

THE CHALLENGES OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT IN 4.0 GENERATION OF INDUSTRIAL REVOLUTIONARY ERA



Jilid 1

Ilmu kedokteran senantiasa berkembang, baik pengetahuan maupun pengalaman klinis, dalam hal diagnostik maupun terapi. Para ahli neurologi, sebagai kontributor buku ini, telah mengupayakan terbaik bahwa setiap informasi yang terkandung dalam buku ini bersumber dari buku dan jurnal ilmiah kedokteran yang terpercaya dan dapat diterima. Adanya keterbatasan manusia, perubahan ilmu kedokteran dan inovasi teknologi kedokteran yang semakin berkembang pesat, membuat tidak semua informasi terbaru bisa didapatkan dalam buku ini sehingga perlu kebijaksanaan dari pembaca untuk mengkoreksi, melengkapi dan membandingkan dengan informasi terbaru dengan sumber lainnya. Kritik dan saran disampaikan melalui buku konasperdossi2019@gmail.com.

THE CHALLENGES OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT IN 4.0 GENERATION OF INDUSTRIAL REVOLUTIONARY ERA



EDITOR

Achmad Firdaus Sani
Hanik Badriyah Hidayati
Isti Suharjanti
Mudjjiani Basuki
Wardah Rahmatul Islamiyah

THE CHALLENGES OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT IN 4.0 GENERATION OF INDUSTRIAL REVOLUTIONARY ERA

Editor : Achmad Firdaus Sani, Hanik Badriyah Hidayati
Isti Suharjanti, Mudjiani Basuki
Wardah Rahmatul Islamiyah

Desain Sampul : Team PERDOSSI

Cetakan pertama : CV. Dwiputra Pustaka Jaya (dwiputra.pustaka@gmail.com)

Diterbitkan Oleh : Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
@ Agustus 2019

Tebal : 975 halaman

Jilid 1 : xx + 1 - 546

Jilid 2 : xx + 547 - 957

Ukuran Buku : 148 x 210 mm

ISBN :

Hak cipta dilindungi Undang-undang

**Sanksi Pelanggaran Pasal 22
Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002
Tentang Hak Cipta:**

Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat (satu) bulan dan/ atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).

Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/ atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratusjuta rupiah).

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.



Daftar Kontributor

Abdul Muis

Abdulloh Machin

Agus Soedomo

Ahmad Asmedi

Al Rasyid

Amin Husni

Audry Devisanty Wuysang

Astuti

Badrul Munir

Cempaka Thursina

Corry Novita Mahama

Dessy R Emril

Devi Ariani Sudibyo

Diatri Nari Lastri

Djohan Ardiansyah

Endang Kustiowati

Fadil

Farida

Fidiana

Fitri Octaviana

Handojo Pudjowidianto

Hanik Badriyah Hidayati

Harsono

Hasan Sjahrir

Henny Anggraini Sadeli

Hexanto Muhartomo

I Komang Arimbawa

Ida Ayu Sri Indrayani

Isti Suharjanti

Junita Maja Pertiwi

Kiki Mohammad Iqbal

Kiking Ritarwan

Kumara Tini

Kurnia Kusumastuti

Mohammad Hasan Machfoed

Mohammad Kurniawan

Mohammad Saiful Ardhi

Mohammad Saiful Islam

Mudjiani Basuki

Nani Kurniani

Ni Made Susilawathi

Nushrotul Lailiyya

Pagan Pambudi

Paulus Sugianto

Puji Pinta O. Sinurat

Rimawati Tedjasukmana

Riri Sarisanti

Rizaldy Pinzon

Rusdy Ghazali Malueka

Salim Harris

Shahdevi Nandar

Siti Aminah

Sri Budhi Rianawati

Suroto

Susi Aulina

Trianggoro Budisulistyo

Uni Gamayani

Widodo Mardi

Yuda Turana

Yudha Haryono

Yuliarni Syafrita

Yusak MT Siahaan

Zamroni Afif

Daftar Isi

Daftar Kontributor	v
Daftar Isi	vii
Kata Pengantar Ketua PERDOSSI.....	xvii
Kata Pengantar Ketua Editor	xix

JILID 1

<u>THE CHALLENGES OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT IN 4.0 GENERATION OF INDUSTRIAL REVOLUTIONARY ERA</u>	1
--	----------

Teleneurology: Legal Aspect for Patient's Secret <i>Mohammad Hasan Machfoed</i>	3
Artificial Intelligence in Neurology: Hope or Hype? <i>Harsono</i>	13

NEUROVASCULAR & NEUROINTERVENTION.....27

**Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors
in Sleman District of Yogyakarta Special Region,
Indonesia**

*Ismail Setyopranoto, Halwan Fuad Bayuangga,
Andre Stefanus Panggabean, Sarastiti Alifaningdyah,
Lutfan Lazuardi, Fatwa Sari Tetra Dewi,
Rusdy Ghazali Malueka 29*

**Diagnosis, Management and Prevention of
Transient Ischemic Attack**

Salim Harris 51

**Overview of Stroke Patient with Cerebral
Small Vessel Diseases**

Mohammad Saiful Islam 71

Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease

Al Rasyid 87

**Hemodynamic Stroke: Clinical Presentation
and Treatment**

Riri Sarisanti 100

**Not All Subarahnoid Hemorrhage are
Caused by Aneurysmal Rupture**

Kumara Tini 109

Intracranial Stenosis, Vasospasm, and Vasculitis:

The Role of Transcranial Doppler

Farida 115

**All NOACs are Not Created Equally:
How to Choose among NOACs for Stroke
Prevention in Atrial Fibrillation Patient?**

Mohammad Kurniawan 122

<u>PAIN</u>	129
How to Make Clinical Diagnosis of Cervical and Low Back Pain	
<i>Devi Ariani Sudiby</i>	131
Hip Pain : How to Make Clinical Diagnosis?	
<i>Trianggoro Budisulistyo</i>	140
Cervical Pain Syndrome as Consequence of Computer Use in Daily Practice	
<i>Widodo Mardi</i>	172
Pathomechanism and Pathway of Osteoarthritis	
<i>Suroto</i>	189
Spine Scanning by Ultrasound	
<i>Yusak MT Siahaan</i>	203
Injection Technique of Shoulder and Spine	
<i>Yusak MT Siahaan</i>	218
Management of Neuropathic Pain in Chronic Low Back Pain	
<i>Susi Aulina</i>	234
Normal and Pathological Sonography (US) Findings of Knee Pain	
<i>Hanik Badriyah Hidayati</i>	252
Scanning and Injection Technique of Knee	
<i>Hanik Badriyah Hidayati</i>	265
Early Detection of Metastatic Cancer Pain: Focus on Bone Metastases	
<i>Pagan Pambudi</i>	280
The New Concept of Cancer Pain Management: Should We Modify the WHO's Step Ladder	
<i>Dessy R Emril</i>	296

Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Treatment of Painful Diabetic Neuropathy and Trigeminal Neuralgia <i>Hanik Badriyah Hidayati</i>	311
Diagnosis of Mixed Pain; Do We Need the New Tool to Identify both of Nociceptive and Neuropathic Component? <i>Henny Angraini Sadeli</i>	325
<u>HEADACHE</u>	335
Awareness of Headache in Primary Care Physician & Primary Care Management of Headache in Adults <i>Devi Ariani Sudiby</i>	337
Migraine Patients Care: Acute and Preventive Treatment <i>Isti Suharjanti</i>	348
Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalgia <i>Hasan Sjahrir</i>	363
<u>EPILEPSY</u>	375
Which Antiseizure Medicine can be Used in Women with Epilepsy? <i>Fitri Octaviana</i>	377
Focal Seizure: What Antiseizure Medication to be Chosen <i>Endang Kustiowati</i>	390

NEUROOTOLOGY & NEUROOPHTHALMOLOGY399

Balance and Coordination System:

Normal to Abnormal State

Ida Ayu Sri Indrayani 401

What Neurologist Should Know about

Eye Movement Disorders

Kiki Mohammad Iqbal 420

Betahistine and Vertigo Through the Years

Kurnia Kusumastuti 441

NEUROINFECTION & NEUROIMMUNOLOGY.....453

CD4+ and Cognitive Function in HIV Patients

Abdul Muis, Rilia Datan Sampepajung..... 455

Autoimmune Encephalitis

Paulus Sugianto 483

Management of Cerebral Abscess

Kiking Ritarwan 507

Primary CNS Lymphoma in Patients with HIV

Badrul Munir 519

Diagnosis and Management of

Neurocysticercosis

Ni Made Susilawathi..... 537

JILID 2

<u>MOVEMENT DISORDERS</u>	547
Pharmacological Strategy for Management of Motor Complication in Parkinson's Disease <i>Amin Husni</i>	549
Therapeutic Approach of Hallucination and Psychosis in Parkinson's Disease <i>Agus Soedomo</i>	558
<u>NEUROPHYSIOLOGY & PERIPHERAL NERVE</u>	575
Etiology and Pathophysiology of Peripheral Neuropathy <i>Nani Kurniani</i>	577
Gadget Addiction Linked to Carpal Tunnel Syndrome (CTS) <i>Mudjiani Basuki</i>	583
Diagnostic of CIDP <i>Shahdevi Nandar</i>	589
Nerve Conduction Study <i>Ahmad Asmedi</i>	615
Repetitive Nerve Stimulation <i>Fadil</i>	623
Visual Evoked Potential (VEP) <i>I Komang Arimbawa</i>	634
Management and Treatment of Diabetic Neuropathy and Other Pathologies <i>Audry Devisanty Wuysang</i>	642

The Efficacy of Vitamin B Combination in Patient with Diabetic Neuropathy <i>Rizaldy Pinzon</i>	662
Intraoperative Monitoring in Spine Surgery <i>Fadil</i>	674
<u>SLEEP</u>	685
What is Insomnia? <i>Nushrotul Lailiyya</i>	687
New Technologies to Asses Sleep Apnea <i>Zamroni Afif</i>	694
Relaxation Training for Insomnia <i>Fidiana</i>	700
Cognitive Therapy for Insomnia <i>Rimawati Tedjasukmana</i>	707
Stimulus Control Therapy for Insomnia <i>Rimawati Tedjasukmana</i>	711
<u>NEUROONCOLOGY</u>	719
Clinical Assessment Tools in Brain Tumor Patients: Focusing on the Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Scale <i>Rusdy Ghazali Malueka</i>	721
Peripheral Nerve Complications in Neurooncology <i>Djohan Ardiansyah</i>	732
<u>NEUROPEDIATRY</u>	747
Association between Cognitive Impairment and Internet Gaming Disorder <i>Cempaka Thursina</i>	749

How to Detect Cerebral Palsy	
<i>Uni Gamayani</i>	759
How to Manage and Differentiate Epileptic and Non-epileptic Events in Childhood	
<i>Corry Novita Mahama</i>	765
Differentiation between ADHD and Autism	
<i>Hexanto Muhartomo</i>	776
Theory of Neurofeedback	
<i>Siti Aminah</i>	787
Neurofeedback for Treatment of ADHD	
<i>Siti Aminah</i>	797
Thrombosis Sinus in Children	
<i>Puji Pinta O. Sinurat</i>	801
<u>NEUROTRAUMATOLOGY & NEUROINTENSIVE CARE</u>	813
Endocrine Disorder in Traumatic Brain Injury	
<i>Abdulloh Machin</i>	815
<u>NEURORESTORATION</u>	835
Restorative Neurology: The Future of Neurology	
<i>Mohammad Saiful Ardhi</i>	837
The Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological Cases	
<i>Handojo Pudjowidianto</i>	845
<u>NEUROGERIATRIC</u>	859
Successful Brain Aging: A Life Cycle Approach	
<i>Yudha Haryono</i>	861

Comprehensive Approach for Managing the Older Person with Cognitive and Behavioral Problems <i>Yuda Turana</i>	873
<u>NEUROBEHAVIOUR</u>	877
Pathophysiological of Alzheimer Disease & Current Going on Clinical Trials <i>Diatri Nari Lastri</i>	879
Recent Update on Pathomechanism and Clinical Feature of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Various Type of Dementia <i>Yuliarni Syafrita</i>	882
Diagnosing Dementia in Clinical Practice <i>Sri Budhi Rianawati</i>	895
Diagnosis and Management of Alzheimer Disease in Clinical Practice <i>Junita Maja Pertiwi</i>	922
Parkinson Disease Dementia and Lewy Body Dementia <i>Astuti</i>	943

KATA PENGANTAR KETUA UMUM PENGURUS PUSAT PERDOSSI



Assalamu‘alaikum Wr. Wb.
Salam sejahtera untuk kita semua.

Teman sejawat Yth,
Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT/Tuhan YME yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufiq dan hidayah kepada kita sekalian, terutama dalam melaksanakan tugas keprofesian kita.

Waktu seperti berjalan begitu cepat. Alhamdulillah PERDOSSI sudah menghasilkan banyak buku ilmiah, tahun ini kita bertemu untuk menerbitkan buku ilmiah lagi dengan tema, “*The Challenges of Neurological Development in the 4.0 Generation of Industrial Revolutionary Era*”.

