

KORELASI MAGNETIZATION TRANSFER RATIO INTERIKTAL DENGAN INTELLIGENCE QUOTIENT PADA EPILEPSI LOBUS TEMPORAL MESIAL RESISTEN OBAT

CORRELATION OF QUANTITATIVE MRI INTERICTAL MAGNETIZATION TRANSFER RATIO WITH INTELLIGENCE QUOTIENT IN DRUG-RESISTANT MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Sugento*, Hermina Sukmaningtyas*, F. Mardiana Wahyuni*, Aris Catur Bintoro**

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy can decrease central nervous system functions and affect mental functions such as attention, memory, and intelligence. A decrease in intelligence quotient (IQ) is frequently more profound in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). Magnetization transfer imaging (MTI) is one of MRI sequences that is sensitive to changes such as demyelination and neuronal loss. Magnetization transfer ratio (MTR) is the quantitative measure of magnetization transfer's (MT) effect on tissue damage.

Aims: To find correlation between the quantitative MRI of interictal MTR and IQ in drug-resistant MTLE.

Methods: This was a cross-sectional study with samples of 16 patients who met the inclusion criteria at RSUP Dr. Kariadi Semarang. IQ was examined using Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). MRI examination with magnetization and non-magnetization transfer sequences was done to obtain quantitative MTR values of the hippocampus. Parametric Pearson correlation test was used to test the MTR correlation with IQ.

Results: Out of 16 subjects, there was a correlation between the MTR values and IQ with a p -value=0.043 and r -value=0.511.

Discussion: There was a correlation between magnetization transfer ratio and intelligence quotient in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy.

Keywords: Epilepsy, IQ, mesial temporal lobe epilepsy, MTR.

ABSTRAK

Pendahuluan: Epilepsi berefek menurunkan fungsi sistem saraf pusat serta memengaruhi fungsi susunan saraf pusat dan mental seperti atensi, memori, dan intelektual. Penurunan *intelligence quotient* (IQ) sering pada epilepsi lobus temporal mesial (ELTM) yang resisten. *Magnetization transfer imaging* (MTI) merupakan sekuens dari MRI yang sensitif terhadap perubahan seperti demielinasi dan *neuronal loss*. Demikian pula *magnetization transfer ratio* (MTR) merupakan ukuran kuantitatif efek *magnetization transfer* (MT) yang dapat digunakan untuk menilai kerusakan jaringan.

Tujuan: Melihat korelasi antara MTR interiktal dengan IQ pada ELTM resisten.

Metode: Desain penelitian potong lintang pada pasien ELTM resisten yang memenuhi kriteria inklusi di RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai Juni 2013 sampai September 2014. Pemeriksaan IQ dengan metode *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) dan MRI sekuens MT dan non-MT untuk mendapatkan nilai kuantitatif MTR pada hippocampus. Uji korelasi parametrik (*Pearson*) digunakan untuk uji korelasi variabel MTR dengan IQ.

Hasil: Dari 16 subjek, ditemukan korelasi antara hasil pemeriksaan MTR dan IQ pada penderita epilepsi lobus temporal mesial ($p=0,043$ dan $r=0,511$).

Diskusi: Terdapat korelasi antara hasil pemeriksaan MTR dan IQ pada penderita ELTM resisten.

Kata kunci: Epilepsi, *intelligence quotient*, *magnetization transfer rasio*, sklerosis hippocampus.

*Departemen Ilmu Radiologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, **Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Korespondensi: sugento01@yahoo.com

PENDAHULUAN

Secara keseluruhan terdapat lebih dari 3 juta orang menderita epilepsi di Amerika Utara. Studi oleh *Texas Health Maintenance Organization* (THMO) menemukan insidens epilepsi di Texas, Amerika Serikat 35,5/100.000 penduduk/tahun. Pria 41,9/100.000 penduduk/tahun dan wanita 20,7/100.000 penduduk/tahun.¹ Di Indonesia jumlah penyandang epilepsi sekitar 1,1 juta dari 220 juta penduduk (bila diasumsikan jumlah pasien epilepsi 0,5% dari populasi umum).²

