

## ASPEK DIAGNOSTIK DAN MANAJEMEN *FRIEDREICH ATAXIA*

### *DIAGNOSTIC APPROACHES AND TREATMENT OF FRIEDREICH'S ATAXIA*

**Aiko Caldino**

FK Unika Atmajaya, Jakarta

Email: acaldino147@gmail.com

#### ABSTRAK

Friedreich ataxia (FRDA) merupakan penyakit neurodegeneratif autosomal resesif yang disertai dengan gangguan multisistem. FRDA disebabkan oleh mutasi pada gen FXN, pada kromosom 9q13. Mutasi ini menyebabkan ekspansi dari *guanine-adenine-adenine (GAA) trinucleotide* pada intron 1, yang bertanggung jawab untuk mengkode protein fraxatin pada mitokondria. Penurunan kadar fraxatin menyebabkan disfungsi mitokondria hingga terganggunya sintesis dari *iron-sulfur clusters (ISC)* dan menurunkan produksi dari *adenosine-triphosphate (ATP)*. Hal ini menyebabkan peningkatan dari stres oksidatif yang dapat merusak sel, terutama sel-sel pada neuron, kardiomiosit, dan sel beta pankreas. Secara umum, manifestasi klinis dari FRDA dapat dimulai sejak usia kanak atau remaja, dengan gejala seperti kesulitan berjalan, kardiomiopati, dan diabetes mellitus pada beberapa kasus. Prognosis dari FRDA umumnya buruk, dengan mayoritas pasien mengalami kehilangan kemampuan untuk berjalan saat 15 hingga 20 tahun setelah timbulnya gejala, dan mengalami komplikasi progresif yang dapat mengurangi angka harapan hidup. Pengobatan FRDA hingga saat ini belum ditemukan, namun beberapa strategi terapi sedang diteliti, seperti terapi genetik, antioksidan, dan penggantian dari protein fraxatin.

**Kata Kunci:** Ataksia Friedreich, fraxatin, terapi genetik

#### ABSTRACT

*Friedreich ataxia (FRDA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease accompanied by multisystem disorders. Friedreich ataxia is caused by a mutation in the FXN gene, specifically on chromosome 9q13. This mutation leads to an expansion of guanine-adenine-adenine (GAA) trinucleotides in intron 1, which is responsible for encoding the frataxin protein in the mitochondria. The reduction in frataxin levels causes mitochondrial dysfunction, which disrupts the synthesis of iron-sulphur clusters (ISC) and decreases the production of adenosine triphosphate (ATP). This leads to an increase in oxidative stress that can damage cells, especially in neurons, cardiomyocytes, and pancreatic beta cells. Clinically, the onset of FRDA symptoms generally begins in childhood or adolescence, with variable of symptoms such as gait disturbances, cardiomyopathy, and diabetes mellitus in some cases. The prognosis of FRDA is generally poor, with most patients losing their ability to walk within 15 to 20 years after symptom onset and may experience progressive complications that can lead to reduced life expectancy. Currently, there is no cure for FRDA, but several therapeutic strategies are being researched, such as gene therapy, antioxidants, and frataxin protein replacement.*

**Keywords:** Friedreich ataxia, fraxatin, gene therapy

#### PENDAHULUAN

Friedreich ataxia (FRDA) pertama kali ditemukan oleh Nikolaus Friedreich pada tahun 1863, yang merupakan penyakit autosomal resesif. Pasien dengan FRDA mengalami ataksia progresif, termasuk imobilitas, kurangnya *dexterity*, disartria, gangguan sensorik, kelemahan otot, bahkan hingga hipertrofi kardiomiopati.<sup>1,2</sup>

Penyakit ini secara umum berdampak pada *dorsal root ganglia (DRG)* dan sel granula pada cerebellum. Pada tahun 1996, telah ditemukan locus mutasi dari FRDA, yaitu pada gen FXN di kromosom 9q13 yang bertanggung jawab dalam sintesis fraxatin. Pasien dengan FRDA mengalami defisiensi dari fraxatin yang menyebabkan gangguan mitokondria pada neuron, gangguan

regulasi ion  $\text{Ca}^{2+}$  pada jantung yang berkontribusi dalam kerusakan oksidatif. Hal ini disebabkan oleh mutasi ekspansi dari trinukleotida *guanine-adenine-adenine* (GAA), yang berkisar dari 70 hingga 1700 pengulangan, sedangkan individu yang tidak terpengaruh memiliki 33 pengulangan.<sup>2</sup>