Ilmu neurologi terus berkembang setiap saat. Penyebaran ilmu pengetahuan tentang berbagai bidang ilmu neurologi perlu dilakukan oleh dokter termasuk dokter spesialis Neurologi. Buku ini merupakan salah satu ajang untuk menyebarkan dan mengembangkan ilmu bagi para dokter.

Buku ini akan menjadi salah satu media pendukung agar ilmu neurologi terus berkembang. Materi–materi yang terdapat dalam buku ini menyuguhkan topik–topik ilmiah yang relevan dengan perkembangan jaman.

Dalam menilai dan mengantisipasi perkembangan profesi ke depan, tema “*The Challenges of Neurological Development in the 4.0 Generation of Industrial Revolutionary Era*” sangat tepat sebagai judul buku yang terbit tahun ini. Hal ini juga terkait dengan Pelayanan Profesi Neurologi dalam era revolusi industri saat ini, di mana seiring perkembangan teknologi yang sangat pesat, dokter harus menyesuaikan dan mengikuti perkembangan yang ada.

Mari kita sukseskan penerbitan buku PERDOSSI tahun 2019 ini. Setiap anggota PERDOSSI diharapkan turut berpartisipasi, menjadi penulis atau pembaca, pada salah satu produk buku PERDOSSI. Kami menunggu partisipasi sejawat dokter dan dokter spesialis Neurologi sekalian.

Wassalamu’alaikum Wr.Wb.



Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), M.S
Ketua Umum PP PERDOSSI

KATA PENGANTAR KETUA EDITOR

Assalaamu ‘alaikum wr wb



Salam sejawat,

Puji syukur kita panjatkan atas kehadiran Allah SWT, yang senantiasa melimpahkan rahmat kepada kita semua sehingga sampai detik ini kita masih tetap dalam hidayah-Nya dalam melaksanakan tugas keprofesian kita. Berkat rahmat dan karunianya kami dapat menerbitkan buku ilmiah di bawah naungan PERDOSSI.

Arus globalisasi sudah tidak terbendung masuk ke Indonesia. disertai dengan perkembangan teknologi yang semakin canggih, dunia kini memasuki era revolusi industri 4.0. Kemajuan ilmu pengetahuan dan riset mutakhir telah membawa neurologi memasuki babak baru, bukan hanya tentang modalitas diagnosis yang makin canggih, namun juga terkait penatalaksanaan dalam penanganan pasien. Selaras dengan itu buku terbitan kami kali ini mengusung tema “*The Challenges of Neurological Development in the 4.0 Generation of Industrial Revolutionary Era*”, di dalam buku ini dibahas berbagai kasus di bidang neurologi dari berbagai sub divisi secara komprehensif.

. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dalam pelayanan pasien serta perkembangan bidang Neurologi khususnya di Indonesia. Akhir kata kami selaku ketua editor menyampaikan terima-kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penerbitan buku ini.

Wassalaamu ‘alaikum Wr. Wb.

Hormat kami,

Editor,

Isti Suharjanti



THE CHALLENGES OF
NEUROLOGICAL
DEVELOPMENT IN 4.0
GENERATION OF INDUSTRIAL
REVOLUTIONARY ERA

Teleneurology: Legal Aspect for Patient's Secret

Mohammad Hasan Machfoed

PENDAHULUAN

Revolusi industri (RI) pertama yang dimulai sejak 1784 menggunakan air dan kekuatan uap untuk mekanisasi sistem produksi. RI kedua yang dimulai tahun 1870 menggunakan daya listrik untuk melangsungkan produksi masal. Sedangkan RI ketiga yang dimulai tahun 1969 menggunakan kekuatan elektronik dan teknologi informasi untuk otomatisasi proses produksi. Sekarang dunia telah memasuki era baru RI keempat, yaitu era revolusi digital, yang dapat dikembangkan dan menyebar jauh lebih cepat dari sebelumnya yang menyebabkan perubahan pada seluruh sistem yang terjadi di hampir semua negara di dunia (Tjandrawinata, 2016).

Di bidang kesehatan, munculnya berbagai layanan telemedisin merupakan dampak dari revolusi industri ini. Walaupun tidak semua kondisi penyakit dapat diselesaikan hanya lewat revolusi industri kesehatan 4.0, tetapi munculnya berbagai teknologi sedang mengarah kesana. Neurologi sebagai bagian dari ilmu kedokteran yang berfokus pada keilmuan penyakit saraf manusia akan mengalami revolusi ini (Gunawan, 2019).

Neurologi 4.0 adalah penggunaan teknologi digital di bidang kesehatan dan perawatan kesehatan, penyakit-penyakit neurologi di masyarakat untuk meningkatkan pelayanan kesehatan secara komprehensif yaitu promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif. Neurologi 4.0 melibatkan semua elemen domain multi-disiplin yang melibatkan pemangku kepentingan, termasuk dokter, peneliti, dan ilmuwan dengan berbagai keahlian dalam bidang kesehatan, teknik, ilmu sosial, kesehatan masyarakat, ekonomi dan manajemen kesehatan. Neurologi 4.0 mencakup telemedisin, *Virtual Reality* (VR), *Internet of Things* (IoT), dan *Artificial Intelligence/ AI* Kecerdasan buatan di bidang neurologi (Gunawan, 2019).

DEFINISI TELEMEDISIN

Telemedisin berasal dari bahasa Yunani, yang terdiri dari kata *tele-* yang bermakna jauh; dan *medisin* yang bermakna pelayanan kesehatan oleh tenaga kesehatan. Dari sini, para ahli kemudian mendefinisikan telemedisin sebagai penggabungan teknologi informasi komunikasi dengan kepakaran medis untuk memberikan layanan kesehatan tanpa terbatas ruang atau dilaksanakan dari jarak jauh (IDI, 2018).

Menurut *World Health Organization* (WHO), definisi *telemedicine* adalah “ *The delivery of health care services, where distance is a critical factor, by all health care professional using information and communication technologies for the exchange of valid information for diagnosis, treatment, and prevention of diseases and injuries, research, and evaluation, and for continuing education of health care providers, all in interests of advancing the health of individuals and their comments*”(WHO, 2010).

Telemedisin menurut Renstra Kemenkes 2015-2019 adalah layanan kesehatan jarak jauh melalui pemanfaatan teknologi informatika dalam rangka diagnosis dan tata laksana. Pelayanan yang dikembangkan adalah teleradiologi, telekardiologi, *tele-conference* dan *video-conference*.⁵ Secara garis besar, aplikasi telemedisin dapat dibagi sebagai berikut (IDI, 2018).