Salah satu jenis epilepsi yang paling sering ditemukan adalah epilepsi lobus temporal (ELT). Epilepsi lobus temporal merupakan salah satu bentuk epilepsi pada dewasa yang sering menjadi epilepsi resisten, yaitu jika gagal respons terhadap 2 obat anti epilepsi (OAE). Obat anti epilepsi dapat menekan bangkitan pada 50% penderita, sedangkan 50% pasien atau lebih akan terus memiliki bangkitan parsial. Jika bangkitan terus berlanjut pilihan operasi lobektomi temporal anterior merupakan terapi pilihan. Terapi pembedahan pada kasus intrakabel memberikan hasil yang lebih memuaskan, hampir 65% akan bebas bangkitan, sedangkan 10-15% tidak terjadi peningkatan bangkitan.^{2,3,4,5}

Sklerosis hipokampus adalah lesi epileptogenik tersering pada epilepsi lobus temporal. Menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) *Commission Report*, sklerosis hipokampus didefinisikan sebagai *neuronal loss* dan *gliosis* pada area hipokampus CA1 (Sektor Somer) dan area CA4 (*endplate/hilus/endfolium*).^{4,5,7} Peranan pencitraan dalam evaluasi epilepsi adalah menemukan kelainan struktur anatomi. Informasi tersebut sangat penting dalam terapi dan prognosis pasien epilepsi. Sejak temuan *magnetic resonance imaging* (MRI) kira-kira satu dekade yang lalu, MRI terus berkembang dengan pesat, bukan hanya dalam resolusi dengan peningkatan tesla namun juga sekuensnya. MRI memiliki tingkat keberhasilan tinggi dalam mengidentifikasi sklerosis hipokampus, namun tidak semua pasien yang telah didiagnosis dengan elektroensefalografi (EEG) sebagai ELTM ditemukan kelainan struktural pada pencitraan MRI.^{4,7} Hal ini didefinisikan sebagai temuan MRI negatif.³

Sejumlah penelitian sejak awal 1990an telah menggunakan *magnetization transfer imaging* (MTI) untuk menunjukkan kerusakan jaringan otak yang tidak jelas atau tidak terdeteksi pada pencitraan MRI konvensional, menunjukkan bahwa MTI sensitif terhadap perubahan halus seperti demielinasi dan *neuronal loss*. Penelitian terbaru menunjukkan MTI dapat mendeteksi perubahan struktural jaringan otak pada MRI negatif pada ELTM.^{8,9,10}

Magnetization transfer ratio (MTR) adalah ukuran kuantitatif efek *magnetization transfer* (MT) pada jaringan; menunjukkan sensitivitas dalam mendeteksi suatu penyakit yang disertai edema, hilangnya struktur seluler, dan mobilisasi protein (proteolisis). MTR adalah nilai kuantitatif yang menggambarkan tingkat MT, yang dirumuskan sebagai: $MTR = \frac{M_0 - M_{sat}}{M_0} \times 100\%$. M_0 adalah intensitas signal efek MT, yaitu ketika pulsa *off-resonansi* digunakan. M_{sat} adalah intensitas signal tidak ada efek MT, yaitu bila pulsa *on-resonansi* diterapkan.^{9,11}

Berdasarkan teori, substansia alba mempunyai nilai MTR yang tinggi (normal 30-60%), substansia grisea mempunyai nilai yang rendah (normal sekitar 27-40%), cairan serebrospinal (CSS) mempunyai nilai yang sangat rendah (menekati 0%). Jaringan patologis akan memberikan nilai MTR yang berbeda dibandingkan nilai jaringan yang normal. Penurunan rasio MT diduga mencerminkan gliosis dan *neuronal loss*.^{11,12,13,14}