Ukuran ekspansi GAA yang lebih kecil berkaitan dengan tingkat keparahan dan onset dari gejala klinisnya.<sup>3</sup>

Prevalensi FRDA secara global mencapai 1 banding 40.000 penduduk, namun pada Asia-Pasifik belum ditemukan untuk prevalensi secara spesifik.<sup>4</sup> Diagnosis yang lambat merupakan salah satu masalah yang sering ditemukan pada penyakit langka akibat kurangnya kesadaran dari keluarga pasien, kurangnya pengetahuan dari klinisi, dan kesulitan pada uji diagnostik dari FRDA yang menjadi tantangan di negara-negara berkembang, seperti Indonesia.<sup>1</sup> Penegakkan diagnosis dini sangat krusial untuk memastikan bahwa pasien mendapat dukungan yang sesuai, dan penanganan secara multidisiplin secara tepat, oleh karena itu penulis ingin melakukan studi mengenai tantangan penegakkan diagnosis dan manajemen FRDA.

## DISKUSI

### Definisi

*Friedreich ataxia* (FRDA) merupakan penyakit neurodegeneratif resesif autosomal yang disebabkan oleh mutasi *biallelic guanine-adenine-adenine* (GAA) *trinucleotide* pada intron 1 pada gen FXN yang bertanggung jawab untuk mengkode protein mitokondria fraxatin. Jumlah mutasi GAA yang berulang memengaruhi onset yang lebih awal dan prognosis yang lebih buruk.<sup>3</sup> Fraxatin merupakan protein yang berperan dalam metabolisme zat besi untuk mitokondria dan homeostasis dari zat besi, khususnya pada *iron-sulfur clusters* (ISC). Defisiensi fraxatin dapat menghambat fosforilasi oksidatif, dan siklus Krebs yang dapat berdampak pada peningkatan stres oksidatif, penurunan produksi *adenosine triphosphate* (ATP), dan disfungsi seluler.<sup>5</sup> Penyakit neurodegeneratif ini menyebabkan ataxia progresif dengan onset rata-rata berusia

kurang dari 25 tahun. Fenotipe klinis dari FRDA mencakup disartria, kelemahan otot, spastisitas pada ekstremitas bawah, skoliosis, disfungsi kandung kemih, hilangnya refleksi fisiologis pada tungkai, dan gangguan proprioseptif serta sensorik.<sup>6</sup>

Panjang ekspansi dari GAA dapat menjelaskan perbedaan antara pasien dengan tingkat keparahan yang lebih buruk dengan onset yang lebih awal, dan pada pasien dengan gejala yang lebih ringan dengan onset penyakit yang muncul kemudian, namun hal ini tidak dapat memprediksi perbedaan dalam onset dengan kelompok usia yang serupa, yang merupakan prediktor terpenting dari perjalanan penyakit FRDA.<sup>3</sup>

### Epidemiologi

Secara global, prevalensi FRDA mencapai 1 banding 40.000 orang, dan lebih sering ditemukan pada Eropa, Timur Tengah, Asia Selatan, dan Afrika Utara. Pada Amerika Serikat, karier FRDA mencapai 1 dari 50.000 orang, dan paling sering ditemukan pada keturunan Eropa Barat.<sup>4</sup>

Analisis haplotipe kromosom Y manusia menunjukkan bahwa karier FRDA berasal dari daerah Franco-Cantabrian di Eropa Barat.<sup>7</sup> Pada Asia Tenggara, data prevalensi dari FRDA masih belum diketahui karena adanya keterbatasan data untuk menegakkan diagnosis dan uji genetik.

