yang sangat nyata ($p < 0,01$) berbagai variabel antara kelompok anak normal, anak *cerebral palsy* tipe spastik, dan tipe diskinetik. Mengingat adanya variasi perbedaan antar variabel maka perlu ditetapkan nilai IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA pada anak normal dan *cerebral palsy* tipe spastik dan tipe diskinetik.

Dari uraian tersebut di atas, maka nilai pada: (i) Anak normal: IL-1 β =0,515 \pm 0,182 pg/mL atau antara 0,333-0,697 pg/mL; TNF- α =4,925 \pm 0,894 pg/mL atau antara 4,031-

5,819 pg/mL; Dopamin=0,419 \pm 0,229 ng/mL atau antara 0,190-0,648 ng/mL dan HVA=9,007 \pm 2,079 μ g/mL atau antara 6,928-11,086 μ g/mL. (ii) Anak *cerebral palsy* tipe spastik: IL-1 β =1,594 \pm 0,810 pg/mL atau antara 0,784-2,404 pg/mL; TNF- α =7,610 \pm 2,834 pg/mL atau antara 4,776-10,444 pg/mL; Dopamin=0,712 \pm 0,264 ng/mL atau antara 0,448-0,976 ng/mL dan HVA=5,871 \pm 1,529 μ g/mL atau antara 4,342-7,400 μ g/mL. (iii) Anak *cerebral palsy* tipe diskinetik: IL-1 β =0,793 \pm 0,499 pg/mL atau antara 0,294-1,292 pg/mL; TNF- α =6,534 \pm 2,600 pg/mL atau terletak antara 3,934-9,134 pg/mL; Dopamin=0,504 \pm 0,181 ng/mL atau antara 0,323-0,685 ng/mL dan HVA=3,042 \pm 0,323 μ g/mL atau antara 2,719-3,365 μ g/mL.

Beberapa peneliti menyebutkan bahwa setiap *traumatic brain injury* akan meningkatkan IL-1 β dan TNF- α di dalam liquor serebrospinalis dan serum (Betz, 1996; Silverstein, 1997; Morganti-Kossmann, 1997). Pada *cerebral palsy* yang merupakan suatu kasus *brain injury*, sel-sel mikroglia mengekspresikan sitokin IL-1 β dan TNF- α dalam jumlah yang lebih besar dari normal. Ekspresi sitokin IL-1 β dan TNF- α di atas normal ini berfungsi untuk neuroproteksi (Dammann dan Leviton, 1997) dalam mencegah meluasnya kerusakan neuron akibat *brain injury* tersebut.

Kerusakan jaringan otak akibat ekspresi sitokin IL-1 β dan TNF- α akan mempengaruhi neuron dopaminergik, mulai dari mempengaruhi mekanisme *dopamine release*, *dopamine reuptake*, densitas dan afinitas reseptor D1 dopamin maupun reseptor D2 dopamin, serta kerusakan yang lebih parah lagi. Kerusakan neuron dopaminergik ini akan meningkatkan kandungan dopamin ekstraseluler (Kondoh, 1995; Araki *et al.*, 1996; Araki *et al.*, 1997).

HVA (homovanillic acid) yang merupakan hasil akhir metabolit dopamin, kadarnya sangat bergantung pada metabolisme dopamin itu sendiri. Keadaan ini akan dapat dicapai pada kondisi *in vitro*, tetapi pada kondisi *in vivo* banyak faktor yang ikut menentukan besarnya kadar HVA. Dalam keadaan iskemia serebri, neuron dan sel-sel glia mengalami depolarisasi dan sistem transport terganggu, sehingga walaupun HVA tetap diproduksi oleh neuron, kandungan HVA di dalam kompartemen intraseluler tetap tinggi, sementara kadar HVA ekstraseluler turun (Phebus dkk., 1995). Nakajima dkk. (1996) menyebutkan bahwa hipoksia serebri akan mempengaruhi metabolisme monoamine striatal yang menyebabkan terjadinya peningkatan dopamin ekstraseluler dan penurunan HVA ekstraseluler. Kandungan HVA tidak dapat menggambarkan secara langsung sebagai metabolit akhir dopamin. Tabaddor (1978a,b) menyebutkan bahwa *diffuse cerebral disease* yang menyebabkan munculnya gangguan gerak akan mengakibatkan penurunan aktifitas neuron dopaminergik termasuk disfunksinya jaras nigrostriatal, yang berakibat terjadi penurunan kandungan HVA ekstraseluler. *Cerebral palsy* merupakan satu gangguan serebral yang disertai dengan munculnya gangguan gerak, maka penurunan aktifitas neuron dopaminergik yang terjadi akan menyebabkan terjadinya penurunan kandungan HVA ekstraseluler.