Epilepsi mempunyai efek penurunan fungsi susunan saraf pusat serta memengaruhi fungsi mental seperti atensi, fokus, memori, dan intelektual. Penurunan *intelligence quotient* (IQ) sering kali ditemukan dan tidak jarang penurunan IQ terjadi lebih berat pada ELTM. Beberapa studi menunjukkan terdapat korelasi antara epilepsi dengan penurunan IQ.^{15,16} Prevalensi epilepsi masih tinggi dengan dampak sosial, psikologis dan terutama kognitif, membuat pentingnya kita mengobservasi terjadinya penurunan kognitif secara dini dengan modalitas yang efektif.⁵

Hermann dkk melaporkan pasien dengan sklerosis hipokampus mengalami gangguan kognitif, frekuensi iktal yang lebih tinggi, dan tingkat pendidikan yang lebih rendah dibandingkan dengan penderita ELT tanpa sklerosis hipokampus. Penelitian lain mengungkapkan penurunan intelektual terjadi secara bermakna pada ELTM; kelainan ELTM yang tersering adalah sklerosis hipokampus.^{17,18}

Faiss JH dkk melakukan studi dengan kesimpulan pasien-pasien *multiple sclerosis* yang mengalami kelainan kognitif memiliki nilai MTR yang rendah, kemungkinan disebabkan oleh hilangnya integritas jaringan otak.¹⁹ Ropele dkk melakukan studi dengan kesimpulan MTI pada penyakit Alzheimer memungkinkan penilaian kerusakan otak global dan regional yang sedang berlangsung proses atrofi dan sebagai metode yang baik untuk menilai penyakit dikaitkan dengan perubahan jaringan.²⁰ Yulin dkk melakukan studi dengan kesimpulan MTR substansia grisea secara signifikan berbeda pada pasien kambuh *multiple sclerosis* dan kontrol subjek yang sehat.²¹ Diniz dkk menyimpulkan atrofi lobus temporal menunjukkan *volume loss* yang dideteksi dengan *voxel based morphometry* dan berkorelasi dengan penurunan nilai MTR.⁷

IQ adalah skor yang berasal dari hasil tes standar yang didesain untuk menilai kecerdasan, menggunakan standar *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)* yang mencakup verbal IQ dan *performance IQ (PIQ)*.^{15,16} Metode penting dalam mengevaluasi kemampuan seseorang dalam berpikir, menganalisis, mengambil keputusan, dan menilai intelektualitas. Oleh karena itu perlu dinilai adanya korelasi antara pemeriksaan MRI kuantitatif MTR interiktal dan IQ pada epilepsi lobus temporal mesial resisten.

TUJUAN

Untuk menilai adanya korelasi antara pemeriksaan MRI kuantitatif MTR interiktal dan IQ pada epilepsi lobus temporal mesial resisten.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan desain potong lintang di RS Elisabeth dan RSUP Dr. Kariadi, Semarang, mulai Juni 2013 sampai September 2014. Sampel dipilih secara konsekutif dengan kriteria inklusi pasien ELTM resisten obat berusia 7-60 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan demensia Alzheimer, penyakit Parkinson, depresi, pascastroke, ensefalitis, trauma kapitis, tumor intrakranial, displasia korteks, atrofi otak difus dan malformasi vaskular; serta terdapat elektroda intrakranial.

Diagnosis ELTM berdasarkan kriteria ILAE: 1) semiologi konsisten dengan ELTM, biasanya berupa: aura epigastrik, otonom atau psikis, diikuti *behavioral arrest*, gangguan kesadaran yang progresif, otomatisme orolimenter dan tangan; dan fenomena otonomik; 2) gelombang paku interiktal pada temporal anterior dan mesial yang unilateral atau bilateral; dan 3) video *electroencephalogram monitoring* dengan awitan bangkitan khususnya berasal dari lobus temporal. ELT resisten obat didefinisikan sebagai gagal respons dua OAE yang dapat ditoleransi setelah dicoba secara adekuat baik sebagai monoterapi atau kombinasi (dilakukan oleh spesialis saraf).