FRDA berperan dalam 50% dari kasus ataksia secara keseluruhan dan sekitar 75% dari pasien berusia kurang dari 25 tahun. Penyakit autosomal resesif ini memengaruhi perempuan dan laki-laki secaraimbang. Onset usia dari FRDA umumnya terjadi pada usia 8 – 15 tahun.<sup>4</sup>

### Patofisiologi

*Friedreich ataxia* merupakan ataksia hereditas terbanyak akibat mutasi pada gen FXN yang terletak pada kromosom 9q13. Mutasi pada gen FXN menyebabkan *gene silencing* yang akan menurunkan produksi dari fraxatin.<sup>4</sup> Fraxatin merupakan protein yang ditranskripsi dari DNA gen FXN di dalam nukleus dan kemudian akan dikirim

ke mitokondria.<sup>8</sup> Fraxatin merupakan bagian multiprotein kompleks yang membuat ISC dalam matriks mitokondria. *Iron-sulfur clusters* (ISC) merupakan kofaktor pada siklus Krebs dan pada kompleks respiratori mitokondria I, II, dan III. Defisiensi fraxatin menyebabkan penurunan produksi ATP dari mitokondria.<sup>6</sup> Selain itu, fraxatin dapat meregulasi homeostasis dari zat besi, detoksifikasi zat besi dan mengelola cadangan besi. Defisiensi fraxatin menghambat pertahanan antioksidan sehingga apoptosis sel akan lebih rentan untuk terjadi. Apoptosis yang abnormal juga dapat diakibatkan oleh penurunan produksi ATP dan terakumulasinya zat besi dalam mitokondria yang menghasilkan radikal bebas.<sup>4</sup>

Sel yang paling rentan terhadap kerusakan adalah sel yang paling banyak memproduksi fraxatin, yaitu neuron, kardiomyosit, dan sel beta pankreas.<sup>4</sup> FXN Fraxatin banyak diekspresikan pada dorsal root ganglia (DRG), medulla spinalis, nukleus dentata dari serebelum, *upper motor neuron* dari jaras kortikospinal, sel islet pada pankreas, kardiomyosit, dan retina.<sup>5</sup> Pada FRDA, terdapat “*dying back phenomena*” karena adanya demielinisasi akson secara progresif yang dimulai pada ujung distal dari neuron. Neuron yang rusak akan menyebabkan fibrosis dan penipisan dari medulla spinalis. Neuron yang sudah degenerasi pada lumbosakral dan *Clarke column* digantikan dengan sel capsular. Degenerasi neuron pada columna posterior menyebabkan hilangnya proprioseptif dan ataksia sensorik. Ataksia serebellar disebabkan oleh hilangnya neuron pada lateral, anterior dari tractus spinocerebellum, Clarke column, nukleus dentata, vermis superior, dan jaras dentatorubral. Saraf kranial VII, X, dan XII juga sering terganggu, yang dapat bermanifestasi sebagai kelemahan pada wajah, disartria, dan disfagia.<sup>4</sup>

### Manifestasi Klinis

Manifestasi FRDA dapat diklasifikasikan berdasarkan onset dari kelompok usia tertentu. Gejala yang muncul pada usia < 8 tahun dapat disebut sebagai *early-onset* FRDA. Hal ini

berhubungan dengan ekspansi GAA *trinucleotide* yang lebih panjang, fenotipe yang lebih parah, dan prognosis yang lebih buruk, serta kemungkinan komplikasi jantung yang lebih tinggi. Secara umum, *typical-onset* FRDA muncul pada usia 8 – 15 tahun dengan fenotipe berupa gangguan gait, ataksia, disartria, dan kehilangan refleks pada tungkai. Pada *intermediate-onset* FRDA, gejala muncul pada usia 15 – 25 tahun yang cenderung memiliki fenotipe yang lebih ringan dan progresivitas yang lebih lambat. Selain itu, ada juga yang disebut sebagai *late-onset* dan *very late-onset* FRDA yang timbul gejala pada usia > 25 tahun dan > 40 tahun secara berurutan. Pada FRDA dengan onset pada kelompok usia yang lebih tua, terdapat gejala yang lebih ringan dan lebih jarang ditemukan gejala non-neurologis, seperti skoliosis, kardiomiopati, dan diabetes.<sup>8,9</sup> Manifestasi dari FRDA dapat menimbulkan beberapa gangguan pada sistem saraf pusat, perifer, kardiologi, endokrin dan muskuloskeletal.<sup>4</sup>