Otak merupakan organ di tubuh yang sangat sensitif, khususnya saat dalam pertumbuhan; apabila nutrisi ke otak kurang baik akibat makanan yang nilai gizinya rendah, maka akan mengganggu pertumbuhan otak. Pemberian makanan dengan nilai gizi yang tidak memenuhi kaidah-kaidah 4 sehat 5 sempurna pada anak-anak, berakibat pertumbuhan otaknya kurang baik; anak menjadi kurang cerdas, kreatifitas anak berkurang, terjadi gangguan gerak tertentu baik bersifat kaku atau lemas atau gerak tak teratur (Constantinides, 1994; McCance dan Huether, 1994).

Riwayat kehamilan yang kurang baik, misalnya timbulnya keracunan kehamilan (pre-eklampsia) serta gangguan persalinan (partus lama), mengakibatkan konsumsi oksigen ke otak berkurang. Gangguan otak akibat kurang gizi serta riwayat kehamilan dan persalinan yang kurang baik ini sama dengan akibat yang disebabkan oleh hipoksia serebri pada anak-anak.

Secara deskriptif terlihat bahwa dari 24 anak *cerebral palsy* (12 anak dengan *cerebral palsy* tipe spastik dan 12 anak dengan *cerebral palsy* tipe diskinetik), tercatat 19 anak berasal dari keluarga yang tingkat sosial-ekonominya kurang baik; sehingga dari data ini terlihat 79% anak *cerebral palsy* berasal dari keluarga miskin. Ke-19 anak *cerebral palsy* ini tercatat ada yang berasal dari ibu yang mengalami partus lama 7 orang dan keracunan kehamilan 9 orang, sedang sisanya berasal dari ibu yang riwayat kehamilan dan persalinannya normal.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kerusakan jaringan otak (*brain damage*) akibat adanya hipoksia serebri yang terdapat pada *cerebral palsy* baik pada tipe spastik maupun tipe diskinetik menyebabkan terjadinya perubahan kandungan IL-1 β , TNF- α , Dopamin, dan HVA di darah tepi. Nilai variabel IL-1 β , TNF- α , Dopamin dan HVA pada anak normal dan anak *cerebral palsy*, dapat dilihat di bawah ini: (i) Anak normal: interleukin-1 β (IL-1 β) = $0,515 \pm 0,182$ pg/mL atau antara 0,333-0,697 pg/mL; tumor necrosis factor- α (TNF- α) = $4,925 \pm 0,894$ pg/mL atau antara 4,031-5,819 pg/mL; Dopamin = $0,419 \pm 0,229$ ng/mL atau antara 0,190-0,648 ng/mL; homovanillic acid (HVA) = $9,007 \pm 2,079$ μ g/mL atau antara 6,928-11,086 μ g/mL. (ii) Anak *cerebral palsy*: interleukin-1 β (IL-1 β) > anak normal; tumor necrosis factor- α (TNF- α) > anak normal; dopamin > anak normal; homovanillic acid (HVA) < anak normal. (iii) Anak *cerebral palsy* tipe spastik: interleukin-1 β (IL-1 β) = $1,594 \pm 0,810$ pg/mL atau antara 0,784-2,404 pg/mL; tumor necrosis factor- α (TNF- α) = $7,610 \pm 2,834$ pg/mL atau antara 4,776-10,444 pg/mL; Dopamin = $0,712 \pm 0,264$ ng/mL atau antara 0,448-0,976 ng/mL; homovanillic acid (HVA) = $5,871 \pm 1,529$ μ g/mL atau antara 4,342-7,400 μ g/mL. (iv) Anak *cerebral palsy* tipe diskinetik: interleukin-1 β (IL-1 β) = $0,793 \pm 0,499$ pg/mL atau antara 0,294-1,292 pg/mL; tumor necrosis factor- α (TNF- α) = $6,534 \pm 2,600$ pg/mL atau antara 3,934-9,134 pg/mL; Dopamin = $0,504 \pm 0,181$ ng/mL atau antara 0,323-0,685 ng/mL; homovanillic acid (HVA) = $3,042 \pm 0,323$ μ g/mL atau antara 2,719-3,365 μ g/mL. *Cerebral palsy* banyak dijumpai di lingkungan keluarga dengan tingkat sosial-ekonomi yang kurang baik; terbukti dari 24 anak *cerebral palsy* tercatat 19 anak (79%) dari keluarga miskin dengan riwayat kehamilan dan persalinan ibunya kurang baik.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap kasus *cerebral palsy* dengan rancangan penelitian *kohort* dengan sampel yang lebih banyak serta dilakukan pada umur sedini mungkin, terutama terhadap bayi dengan *Apgar score* yang rendah serta anak yang menderita infeksi serebral. Diagnosis *cerebral palsy* ditegakkan disamping dari gejala-gejala klinis yang ada juga diikutsertakan adanya perubahan neurokimia yang terjadi akibat hipoksia serebri; dengan demikian *gold standard* untuk diagnosis *cerebral palsy* dapat ditegakkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Akiyama, Y., K. Koshimura, T. Ohue, K. Lee, S. Miwa, S. Yamagata, and H. Kikuchi. 1991. Effects of hypoxia on the activity of the dopaminergic neuron system in the rat striatum as studied by in vivo brain microdialysis. *Journal of Neurochemistry* 57 (3): 997-1002.