Pemeriksaan MRI menggunakan MRI 1,5T (Tesla) Signa HDxt 16 Ch buatan GE Milwaukee USA dengan cara kerja yaitu: hipokampus dievaluasi dengan MRI menggunakan protokol MRI epilepsi. Protokol pemeriksaan MRI pada epilepsi meliputi seluruh otak dari *nasion* sampai *inion*. T1-weighted MPRAGE dengan ketebalan irisan 1,5mm, tanpa *gap interslice* pada bidang koronal oblik bila diduga ada epilepsi lobus temporal. Gambar yang didapat kemudian direkonstruksi sebagai gambar 3D dengan koreksi *misalignment* kepala dan reformat gambar dalam beberapa bidang untuk konfirmasi malformasi perkembangan korteks yang tidak jelas. MRI kepala juga meliputi sekuens FLAIR koronal dan aksial dengan ketebalan irisan 3 mm dengan *gap interslice* 0-1mm. Juga dilakukan T2WI potongan aksial dan koronal dengan tebal irisan 3mm.

Pada pemeriksaan *magnetization transfer*, meliputi sekuens dua 3D *spoiled gradient-recalled-echo* (SPGRE) dengan TR=34ms, TE=11ms, *flip angle*=30°, FOV=256×192 *rectangular matrix*, dengan tebal irisan *axial* 3mm. Sekuens pertama tidak menggunakan pulsa saturasi *magnetization transfer*, sedangkan sekuens kedua menggunakan saturasi khusus untuk komponen solid, dengan waktu relaksasi (TR) yang sangat pendek, tipe Gaussian, dengan durasi 7,68-ms dengan 500° (*effective pulse angle*) dan 1,5-kHz *off-resonance*.

MTR *map* adalah gambar dengan perbedaan persentase yang dihitung, *voxel* demi *voxel*, dari satu pasang sekuens yang identik, kecuali untuk pulsa *magnetization transfer*, yang ditambahkan atau tidak, dengan menggunakan formula: $MTR = \frac{M_0 - Msat}{M_0} \times 100\%$ dimana M_0 adalah intensitas sinyal *pixel* pulsa tanpa *magnetization transfer*, Ms adalah intensitas sinyal *pixel* dengan pulsa *magnetization transfer*, dan rasio MT adalah persentase perbedaan *map*. Digunakan *software* untuk merekonstruksi MTR *map* untuk tiap pemeriksaan.

Substansia grisea mempunyai nilai MTR sekitar 27-40%. Maka diambil cut off MTR 27%. Jaringan patologis akan memberikan nilai MTR yang berbeda dibandingkan nilai jaringan yang normal. Penurunan rasio MT diduga mencerminkan gliosis dan *neuronal loss*.

Intelligence quotient dinilai berdasarkan WAIS; nilai 130 atau lebih dikelompokkan sangat superior, 120-129 superior, 110-119 di atas rerata, 90-109 rerata, 80-89 dibawah rerata, dan 70-79 rendah.²⁵ Data yang terkumpul dilakukan *data cleaning*, *coding*, dan tabulasi. Data selanjutnya dimasukkan ke dalam komputer dan dilakukan analisis data menggunakan SPSS.

HASIL

Penderita ELTM yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 16 subjek dengan mayoritas subjek berusia muda (rerata 23,75±7,12 tahun) dan proporsi laki-laki sama dengan perempuan (50%). Onset rerata munculnya bangkitan pertama kali adalah pada usia 12±6,29 tahun dengan rerata lama menderita bangkitan selama 14,63±12,71 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=16)