Terdapat sekitar 85% pasien dengan FRDA mengalami kardiomiopati, hingga 30% memiliki diabetes mellitus, dan sekitar 25% mengalami FRDA atipikal (dengan onset lebih lambat atau refleks tendon yang masih positif).<sup>6,10</sup>

### Gejala Neurologis:

Gejala ataksia dapat timbul biasanya pada usia 10 – 16 tahun akibat neuropati pada sensorik perifer, degenerasi pada traktus spinoserebellar, dan patologis pada serebelum. Gait ataksia dapat dimulai dengan ketidakseimbangan yang terus progresif hingga membutuhkan bantuan alat bantu jalan, seperti kursi roda. Ataksia mempengaruhi koordinasi seseorang, sehingga aktivitas sehari-hari yang dasar menjadi semakin sulit. Gangguan koordinasi pada tes hidung-jari, disidiadokokinesia ekstremitas atas, serta gangguan geseran tumit ke lutut merupakan tanda-tanda awal yang umum. Disartria ditandai dari pembicaraan yang lambat dan tidak jelas, bahkan hingga terjadi hilangnya pengertian pada tahap lanjut. Terjadinya hiporefleks atau arefleksia pada ekstremitas bawah menandakan neuropati perifer. Selain

itu, hilangnya kemampuan merasakan getaran di area distal sejak dini menandakan atrofi DRG dan columnae dorsales. Tahap lanjut dari FRDA dapat dikaitkan dengan kelemahan piramidal, terutama pada tungkai bawah, dan atrofi distal yang memperburuk kondisi. Spastisitas umumnya telah dijelaskan pada tahap penyakit yang lebih lanjut. Prevalensi yang tinggi dari plantaris ekstensor pada fenotip tipikal menunjukkan keterlibatan piramidal sejak awal perjalanan penyakit. Kontraktur dan spasme otot yang menyakitkan dapat berkembang sebagai akibat dari spastisitas. Selain itu, disfagia dapat terjadi dan berkembang seiring dengan perjalanan penyakit. Pada kasus lanjut, pasien memerlukan diet yang dimodifikasi, dan akhirnya pemberian makan melalui selang nasogastrik atau gastrostomi. Kelainan okulomotor yang umum pada FRDA termasuk ketidakstabilan fiksasi, dan nistagmus yang dipicu oleh pandangan mata lebih jarang terjadi. Sekitar dua pertiga pasien menunjukkan neuropati optik klinis atau subklinis, dan ketajaman penglihatan cenderung menurun seiring perjalanan dari penyakit ini, hingga kebutaan pada sejumlah kecil pasien. Pengecualian yang langka namun penting adalah adanya subpopulasi pasien yang mengalami kehilangan penglihatan yang berkembang dengan cepat, mirip dengan yang terlihat pada *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*. Pemrosesan pendengaran pusat yang abnormal, yang dapat dideteksi sebagai potensi yang dipicu secara abnormal, umum terjadi pada FRDA, dan distorsi temporal rangsangan yang terkait dapat memperburuk kesulitan komunikasi verbal. Dalam beberapa kasus, tuli sensorineural dapat berkembang. Urgensi dan frekuensi buang air kecil adalah keluhan umum, mempengaruhi antara 23% hingga 41% pasien dengan FRDA. Hiperaktivitas kandung kemih kemungkinan memiliki keterlibatan piramidal. Gejala usus, berupa sembelit atau inkontinensia, umum terjadi, dan kemungkinan terkait dengan penurunan mobilitas dan patologi kortikospinal. Masalah pernapasan terkait tidur, terutama dalam bentuk *obstructive sleep apnea* (OSA), telah dilaporkan dengan frekuensi lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal, dan

tampaknya berhubungan dengan peningkatan durasi dan keparahan penyakit.<sup>8</sup>

### Gejala Non-Neurologis:

Gejala muskuloskeletal yang sering ditemukan adalah skoliosis, pes cavus, dan talipes equinovarus. Skoliosis sering ditemukan pada fase awal dari perjalanan penyakit FRDA. Defisit kognitif ringan termasuk fungsi eksekutif, kecepatan dan perhatian, memori kerja, serta pemahaman visuospasial. Beberapa studi kohort telah menunjukkan tingkat depresi dan kecemasan yang signifikan pada pasien FRDA yang berkaitan dengan atrofi dari substansia grisea pada lobus frontal. DRG juga mengalami atrofi yang mengarah ke neuropati sensorik perifer. Pemeriksaan MRI menunjukkan kehilangan substansia grisea dan alba pada nukleus serebelum dan medulla oblongata, serta perubahan di struktur supratentorial.