- Araki, T., H. Kato, K. Shuto, T. Fujiwara, K. Kogure, and Y. Itoyama. 1996. Effects of cerebral ischemia on dopamine receptors in the gerbil striatum. *European Journal of Pharmacology* 306 (1-3): 73-79.
- Araki, T., H. Kato, K. Shuto, T. Fujiwara, and Y. Itoyama. 1997. Effect of cerebral ischemia on dopamine receptors and uptake sites in the gerbil hippocampus. *European Neuropsychopharmacology* 7 (4): 275-282.
- Betz, A.L., G.P. Scheilke, G.Y. and Yang. 1996. interleukin-1 in cerebral ischemia. *Keio Journal of Medicine* 45 (3): 230-237.
- Burt, A.M. 1993. *Textbook of Neuroanatomy*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Chang, C.J., H. Ishii, H. Yamamoto, T. Yamamoto, and M. Spatz. 1993. Effects of cerebral ischemia on regional dopamine release and D1 and D2 receptors. *Journal of Neurochemistry* 60 (4): 1483-1490.
- Constantinides, P. 1994. *General Pathobiology*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange.
- Dammann, O. dan A. Leviton. 1997. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in preterm newborn. *Pediatric Research* 42 (1): 1-8.
- Hagberg, H., E. Gilland, E. Bona, L.A. Hanson, M. Hahin-Zoric, M. Blennow, M. Holst, A. McRae, and O. Soder. 1996. Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatric Research* 40 (4): 603-609.
- Kondoh, T., S.H. Lee, and W.C. Low. 1995. Alteration in striatal dopamine release and uptake under conditions of mild, moderate and severe cerebral ischemia. *Neurosurgery* 37 (5): 948-954.
- McCance, K.L. and S.E. Huether. 1994. *Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 2nd edition. St.Louis Baltimore: IE International Edition Mosby.
- Morganti-Kossmann, M.C., P.M. Lenzlinger, V. Hans, P. Stabel, E. Csuka, E. Ammann, R. Stocker, and T. Kossmann. 1997. Production of cytokines following brain injury: Beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Molecular Psychiatry* 2 (2): 133-136.
- Nakajima, W., A. Ishida, and G. Takada. 1996. Effect of anoxia on striatal mono-amine metabolism in immature rat brain compared with that of hypoxia: an in vivo microdialysis study. *Brain Research* 740 (11-12): 316-322.
- Oygur, N., O. Sonmez, O. Saka, and O. Yegin. 1998. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Archives Disease Child Fetal Neonatal* 79 (3): F190-193.
- Phebus, L.A., R.E. Mincy, and J.A. Clemens. 1995. Ischemia increases tissue and decreases extracellular levels of acid dopamine metabolites in the rat striatum: further evidence for active transport of metabolites. *Life Science* 56 (13): 1135-1141.
- Ross, S.A., Halliday, M.I., Campbell, G.C., Byrnes, D.P., Rowlands, B.J. 1994. The presence of tumor necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury. *British Journal of Neurosurgery* 8 (4): 419-425.
- Rothwell, N.J. and P.J. Stribos. 1995. Cytokines in the neurodegeneration and repair. *International Journal of Developmental Neuroscience* 13 (3-4): 179-185.
- Silverstein, F.S., J.D. Barks, P. Hagan, X.H. Liu, J. Ivacko, and J. Szaflarski. 1997. Cytokines and perinatal brain injury. *Neurochemistry International* 30 (4-5): 375-383.
- Tabaddor, K., L.I. Wolfson, and N.S. Sharpless. 1978a. Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult-onset dystonia. *Neurology* 28 (12): 1254-1258.
- Tabaddor, K., L.I. Wolfson, and N.S. Sharpless. 1978b. Ventricular fluid homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations in patients with movement disorders. *Neurology* 28 (12): 1249-1253.
- Wilsdon, J. 1996. *Cerebral palsy In: Stewart, A.M. (ed.). Occupational Therapy and Physical Dysfunction*. 4th ed. New York: Wiley
- Yoon, B.H., J.K. Jun, R. Romero, K.H. Park, R. Gomez, J.H. Choi, and I.O. Kim. 1997a. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (1): 19-26.
- Yoon, B.H., R. Romero, C.J. Kim, J.N. Koo, G. Choe, H.C. Syn, and J.G. Chi. 1997b. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (2): 406-411.