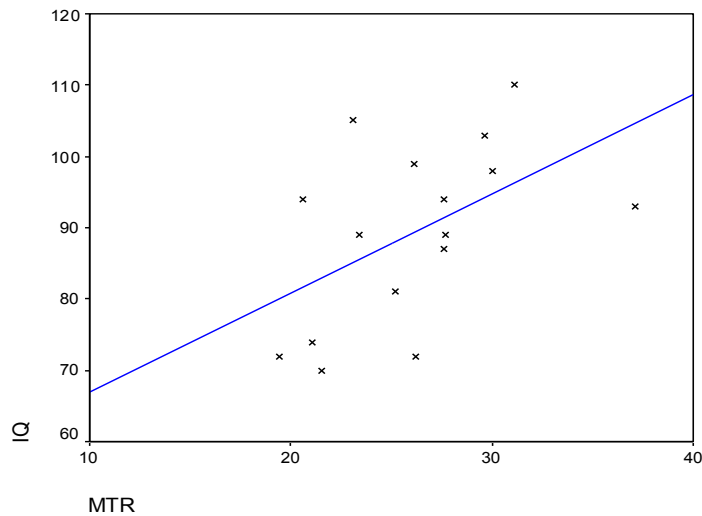
Variabel	Rerata ± SD	Median	Rentang	n	%
Umur (tahun)	23,75±7,12	22	16-40		
• ≤20				8	50
• 21-30				6	37,5
• 31-40				2	12,5
Jenis kelamin					
• Laki-laki				8	50
• Perempuan				8	50
Onset (tahun)	12±6,29	11	4-22		

• ≤10				8	50
• 11-20				6	37
• >20				2	13
Lama sakit (tahun)	14,63±12,71	11,50	2-31		
• ≤10				7	43,75
• 11-20				6	37,5
• >20				3	18,75
Tingkat pendidikan					
• SLTP				4	25
• SMU				6	37,5
• Perguruan Tinggi				6	37,5
Sklerosis hipokampus					
• Ya				9	56,3
• Tidak				7	43,7

Tabel 2. Hasil Pengukuran IQ dan MTR (n=16)

Kriteria	n	%
Nilai IQ		
Rerata	89,38±12,56	
Median	91	
Rentang	70-110	
Skala		
• 110-119	1	6,25
• 90 -109	7	43,75
• 80 - 89	4	25
• 70 - 79	4	25
Nilai MTR		
Rerata (%)	26,08±4,61	
Median	26,15%	
Rentang	16,7-37,3%	
Skala		
• ≥ 27 %	7	43,75
• < 27 %	9	56,25

Hasil pengukuran IQ setelah terdiagnosis ELTM (Tabel 2) menunjukkan rerata ssubjek mempunyai IQ di bawah rata-rata (89,38±12,56). Tabel 3 menunjukkan pada MTR yang normal didapatkan mayoritas subjek (71,43%) mempunyai IQ rata-rata, dibandingkan pada MTR yang rendah lebih banyak subjek (66,67%) memiliki IQ di bawah rata-rata-rata.



Gambar 1. Pola Kecenderungan MTR Terhadap IQ

Tabel 3. Tabel Silang MTR dengan IQ (n=16)

MTR	IQ Rata-rata	%	IQ <Rata-rata	%	Total
• ≥27 (normal)	5	71,43	2	28,57	7
• <27	3	33,33	6	66,67	9

Diagram tebar memperlihatkan sebaran nilai MTR terhadap IQ. Secara deskriptif terlihat tidak semua titik perpotongan dua variabel berada pada garis, artinya tidak semua penurunan nilai variabel pertama diikuti variabel kedua. Namun secara keseluruhan cenderung membentuk garis linier (Gambar 1).

Uji korelasi parametrik (uji *Pearson*) digunakan untuk uji variabel MTR dikorelasikan dengan IQ. Analisis data untuk menguji kesesuaian pemeriksaan MTR dengan IQ menghasilkan nilai $p=0,043$ dan $r=0,511$ menunjukkan adanya korelasi antara MTR dengan IQ dengan tingkat keeratan sedang.