### Diagnosis Banding

#### *Inherited Ataxia Lainnya*

Ataksia spinsocerebellar (SCA) merupakan kelompok autosomal dominan ataksia yang menyerupai FRDA, namun terdapat perbedaan pada mutasi genetik heterogen serebelum. Pada SCA, pasien memiliki ekspansi dari CAG berulang pada generasi yang berurutan. Pengulangan dari CAG ini terjadi pada SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, dan 17.<sup>11</sup> Manifestasi klinis dari SCA berupa hilangnya keseimbangan, koordinasi disertai dengan bicara pelo dengan onset rata-rata pada kelompok usia dewasa (20 – 40 tahun). Sebagian besar dari mutasi SCA menyebabkan kerusakan pada neuron Purkinje serebelum disertai dengan atrofi serebelum. Selain itu, terdapat bagian anatomi lain yang terkena, yaitu medulla spinalis, basal ganglia, dan nucleus pontine pada batang otak.<sup>12</sup> Selain itu, diagnosis banding FRDA yang autosomal dominan juga dimiliki oleh varian Roussy-Levy dari Charcot-Marie-Tooth yang ditandai oleh arefleksia dan ataksia. Penyakit ini dapat disingkirkan dengan ditemukannya demielinisasi dari akson.<sup>4</sup>

Penyakit autosomal resesif lainnya yang berkaitan dengan ataksia adalah Charlevoix-

Saguenay, Bassen-Kornweig, ataksia dengan defisiensi vitamin E, ataxia-telangiectasia, dan penyakit Refsum.<sup>4</sup>

Charlevoix-Saguenay disebabkan oleh mutasi pada gen SACS yang ditandai dengan triad spastisitas dini, ataksia serebelar, dan neuropati axonal. Penyakit ini dapat dibedakan dengan FRDA dengan keterlibatan dari pons.<sup>13</sup> 2 Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornweig) yang disebabkan mutasi mikrosomal *triglyceride transfer protein* yang ditandai dengan gangguan absorpsi lemak, tingkat kolesterol yang rendah, tidak adanya serum beta lipoprotein, degenerasi retina, neuropati perifer, dan ataksia. Bassen-Kornweig dapat dibedakan dengan tingkat lemak yang abnormal dan perbaikan status neurologis dengan *fat-soluble* vitamin.<sup>14</sup> Ataksia dengan defisiensi vitamin E juga dapat disebabkan *alpha-tocopherol transfer protein gene* yang ditandai dengan ataksia progresif dengan retinitis pigmentosa.<sup>4</sup>

*Ataxia-telangiectasia*, atau dikenal juga sebagai sindrom Louis-Bar, *cerebello-oculocutaneous telangiectasia*, atau

imunodefisiensi dengan ataxia telangiectasia merupakan penyakit autosomal resesif yang disebabkan oleh mutasi pada gen ATM dan ditandai dengan ataksia, imunodefisiensi, dan *oculocutaneous telangiectasia*. Komplikasi penyakit ini berupa gangguan paru-paru, kerentanan terhadap kanker, sensitivitas terhadap radiasi, dan diabetes mellitus. Ataxia-telangiectasia dapat dibedakan dengan FRDA dengan peningkatan pada alfa-fetoprotein.<sup>15</sup>

Selain itu, terdapat penyakit Refsum yang disebabkan oleh mutasi pada gen PHYH yang ditandai dengan peningkatan asam fitan, retinitis pigmentosa, iktiosis, polineuropati sensorimotor, ataksia serebelar, dan hilangnya pendengaran sensorineural. Penyakit Refsum dapat dibedakan dengan FRDA dengan kadar asam fitan yang tinggi dan mengalami perbaikan dengan restriksi diet daging merah serta produk susu.<sup>4</sup>