1. *Tele-expertise*: telemedisin yang menghubungkan antara dokter umum dengan dokter spesialis atau antara spesialis, misal interpretasi hasil radiologi, atau second opinion
2. *Tele-konsultasi*: telemedisin yang menghubungkan antara pasien dengan dokter
3. *Tele-monitoring*: tenaga kesehatan memonitor berbagai parameter tubuh pasien secara virtual
4. *Tele-assistance*: memberikan arahan kepada pasien, misal dalam proses rehabilitasi
5. *Tele-robotik*: pengendalian jarak jauh terhadap sebuah robot, digunakan dalam telepatologi, atau *telesurgery*

Dari garis besar aplikasi di atas, berbagai bidang kedokteran kemudian mengembangkan ragam model aplikasi telemedisin masing-masing. Aplikasi telemedisin yang dikembangkan oleh IDI antara lain adalah teleradiologi, telekardiologi, teleneurologi, telepatologi, *telehome care*, teleonkologi, *telesurgery*, teledermatologi, *telepsikiatri*, dan tele-ICU (IDI, 2018).

DEFINISI TELENEUROLOGI

Teleneurologi adalah cabang dari telemedisin. Teleneurologi merupakan konsultasi neurologi di mana dokter dan pasien tidak berada di tempat yang sama. Teleneurologi dapat dilakukan secara *realtime (synchronous)*, seperti

melalui *videoconference* dan *audioconference*, serta layanan yang bersifat *store and forward (asynchronous)* seperti chat, blog, atau menggunakan media sosial (WHO, 2013).

Berbagai masalah yang dapat dipecahkan dengan teleneurologi antara lain adalah keterlambatan penanganan gejala akut neurologis di UGD, terlambatnya penatalaksanaan stroke, tidak maksimalnya penatalaksanaan epilepsi, akses yang belum baik terhadap dokter spesialis saraf di negara-negara berkembang, dan waktu tunggu yang lama untuk berkonsultasi dengan *neurologist* (Teleneurology,2015).

Teleneurologi dapat diaplikasikan untuk penyakit-penyakit neurologi seperti nyeri kepala, demensia, epilepsi, stroke, *movement disorder*, dan multipel sklerosis. Selain itu telestroke dapat dilakukan terintegrasi dengan teleneurologi untuk mengurangi keterlambatan dilakukannya trombolitik pada stroke infark akut yang memenuhi kriteria inklusi (Larner, 2011).

TANTANGAN *LEGAL ASPECT* TELENEUROLOGI

Penggunaan teknologi dalam layanan kesehatan seperti menggunakan pisau bermata dua. Meskipun memberikan berbagai manfaat, tetapi juga dapat memberikan kerugian jika tidak disikapi dengan bijaksana. Beberapa negara telah menyadari pentingnya payung hukum untuk pengembangan telemedisin ini. Malaysia misalnya, telah membuat Undang-Undang tentang Telemedicine dengan nama *Telemedicine Act 1997*. India juga tak ketinggalan dengan *Telemedicine Act 2003*. Sementara itu di Negara Bagian California USA berdasarkan persetujuan Gubernur California Brown pada tanggal 7 Oktober 2011, senat telah mengesahkan *Telehealth Advancement Act of 2011* untuk menggantikan *Telemedicine Development Act of 1996* (Anwar, 2016).

Pemerintah telah menyusun Peraturan Kementerian Kesehatan Nomor 46 tahun 2017 tentang Strategi e-Kesehatan Nasional. Meskipun demikian, belum ada petunjuk teknis dalam pelaksanaannya dan peraturan tersebut masih bersifat umum (Permenkes No 46 tahun 2017).

Regulasi mengenai *telemedicine* yang sedang dikembangkan pemerintah dan ditargetkan akan di-*publish* pada tahun 2018, hingga kini pun belum terwujudkan. Padahal, di era disrupsi dan *abundance* teknologi kesehatan akan berkembang cukup pesat.

Tantangan dalam segi etika dan hukum yang dapat terjadi dalam implementasi teleneurologi diantaranya adalah kerahasiaan pasien dan hukum, hubungan pasien dan dokter, persetujuan pasien untuk memberikan informasinya, akses ke rekam medis, kebocoran data pasien, dan tanggung jawab hukum.

KERAHASIAAN PASIEN DAN HUKUM

Sejak zaman Hippocrates, setiap dokter wajib menjaga kerahasiaan segala sesuatu yang diketahuinya mengenai pasien bahkan setelah kematian pasien (Asadi, 2014).

Setiap orang berhak atas rahasia kondisi kesehatan pribadinya yang telah dikemukakan kepada penyelenggara pelayanan kesehatan (Pasal 57 ayat (1) UU No 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan). Dalam penggunaan teleneurologi, perlindungan hak-hak privasi pasien atas data kesehatannya yang terekam secara elektronik pada fasilitas pelayanan kesehatan, perlu diatur agar tidak mudah diakses oleh pihak-pihak yang tidak berkepentingan. Oleh karena itu, harus dilaksanakan oleh petugas yang berwenang dan memiliki izin khusus. Jaminan kerahasiaan atas data medis pasien tersebut dituangkan dalam bentuk perjanjian tertulis dengan pasiennya,

sehingga dapat berimplikasi hukum bila terjadi penyalahgunaannya (Anwar, 2016).

Hal yang penting dalam kerahasiaan pasien adalah keamanan data (*security*) sehingga tidak terjadi kebocoran data ke pihak lain. Kejadian serangan siber (*cyberattack*) dapat diminimalisir dengan peningkatan *cybersecurity* dengan evaluasi dan uji keamanan jaringan yang dilakukan secara berkala (Budiyanti et al., 2018).

Dalam beberapa konsep hukum terdapat alasan mengapa proteksi informasi kesehatan seseorang sangat penting. Pertama, informasi kesehatan seseorang dapat menyebabkan munculnya stigma dan diskriminasi jika terbuka secara bebas. Kedua, kualitas layanan kesehatan akan mengalami penurunan jika pasien yang menderita suatu penyakit mengalami stigma dan diskriminasi dari lingkungan. Ketiga, pasien dengan penyakit infeksius, gangguan kejiwaan, penyalahgunaan obat, atau kondisi yang sensitif lainnya akan menolak untuk mendapatkan terapi karena takut terbuka (Budiyanti et al., 2019). Informasi kesehatan juga penting dalam hal asuransi dan permasalahan jaminan kesehatan (Brothers et al., 2015).

HUBUNGAN PASIEN-DOKTER

Pasien memberikan informasi medis kepada dokter. Sehingga pasien harus dapat mempercayai dokter untuk tidak mengungkapkan informasi tersebut kepada orang lain yang terkait dengan proses perawatan. Prinsip tersebut tidak berbeda dengan teleneurologi. Namun pada penggunaan teleneurologi yang berbeda adalah apabila informasi medis tersebut prosesnya juga dilakukan oleh pihak ketiga yang dikonsulkan (Asadi, 2014).