PEMBAHASAN

Didapatkan 16 subjek ELTM yang memenuhi kriteria inklusi, terbanyak dengan rentang umur di bawah 20 tahun, umur termuda 16 tahun dan tertua adalah 40 tahun. Hal ini sesuai dengan teori bahwa insidens epilepsi ELTM terjadi lebih tinggi pada usia muda.^{1,2}

Setelah dilakukan uji statistik *T test*, tidak ditemukan hubungan antara penurunan MTR dan sklerosis hipokampus. Hal ini mungkin terjadi karena keterbatasan jumlah sampel dan penilaian lesi hiperintens pada hipokampus masih secara kualitatif sehingga pemeriksaan tersebut masih dipengaruhi subjektivitas pemeriksa. Perlu penilaian sklerosis hipokampus secara kuantitatif dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

Sebanyak 5 subjek (31,25%) mempunyai nilai MTR normal dengan IQ rata-rata. Sesuai teori jika terdapat atrofi pada hipokampus akibat proses demielinisasi maka akan terjadi penurunan IQ. Pada 5 subjek yang nilai MTR normal juga tidak terdapat penurunan IQ, menunjukkan tidak terdapat proses demielinisasi pada hipokampus sehingga nilai MTR dan IQ masih normal. Bangkitan yang terjadi diduga bukan karena sklerosis hipokampus, kemungkinan akibat displasia kortikal fokal pada regio

hipokampus ataupun kelainan lainnya yang terjadi di luar struktur hipokampus. Untuk memastikan tidak terdapat proses demielinisasi pada hipokampus maka diperlukan penelitian yang lebih lanjut dengan menggunakan pemeriksaan patologi anatomi.

Terdapat 3 subjek (18,75%) memiliki nilai MTR dibawah normal namun dengan IQ rerata (tidak turun). IQ dipengaruhi oleh banyak faktor. Selain hipokampus terdapat struktur otak lainnya yang ikut memengaruhi IQ seperti *lateral prefrontal cortex* (LPFC), yang merupakan penghubung global yang memfasilitasi kemampuan untuk melaksanakan proses kontrol dan pengendalian yang berpengaruh pada intelektual.²¹ Pada ketiga subjek ini walaupun terdapat proses demielinisasi pada hipokampus, tetapi kemungkinan struktur *prefrontal cortex* sebagai pusat mengendali yang berpengaruh pada intelektual tidak mengalami kerusakan sehingga IQ tidak turun. Dari data tingkat pendidikan, diperoleh informasi bahwa 2 subjek tersebut memiliki tingkat pendidikan yang tinggi yaitu lulus sarjana dan 1 sampel seorang wiraswasta. Hal ini sesuai teori bahwa pasien ELTM yang mempunyai keahlian dan berpendidikan lebih tinggi mempunyai intelektual yang lebih stabil dibandingkan dengan pasien yang kurang berpendidikan.^{17,18,22}

Terdapat 6 subjek (37,5%) dengan nilai MTR dibawah normal dan dengan IQ dibawah rerata. Sesuai dengan teori bahwa jika terdapat proses demielinisasi pada hipokampus maka dapat terjadi penurunan MTR dan karena hipokampus berpengaruh pada fungsi kognitif seperti belajar, maka kedua variabel MTR dan IQ akan rendah.

Terdapat 2 subjek (12,5%) dengan nilai MTR normal tetapi IQ di bawah rerata. IQ dibawah rata-rata tidak disebabkan oleh kerusakan pada hipokampus sebab MTR tidak turun yang menunjukkan tidak ada proses demielinisasi pada hipokampus. Sesuai teori bawah proses berpikir terdiri dari empat tahap dan proses ini juga dipengaruhi oleh pengalaman, norma, etika, pendidikan, pengetahuan, pengaruh lingkungan, dan genetik intelektual tiap individu. Telah dijabarkan lobus temporal merupakan proses paling awal dalam pengolahan data yang menyangkut intelektualitas individu.^{16,23,24} Bagi kedua subjek yang tidak terjadi penurunan MTR namun terdapat IQ berada dibawah rata-rata mungkin dipengaruhi oleh tingkat pendidikan, dalam hal ini kedua sampel tidak masuk ke perguruan tinggi. Tentunya tidak berarti jika tidak memasuki perguruan tinggi maka memiliki nilai IQ di bawah rata-rata, mungkin karena keterbatasan penelitian tidak dapat menjabarkan secara lengkap mengenai IQ dari otak manusia yang tidak sederhana dan banyak faktor yang berpengaruh.