**Demieliniasi Neuropati Perifer**

Demieliniasi neuropati perifer merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan kelemahan simetris pada otot proksimal

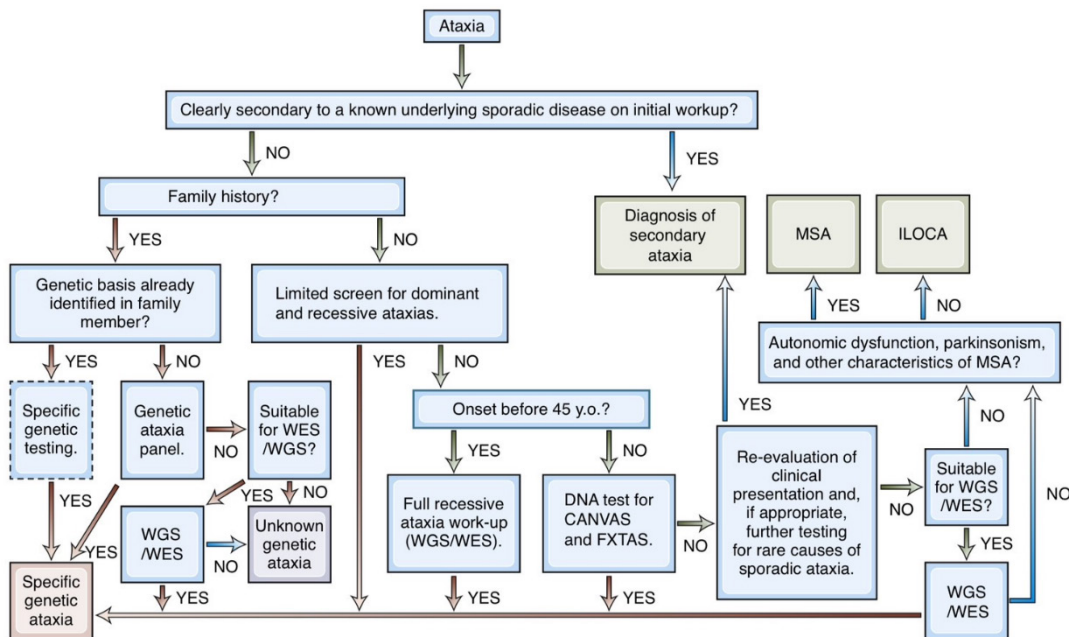


Fig. 23.1 The Diagnostic Workflow for Cerebellar Ataxia. AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CANVAS, cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome; Cbl, cerebellum; FA, Friedreich ataxia; FXTAS, fragile X-associated tremor and ataxia syndrome; GAD, glutamate decarboxylase; ILOCA, idiopathic late-onset cerebellar ataxia; MSA, multiple system atrophy; RBD, rapid eye movement behavior disorder; SCA, spinocerebellar ataxia; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing. (Modified from Continuum, 2019.)

Gambar 1. Algoritme Diagnosis *Friedreich Ataxia*<sup>16</sup>

dan distal, serta neuropati sensorimotor perifer. Penyakit ini dapat dibedakan dengan FRDA dengan hasil lumbal pungsi yang menunjukkan adanya tanda-tanda inflamasi.<sup>4</sup>

### Diagnosis

Pendekatan diagnosis pada FRDA dimulai dengan penilaian klinis, terutama tanda-tanda awal seperti ataksia progresif, kelemahan otot, disartria, dan hilangnya refleks. Perhatikan juga untuk penyakit lainnya yang terjadi bersamaan dengan gejala ataksia untuk mengerahui apakah ataksianya merupakan diagnosis sekunder atau bukan. Apabila tidak ada, maka perlu ditanyakan untuk riwayat keluarga yang memiliki gejala yang serupa.<sup>16</sup> Pada pemeriksaan fisik, dapat juga ditemukan skoliosis dan pes cavus. Pemeriksaan penunjang bertujuan untuk mengetahui kelainan pada jantung dan gula darah pasien. Pemeriksaan lab darah seperti gula darah sewaktu dan kadar vitamin E dapat diepriksa. Pemeriksaan MRI dapat dilakukan untuk melihat atrofi medulla spinalis dan serebelum. Tes konduksi saraf dapat menunjukkan neuropati sensorik, dan tes darah dilakukan untuk menyingkirkan defisiensi vitamin atau gangguan metabolik lainnya.<sup>4</sup> *Echocardiography* (ECG) dan elektrokardiogram (EKG) dapat dilakukan untuk mencari tahu mengenai kelainan pada jantung, seperti hipertrofi ventrikel kiri, aritmia, fibrilasi atrium maupun kardiomegali.<sup>17</sup>