Jika pihak ini adalah petugas medis maka mereka akan mengetahui hubungan pasien-dokter dan mengakui bahwa

mereka memiliki kewajiban kerahasiaan yang sama. Namun, bagaimana jika pihak ketiga jauh dari pasien, mungkin di negara lain, atau sama sekali bukan petugas medis tetapi mungkin seorang teknisi yang bekerja dengan staf klinis untuk memastikan kualitas gambaran radiologis? Hal ini masih belum diatur pada penggunaan teleneurologi (Asadi, 2014).

PERSETUJUAN PASIEN UNTUK PEMBERIAN INFORMASI MEDISNYA

Sebagian besar pasien memahami bahwa dokter bertanggungjawab terhadap informasi medis yang dimilikinya. Pasien berhak mendapatkan informasi yang sejelas-jelasnya mengenai penyakitnya, termasuk kepada orang lain yang terlibat dalam perawatan kesehatan mereka, dan pasien juga berhak untuk tidak memberikan informasi tersebut terhadap pihak ketiga. Hal tersebut perlu diatur dalam teleneurologi sehingga tidak menimbulkan implikasi hukum (Asadi, 2014).

AKSES KE REKAM MEDIS

Seorang pasien wajib mengetahui informasi kesehatan pribadinya yang dicatat dalam rekam medis. Hal ini berkaitan dengan asuransi yang dimilikinya. Seorang dokter teleneurologi berkewajiban untuk memberikan gambaran tertulis mengenai penyakit pasien secara terbatas dengan memperhatikan kondisi yang dapat mempengaruhi kesehatan pasiennya (Asadi, 2014).

KEBOCORAN DATA PASIEN

Dalam layanan teleneurologi, rekam medis yang digunakan tidak lagi berbentuk kertas (konvensional) tetapi lebih berupa rekam medis elektronik (RME). RME merupakan catatan ataupun rekaman elektronik mengenai informasi

kesehatan seseorang. Informasi tersebut dibuat, disimpan, dan dikelola oleh dokter maupun tenaga kesehatan yang berhak dalam suatu organisasi pelayanan kesehatan dalam bentuk data elektronik (Budiyanti, 2019).

Padahal dalam implementasi *telemedicine*, rekam medis elektronik merupakan hal yang sangat krusial. Data hasil layanan kesehatan jarak jauh yang berupa teks, gambar, video, ataupun suara merupakan bentuk rekam medis elektronik yang harus dijaga privasi dan kerahasiaannya. Kejadian serangan siber (*cyber attack*) terhadap data pasien sebaliknya dapat terjadi kapan saja dan dimana saja. Oleh karena itu penguatan keamanan jaringan (*cybersecurity*) sangat diperlukan.

TANGGUNG JAWAB HUKUM (LIABILITY)

Beberapa waktu yang lalu, muncul pemberitaan mengenai seorang pasien yang mengeluhkan alergi obat yang diresepkan setelah melakukan telemedisin dengan dokter di salah satu aplikasi telekonsultasi. Penggunaan *telemedicine* yang tidak didukung oleh teknologi yang baik tentu saja dapat merugikan pasien. Dalam telekonsultasi misalnya, meskipun anamnesis dapat dilakukan *face to face* melalui *videoconference* tetapi pemeriksaan fisik tidak dapat dilakukan secara langsung. Selain itu, melalui konsultasi *online* belum terdapat kejelasan hubungan dokter- pasien dan transaksi terapeutik yang terjadi (Budiyanti, 2019).

Transaksi atau kontrak terapeutik dapat terjadi jika terdapat pihak yang bersepakat, kecakapan pihak yang bersepakat, ada objek tertentu, dan halal (tidak bertentangan dengan undang-undang). Regulasi lebih rinci mengenai suatu syarat terjadinya kontrak tercantum dalam pasal 1320,1332, dan 1333 KUHP.

Tanpa adanya kejelasan kontrak atau transaksi terapeutik, maka hubungan hukum antara pasien dan dokter serta hak dan kewajiban pada masing-masing pihak menjadi kabur. Hal tersebut tentu saja menimbulkan permasalahan jika ada sengketa dalam layanan kesehatan, siapakah yang bertanggung jawab dan sejauh mana pertanggung jawaban yang diberikan.

Tanggung jawab hukum juga perlu disepakati jika dalam layanan *telemedicine* menggunakan jasa pihak ketiga. Seperti misalnya jika menggunakan layanan yang berbasis komputasi awan (*cloud*). Perlu disepakati jika terjadi kebocoran data dan kerusakan data, apakah pihak ketiga tersebut ikut bertanggung jawab atautah tenaga kesehatan dan fasilitas kesehatan yang terkait yang perlu bertanggung jawab.

KESIMPULAN

Teleneurologi merupakan cabang dari telemedisin yang sedang dikembangkan Indonesia di era revolusi industri 4.0 bidang kesehatan. Teleneurologi akan mampu menyelesaikan masalah-masalah penatalaksanaan neurologi apabila diterapkan dengan baik dengan memperhatikan aspek etik dan legal yang dibuat bersama oleh semua pihak terkait, terutama yang berkaitan dengan kerahasiaan pasien mengenai penyakit neurologi yang dideritanya.

Daftar Pustaka

- Anwar A. (2016). Aspek Hukum Penggunaan Telemedicine. Fakultas Hukum Universitas Pattimura Ambon.
- Asadi H. (2014). Ethical and Legal Aspects of Telemedicine and Telecare. Faculty of Medicine - Tehran University of Medical Sciences.
- Brothers, K. B. and Rothstein, M. A. (2015). Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Personalized Medicine*, pp. 43