KESIMPULAN

Pada pasien dengan ELTM resisten obat didapatkan 56,25% mengalami gangguan struktural yang ditandai dengan penurunan MTR dan diikuti dengan penurunan IQ secara bermakna ($p=0,043$, korelasi $r=0,511$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Pandav R, Jain S. Epilepsy in the South East Asia region. World Health Organization [serial online]. 2014 [diunduh 10 Januari 2014]. Tersedia dari: http://www.who.int/mental_health/resources/publications/en/#epilepsy
2. Muttaqin Z. Surgery for temporal lobe epilepsy in Semarang, Indonesia: the first 56 patients with follow up longer than 12 months. *Neurology Asia*. 2006;11:31-36.
3. Urbach H. MRI in epilepsy. Edisi ke-1. New York: Springer; 2013.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G. The organization of the epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology. 2010.
5. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-17. United State of America: The McGraw-Hill Companies; 2008.

6. Tien RD, Felsberg G, Crain B. Normal anatomy of hippocampus and adjacent temporal lobe: high resolution fast spin echo MR Images in volunteers correlated with cadaveric histologic section. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1309-13.
7. Diniz PR, Velasco CE, Sakamoto AC. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1857-61.
8. Flügel D, Cercignani M, Symms M, Koepp MJ, Foong J. A magnetization transfer imaging study in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Society of Biological Psychiatry* 2006;59(6):560-7.
9. Ou XW. Quantitative magnetization transfer imaging techniques and applications. Dissertation for the degree of doctor of philosophy in physics [disertasi]. Tennessee: Vanderbilt University; 2007.
10. Ropele S, Strasser S, Augustin M, Stolberger R, Enzinger C, Hartung HP, dkk. A Comparison of magnetization transfer ratio, magnetization transfer rate, and the native relaxation time of water protons related to relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(10):1885-91.
11. Grossman RI, Gomori J, Ramer K, Lexa FJ, Schnall M. Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. *RadioGraphics.* 1994;14(2):279-90.
12. Yulin G, Grossman RI, McGowan JC, Jayaram K, James S, Dennis L, dkk. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol;* 2001;22(3):470-5.
13. Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Magnetization transfer MR of the normal adult brain. *AJNR Am J Neuroradiol;* 1995;16(10):2085-91.
14. Jansen FA. Quantitative magnetic resonance techniques in epilepsy [disertasi]. Eindhoven: Eindhoven University of Technology; 2007.
15. Ali U, Yasin MA. Intellectual functioning of individuals with mental disorders on wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R). *International Journal of Psychological Studies;* 2011;3(1).
16. Knight RG. The wechsler adult intelligence scale revised in clinical neuropsychology practice. *New Zealand Journal of Psychology.* 1997;26(1):1-19.
17. Deary I, Spinath F, Bates T. Genetics of intelligence. *European Journal of Human Genetics;* 2006;14:690-700.
18. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 1999;67(1):44-50.
19. Faiss JH, Dähne D, Baum K, Deppe R, Hoffmann F, Kohler W, dkk. Reduced magnetisation transfer ratio in cognitively impaired patients at the very early stage of multiple sclerosis: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014;4(4).
20. Ropele S, Schmidt R, Enzinger C, Windisch M, Martinez NP, Fazekas F. Longitudinal magnetization transfer imaging in mild to severe alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(3):570-5.
21. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC, dkk. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(3):470-475.
22. Oddo S, Solis P, Consalvo D. Postoperative neuropsychological outcome in patients with mesial temporal lobe epilepsy in Argentina. 2012.
23. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed.* 2001;14:57-64.
24. Colom R, Karuma S, Jung R, Haier R. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(4):489-501.
25. Holdnack J. The Wechsler intelligence scales. Pepperdine University. [diunduh 29 Mei 2014]. Tersedia dari <http://www.faculty.pepperdine.edu/.../Wechsler%20Class.pdf>.