Pemeriksaan genetik berperan penting untuk penegakkan diagnosis FRDA. Deteksi dari ekspansi trinukleotida GAA pada gen FXN yang berjumlah 66 hingga 1.300 pengulangan menyebabkan gangguan. Pada normalnya, nukleotida GAA terdapat sebanyak 5 – 33 pengulangan; dapat disebut sebagai *premutation alleles* jika terdapat 36 – 65 pengulangan, dan *borderline alleles* bila terdapat 44 – 66 pengulangan GAA.<sup>6</sup>

### Manajemen Friedreich Ataxia

Saat ini, masih belum ditemukan obat untuk menyembuhkan FRDA.<sup>18</sup> Manajemen FRDA dapat meliputi tatalaksana dari manifestasi klinis pasien, mencegah manifestasi klinis sekunder,

pemantauan kesehatan secara keseluruhan, pencegahan dari cedera yang memungkinkan, dan beberapa terapi farmakologis yang sedang dalam penelitian.<sup>6</sup>

Progresivitas keluhan FRDA dapat dinilai dengan kuesioner seperti *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS), *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) dan *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS). Kuesioner ICARS sudah tidak digunakan karena jumlah pertanyaan yang banyak, maka kuesioner SARA lebih disarankan karena sudah merupakan versi yang lebih singkat. Kuesioner yang spesifik digunakan pada FRDA adalah FARS, yang mengkombinasikan performa, *functional disability staging*, dan *patient-reported outcome* mengenai kegiatan sehari-hari pasien, disertai pemeriksaan neurologis. Kuesioner SARA dan FARS telah diakui secara luas dan telah digunakan pada dua studi besar pada Eropa dan Amerika Serikat.<sup>19</sup>

Untuk penatalaksanaan dari ataksia, fisioterapi, prostesa, tongkat jalan, dan kursi roda dapat digunakan untuk meningkatkan mobilitas pasien. Terapi berbicara dan okupasi juga dapat dilakukan. Intervensi dari ortopedik juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan skoliosis dan deformitas pada pedis. Pada pasien dengan disfagia, pemasangan *nasogastric tube* (NGT) dapat dilakukan. Pemberian anti-aritmia, modifikasi diet, antispasmodik untuk disfungsi kandung kemih, dan dukungan psikologis perlu diperhatikan.<sup>6</sup> Pasien dengan FRDA juga dapat melakukan latihan Frenkel secara konsisten untuk melatih proprioseptif dan presisi gerakan motorik.<sup>4</sup>

Saat ini, masih dilakukan penelitian mengenai terapi dari FRDA yang bertujuan untuk menurunkan stres oksidatif, toksisitas besi, meningkatkan ISC, dan meningkatkan fraxatin.<sup>6</sup> Idebenone merupakan analogue dari koenzim Q10 yang bertugas dalam penapisan radikal bebas. Penggunaan anti-oksidan idebenone 5 – 20 mg/kgBB secara rutin selama 3 – 5 tahun telah terbukti untuk mencegah perburukan dari pasien dengan FRDA, karena tidak ditemukan

perubahan penilaian ICARS setelah 5 tahun *follow-up*.<sup>10,18</sup> Selain itu, terdapat terapi kelasi besi, seperti deferiprone.<sup>18</sup>