- Budiyanti RT, Arso SP, Herlambang PM. (2018). Rekam Medis Elektronik Berbasis Cloud dalam Perspektif Etika dan Hukum di Indonesia. *CDK-268*, vol. 45 no. 9 th. 2018. 51.
- Budiyanti RT, Herlambang PM, Nandini N. (2019). Tantangan Etika dan Hukum Penggunaan Rekam Medis Elektronik dalam Era Personalized Medicine. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, Vol. 4 No. 1 (Februari 2019)
- Budiyanti RT. Tantangan Etika dan Hukum dalam Implementasi *Telemedicine* di Indonesia. PIT IDI KABUPATEN CIREBON. 2019.
- Gunawan H. (2019). *Neurologi 4.0. Neurokomunitas: Perspektif Integratif dari Dua Sudut Pandang.*
- Ikatan Dokter Indonesia. (2018). *Telemedisin: Rekomendasi Ikatan Dokter Indonesia untuk masa depan digitalisasi kesehatan di Indonesia.*
- Larner AJ. *Teleneurology: an overview of current status.* *Pract.Neurol* 2011 Oct;11(5):283-8. doi: 10.1136/practneurol-2011-000090.
- Peraturan Kementrian Kesehatan Nomor 46 tahun 2017 tentang Strategi e-Kesehatan Nasional. *Renstra Kemenkes 2015-2019.* (2015). Kemenkes RI.
- Teleneurology.* (2015). *Journal of Telemedicine and Telecare.* Volume: 11 issue: 2, page(s): 55-59. Available from <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/1357633053499840>
- Tjandrawinata RR. *Industri 4.0: Revolusi Industri Abad Ini dan Pengaruhnya pada Bidang Kesehatan dan Bioteknologi.* *MEDICINUS* Vol. 29, No. 1. Edisi April 2016.
- World Health Organization. *Telemedicine: Opportunities and Developments in Member States.* *Global Observatory for e-Health Series-Volume 2.* Available from: https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf World Health Organization. *Telemedicine In Indonesia: Country Experience.* Pyongyang, 30 July 2013. Available from: http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/events/12_Indonesia_Telemedicine.pdf?ua=1

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN NEUROLOGY: HOPE OR HYPE?

Harsono

Introduction

Artificial Intelligence (AI) is a science and a set of computational technologies that are inspired by the ways people use their nervous systems and bodies to sense, learn, reason, and take action. On the other hand, AI may be defined as the science of mimicking human mental faculties in a computer. While the rate of progress in AI has been patchy and unpredictable, there have been significant advances since the field's inception sixty years ago (Hopgood, 2003; Study Panel, 2016).

Human physicians will not be replaced by machines in the foreseeable future, but AI can definitely assist physicians to make better clinical decisions or even replace human judgments in certain functional areas of health care (eg, radiology). The increasing availability of health care data and rapid development of big data analytic methods has made possible the recent successful applications of AI in health care. Guided by relevant clinical questions, powerful AI techniques can unlock clinically relevant information hidden in the massive amount of data, which in turn can assist clinical decision making (Jiang *et al.*, 2017).

AI can also be incorporated in a personalized, integrated, adaptive and context aware environment creating the so called Ambient Intelligence (AmI). Neurology is a discipline of medicine that deals with the disorders of nervous system. Large amount of literature exist in regards to utilization of AI and AmI in several aspects of neurology. Using AmI, individual's neurological function can be monitored around the clock for early recognition of neurological disorders (Modi, 2016)

Artificial Intelligence in Neurology

Neurology is a discipline of medicine that deals with the disorders of nervous system. Clinical examination of the nervous system is an integral part of the diagnosis and treatment of neurological disorders. Some aspects of clinical examination, like cognitive and motor function assessment, may readily be performed by AmI with reasonable accuracy over a prolonged period of time. AI may be able to assist humans even in many non-clinical aspects of neurology (Atlantis, 2004; Bechtel *et al*, 2011; Goyal *et al*, 2015).

The collaboration between AI and neuroscience can produce an understanding of the mechanisms in the brain that generate human cognition. AI has an important role to play in research, because AI focuses on the mechanisms that generate intelligence and cognition. AI can also benefit from studying the neural mechanisms of cognition, because this research can reveal important information about the nature of intelligence and cognition itself. Human cognition is perhaps unique because it combines grounded representations with computational productivity. This combination requires specific neural architectures. Investigating and simulating these architectures can reveal how they are instantiated in the brain. The way these

architectures implement cognitive processes could also provide answers to fundamental problems facing the study of cognition (van der Velde, 2009). Some examples of neurological disease related to AI are as follows.

Stroke

Stroke is one of the most common neurological disorders and AmI can potentially have heavy impact on its epidemiological and clinical course. Stroke occurs when there is either an interruption of blood supply to part of brain (known as ischemic stroke) or the rupture of a blood vessel in the brain causing haemorrhage (known as haemorrhagic stroke). Treatments for ischemic as well as haemorrhagic strokes are time sensitive and are most effective when administered within first few hours of onset (Atlantis, 2004; Bechtel *et al*, 2011; Goyal *et al*, 2015). However, the patients commonly don't recognize the symptoms or they may be rendered disabled to activate emergency medical services. Therefore, these treatments are largely underutilized (Prabhakaran, 2012; Moradiya *et al*. 2013) due to delayed hospital presentation (Lacy, 2001; Jin, 2012) or unclear time of symptom onset (as in patients waking up with strokes) (Mackey, 2011).

Stroke is a chronic disease with acute events. Stroke management is a rather complicated process with a series of clinical decision points. Traditionally clinical research solely focused on a single or very limited clinical questions, while ignoring the continuous nature of stroke management. Taking the advantage of large amount of data with rich information, AI is expected to help with studying much more complicated yet much closer to real-life clinical questions, which often leads to better decision making in stroke management. Recently,

researchers have started endeavor along this direction and obtained promising initial results (Ye *et al*, 2017).

Although the AI technologies are attracting substantial attentions in medical research, the real-life implementation is still facing obstacles. The first hurdle comes from the regulations. Current regulations lack of standards to assess the safety and efficacy of AI systems. To overcome the difficulty, the USA FDA made the first attempt to provide guidance for assessing AI systems. The first guidance classifies AI systems to be the “general wellness products”, which are loosely regulated as long as the devises intend for only general wellness and present low risk to users. The second guidance justifies the use of real-world evidence to access the performance of AI systems. Lastly, the guidance clarifies the rules for the adaptive design in clinical trials, which would be widely used in assessing the operating characteristics of AI systems (Graham, 2017).

Seizures

Seizures are defined as transient, synchronous activation of a large number of neurons that results in focal or generalized dysfunction in brain activity and consciousness. Such disturbance in the electrical activity of the brain can sometimes be recorded using a number of recording electrodes on the scalp in form of an electroencephalogram (EEG). Due to transient duration of the event, the abnormality may not be recorded on the EEG and therefore, continuous EEG monitoring with automatic seizure detection could dramatically change the management of these patients. AI algorithm based seizure detection techniques for scalp EEG and intracranial EEG have evolved significantly and even surpassed human ability in certain aspects. Responsive cortical stimulation involves implantation of seizure detection device that not only detects

seizures, but can also suppress the seizure from spreading. Ambulatory/ home EEG and accelerometers as parts of AmI can yield critical information on seizure frequency and semiology in certain patients. Algorithms have been developed that can predict risk of recurrent seizures in the future based on several patient risk factors. AmI can ensure better compliance in taking seizure medications, as forgetting a single dose may result in a breakthrough seizure. Self-driving cars will be able to provide more mobility and independence to the millions of patients across the world living with seizures or other neurological disabilities (Modi, 2016)

Neuromuscular disorders

Similar to the EEG recordings, electrical potential recordings of the muscle and nerves (electromyography) can also be interpreted by AI and then integrated with clinical and imaging data to help with the diagnosis of a number of neuromuscular disorders. Electroencephalography and electromyography data can be interpreted by AI with high accuracy. Treatment responses can be monitored objectively by AmI in many conditions like movement disorders and epilepsy. Large quantity of data produced in the neurocritical care units can be processed by AI for better monitoring, treatment and outcome prediction. AI can reduce the cost of care and may potentially benefit remote parts of the world by playing role of an expert adviser (Modi, 2016).

Neurodegenerative disorders

Neurodegenerative disorders (e.g. Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Lou Gehrig's disease etc.) result in a very gradual decline in individual's cognitive and/ or functional status, and such conditions may be diagnosed earlier with help

of AmI that monitors individual's neurological function over a prolonged period of time. AmI can assist with activities of daily living in the cognitively impaired. A brain computer interface device has been successfully implanted in a patient of Lou Gehrig's disease, enabling her to communicate better. AI has been extensively studied in the field of movement disorders, especially in Parkinson's disease that often leads to disabling tremors and muscle rigidity. It can differentiate different types and sub types of movement disorders and can even interpret the neuroimaging. Quantification of movement abnormalities can be utilized in the medical and surgical management. Electrical stimulation of certain deep structures in the brain (also known as deep brain stimulation) significantly improves the symptoms of Parkinson's disease. Various stimulation parameters require frequent adjustments to obtain optimal clinical response and certain closed loop systems have been developed that can optimize these parameters automatically for individual patient by feedback information received from the body motion sensors (Shukla *et al*, 2012, Shukla *et al*, 2014).

Catastrophic neurological emergencies

Several catastrophic neurological emergencies like neurotrauma, large strokes, status epilepticus and brain infections require more frequent monitoring of neurological and other bodily functions, which is usually done by nurses and physicians. Neurocritical care units are equipped with a number of patient monitoring systems that generate large quantity of data pertaining to ventilation, hemodynamics intracranial pressure, body temperature, fluid intake-output, serial neurological examinations and neurophysiologic parameters (e.g. electromyography, continuous EEG). Many of these parameters may require expert supervision around the clock that

can potentially be provided by a single intelligent computer system to a large number of patients simultaneously. Closed-loop AI systems can potentially perform real time adjustment of ventilator settings, antiepileptic drugs, anesthetics/analgesics, neuromuscular blockade, glucose management, and blood pressure, fluids and electrolytes management etc. with little or no human input. Intelligent algorithms have been developed that can predict mortality in haemorrhagic stroke and outcome after traumatic brain injury. Prediction of intracranial pressure has also been achieved by AI. More complex predictive algorithms in the future may take thousands of variables into account in order to predict complications and outcome with fair degree of certainty, well ahead of time. Wealth of data produced in the neurocritical care units makes them an ideal environment to incorporate AI techniques that can efficiently handle such data (Modi, 2016)

AI systems have been developed which can learn from the electronic medical records and develop their own optimal treatment plan. Such selection of optimum path can be individualized for each patient and can dynamically change over time to adapt the changes in clinical scenario. Nowadays, large scale projects are under progress to develop cloud based intelligent computer systems to integrate and analyze enormous amount of patient data and medical literature. These platforms may thrive on the exponentially increasing health care data and learn from it. The expected final product might be a capable expert computer system that is always up to date with medical knowledge, contain medical records of every individual, may guide physicians and surgeons around the world and may even learn from its own experience to become better over time. Initial goal would be to incorporate these systems effectively in physician's work flow and then eventually to replace the

physician in performing many tasks. Complex medical conditions might be managed with the guidance of these systems at a very little or no cost, even in the remote parts of the world (Modi, 2016).

Ambient intelligence

In computing, ambient intelligence (AmI) refers to electronic environments that are sensitive and responsive to the presence of people. AmI is the artificial intelligence which is totally humancentric. Simplest example is the door that opens when it senses your presence. But ambient intelligence systems are infinitely more complex. It is a smart environment which notices your presence and after noticing you initiates a series of actions which could make your life easier and more organized. A very interesting example of Ambient Intelligence is that a woman is trying to command the TV by her gestures, to be brighter, however the TV is already at the brightest level, so the lights in the room get reduced and the windows get closed, making TV appear brighter. It shows that your environment is aware of your need and has found a way to fulfill that need (Modi, 2016).

Using AmI, individual's neurological function can be monitored around the clock, and presence of any alarming neurological signs can activate emergency medical services, even without patient's knowledge. AmI in conjunction with tele-stroke networks, automated imaging interpretation and prehospital thrombolysis can exclude significant sources of delay in the management of acute stroke. Prognosis of stroke can also be predicted, even prior to treatment using the AI. AmI can detect cardiac arrhythmias especially atrial fibrillation in cryptogenic strokes and can even potentially prevent the first cerebrovascular event by monitoring every individual in the

population. Stroke recovery can be improved as well using AmI in the neurorehabilitation (Modi, 2016).

Hope or hype

Hope or hype depends on the background and/or the purpose of utilization of AI, or in other words, hope or hype depends on the point of view of AI. The following are explanation of such statements:

1. Despite of certain limitations, the advantages of these systems are numerous. With the aid of advanced AI and AmI, acute neurological emergencies may be timely managed, chronic neurological diseases may be recognized early, treatments may be individualized and the quality of life with neurological disability may be improved (Modi, 2006).

2. Very small number of professionals with both clinical and programming proficiency, lack of international biomedical information sharing network platforms and lack of credible international standards for communication and data exchange has been few of the major obstacles resulting in slow development and underutilization of AI. Furthermore, new ethical, legal and privacy issues may arise and dramatic shifts in the role and demand of medical personnel as well as in their reimbursement may occur. Major changes in the education curriculum of medical professionals may have to take place. Thus, the path towards utilizing AI in real world medicine may not always be straightforward. But the rising cost of health care may prove to be an independent driving force to develop these technologies (Patel *et al*, 2009)

3. The use of AI raises ethical issues, including: the potential for AI to make erroneous decisions; the question of who is responsible when AI is used to support decision-making; difficulties in validating the outputs of AI systems; inherent

biases in the data used to train AI systems; ensuring the protection of potentially sensitive data; securing public trust in the development and use of AI technologies; effects on people's sense of dignity and social isolation in care situations; effects on the roles and skill-requirements of healthcare professionals; and the potential (Wachter, 2015)

4. Reliability and safety are key issues where AI is used to control equipment, deliver treatment, or make decisions in health care. AI could make errors and, if an error is difficult to detect or has knock-on effects, this could have serious implications. For example, in a 2015 clinical trial, an AI app was used to predict which patients were likely to develop complications following pneumonia, and therefore should be hospitalized. This app erroneously instructed doctors to send home patients with asthma due to its inability to take contextual information into account (Caruana *et al*, 2015).