Stres oksidatif pada pasien dengan FRDA disebabkan oleh penurunan dari kadar fraxatin dan ISC. Hal ini menyebabkan kerusakan seluler. Penelitian dengan fibroblast telah menunjukkan bahwa pengulangan trinucleotida GAA pada gen FXN dapat menghambat *nuclear factor erythroid-derived 2-related factors* (Nrf2) pada pasien dengan FRDA, yang menyebabkan stress oksidatif yang meningkat. Mekanisme aktivator Nrf2 dapat membantu untuk mengurangi stress oksidatif intraseluler dan kerusakan pada mitokondria. Namun, penelitian mengenai aktivator Nrf2 masih dalam percobaan fase II, dan belum tersedia di Indonesia. Oleh karena itu, manajemen pasien FRDA fokus kepada penanganan simptomatik dan perbaikan dari kualitas hidup pasien.<sup>18</sup>

Pasien dengan FRDA juga direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan kesehatan secara keseluruhan per tahun, untuk memeriksa komplikasi seperti spastisitas, skoliosis, deformitas kaki, elektrokardiogram, echocardiogram, dan pemeriksaan gula darah sewaktu untuk evaluasi diabetes mellitus yang kemungkinan terjadi. Edukasi mengenai lingkungan yang baik juga penting untuk mencegah jatuh, dan cedera lainnya. Penggunaan alkohol yang berlebihan dapat memperburuk ataksia, maka perlu diedukasi untuk menghindari konsumsi alkohol pada pasien dengan FRDA.<sup>6</sup>

### Prognosis

Perjalanan penyakit dari FRDA dapat berbeda pada masing-masing individu. Secara umum, setelah 10 – 20 tahun sejak munculnya gejala, pasien dengan FRDA membutuhkan kursi roda untuk menjalankan kegiatan sehari-harinya. Pada fase lanjut, pasien dapat menjadi lumpuh seutuhnya.<sup>17</sup> Mayoritas dari pasien dengan FRDA bergantung pada kursi roda sejak usia 45 tahun.<sup>4</sup>

Penyakit jantung seperti hipertrofi kardiomiopati juga dapat terjadi yang

menyebabkan disfungsi jantung. Penyebab kematian utama pada FRDA merupakan disfungsi jantung, khususnya gagal jantung kongestif atau aritmia. Usia rata-rata dari kematian adalah 36,5 tahun dengan rentang 12 hingga 87 tahun.<sup>4</sup>

### DAFTAR PUSTAKA

1. Yetkin MF, Gültekin M, Akçakoyunlu M, Baydemir R, Sarılar A, Canpolat M, et al. Diagnostic Delay and Clinical Features in Friedreich's Ataxia. *Turk J Neurol*. 2022;28(2):097–101.
2. Brown AF, Parkinson MH, Garcia-Moreno H, Mudanohwo E, Labrum R, Sweeney M, et al. Friedreich's Ataxia Frequency in a Large Cohort of Genetically Undetermined Ataxia Patients. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Dec 9 [cited 2024 Sep 29];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.736253/full>
3. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. Natural History of Friedreich Ataxia. *Neurology*. 2022 Oct 4;99(14):e1499–510.
4. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>
5. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag*. 12(5):267–83.
6. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. In: *GeneReviews*® [Internet] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2017 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>
7. Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum & Ataxias* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 28];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383992/>
8. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*. 2017 Dec;124(1):19.
9. john. Friedreich's Ataxia [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/friedreich-ataxia>
10. Koeppen AH, Morral JA, McComb RD, Feustel PJ. The Neuropathology of Late-Onset Friedreich's Ataxia. *Cerebellum*. 2011 Mar;10(1):96–103.
11. Bhandari J, Thada PK, Samanta D. Spinocerebellar Ataxia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557816/>

12. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Apr 11;5(1):1–21.
13. Briand MM, Rodrigue X, Lessard I, Mathieu J, Brais B, Côté I, et al. Expanding the clinical description of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *J Neurol Sci*. 2019 May 15;400:39–41.
14. Hernandez-Diaz S, Soukup SF. The role of lipids in autophagy and its implication in neurodegeneration. *Cell Stress*. 4(7):167–86.
15. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 25;11:159.
16. Jankovic J, Mazziotta, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*, 8th Edition. 8th ed. Elsevier; 2021.
17. Friedreich Ataxia | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia>
18. Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, Staffetti JS, Ashizawa T, Kuo SH, et al. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2016 Feb;6(1):49–65.
19. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, Gomez CM, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurology Genetics*. 2019 Dec;5(6):371.