5. While AI has the potential to be used for good, it could also be used for malicious purposes. For example, there are fears that AI could be used for covert surveillance or screening. AI technologies that analyze motor behavior, (such as the way someone types on a keyboard), and mobility patterns detected by tracking smart phones, could reveal information about a person's health without their knowledge (Yuste *et al*, 2017). AI could be used to carry out cyber-attacks at a lower financial cost and on a greater scale. This has led to calls for governments, researchers, and engineers to reflect on the dual use nature of AI and prepare for possible malicious uses of AI technologies (Brundage *et al*, 2018).

Conclusion

Utilization of AI and AmI, especially in neurology, with regard to the hope and/or hype, should be carried out wisely, e.g. harmonizing reality and idealism should be kept on mind.

References

- Atlantis T. (2004). Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 363: 768-774. 21.
- Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW. (2011). Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emergen Med* 4: 1-8.
- Brundage M, et al. (2018). The malicious use of artificial intelligence arXiv preprint arXiv: 180207228. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW 2011 Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emergen Med* 4: 1-8.
- Caruana R, et al. (2015). Intelligible models for healthcare, in *Proceedings of the 21th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, h. 1721-30.
- Frank van derVeld. (2009). *Where Artificial Intelligence and Neuroscience Meet: The Search for Grounded Architectures of Cognition; Cognitive Psychology*, Leiden University, Wassenaarweg 52, 2333 AK Leiden, The Netherlands.
- Graham, J. (2017). Artificial INtelligence, Machine Learning, and the FDA. 2016. Obtained from <http://www.forbes.com/sites/theapothecary/2016/08/19/artificial-intelligence-machine-learning-and-the-fda/#4aca26121aa1> (accessed 1 Jun 2017)
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, et al. (2015). Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 372: 1019-1030.

- Hopgood. A.A. (2014). Artificial Intelligence: Hype or Reality? A perspective; Article in Computer
- Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Yi, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. 2017 Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology* Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB, (2001). Delay ipresentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology. *Stroke* 32: 63-69
- Jin H, Zhu S, Wei JW, Wang J, Liu M, *et al.* 2012 Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China. *Stroke* 43: 362-370 Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB 2001 Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology. *Stroke* 32: 63- 69.
- Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, *et al.* (2011). Population- based study of wake-up strokes. *Neurology* 76: 1662-1667. Modi, S. (2017). Artificial Intelligence and Neurology. *J. Biomed Syst Emerg Techno.* Vol.4 Issue 1.
- Modi, S. (2017). Artificial Intelligence and Neurology. *J. Biomed Syst Emerg Techno.* Vol.4 Issue 1.
- Moradiya Y, Crystal H, Valsamis H, Levine SR, (2013). Thrombolytic utilization for ischemic stroke in US hospitals with neurology residency program. *Neurology* 81: 1986-1995.
- Patel, VL, Shortliffe EH, Stefanelli M, Szolovits P, Berthold MR, *et al.* (2009). The coming of age of artificial intelligence in medicine. *Artif Intell Med* 46: 5-17.
- Prabhakaran S, McNulty M, O'Neill K, Ouyang B, (2012). Intravenous thrombolysis for stroke increases over time at primary stroke centers. *Stroke* 43: 875-877.
- Prabhakaran S, McNulty M, O'Neill K, Ouyang B, (2012). Intravenous thrombolysis for stroke increases over time at primary stroke centers. *Stroke* 43: 875-877.

- Shukla P, Basu I, Graupe D, Tuninetti D, Slavin KV, (2012). A neural network-based design of an on-off adaptive control for Deep Brain Stimulation in movement disorders. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE, pp: 4140-4143.
- Shukla P, Basu I, Tuninetti D. (2014). Towards closed-loop deep brain stimulation: Decision tree-based Essential Tremor patient's state classifier and tremor reappearance predictor. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE, h. 2605-2608.
- Study Panel. (2016). One Hundred Year Study on Artificial Intelligence (AI100), Stanford University, August
- Wachter R. (2015). The digital doctor: hope, hype and harm at the dawn of medicine's computer age. An example of risks posed by hard to detect software error in healthcare is the Therac 25 scandal in 19857 when faulty computerised radiation equipment led to accidental overdoses causing six deaths in Canada and the US, see <https://web.stanford.edu/class/cs240/old/sp2014/readings/therac-25.pdf>.
- Ye H, Shen H, Dong Y, et al. (2017). Using Evidence-Based medicine through Advanced Data Analysis to work toward a National Standard for Hospital-based acute ischemic Stroke treatment, Mainland China.
- Yuste R, *et al.* (2017). Four ethical priorities for neurotechnologies and AI Nature 551:159. 73



Neurovascular & Neurointervention

Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region, Indonesia

Ismail Setyopranoto, Halwan Fuad Bayuangga, Andre Stefanus Panggabean, Sarastiti Alifaningdyah, Lutfan Lazuardi, Fatwa Sari Tetra Dewi, Rusdy Ghazali Malueka

Latar Belakang

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan masalah mayor di dunia dengan 63% kematian disebabkan oleh kelompok penyakit ini, dan diproyeksikan akan meningkat sebesar 15% diantara 2010 dan 2020.¹⁻² PTM yang sering dilaporkan adalah penyakit kardiovaskular, diabetes, dan penyakit respirasi kronis.² Di antara PTM tersebut, stroke merupakan penyebab kematian kedua terbanyak setelah penyakit jantung iskemik dan merupakan penyebab paling sering dari disabilitas yang didapat saat dewasa di dunia.³⁻⁴ Beban dari PTM termasuk stroke masih stabil pada negara berpendapatan tinggi pada beberapa dekade terakhir, dimana angka ini masih terus meningkat hingga 50% dari beban penyakit total di negara berpendapatan rendah dan menengah.⁵ Kecenderungan yang meningkat ini dapat disebabkan oleh populasi yang menua dan peningkatan dari faktor-faktor risiko yang dapat dimodifikasi dari penyakit kardiovaskular.⁵⁻⁶

Indonesia memiliki beban yang tinggi dari stroke, dan stroke telah menjadi penyebab kematian paling banyak, dengan angka sebesar 328.500 orang (21,2% dari total kematian) pada tahun 2012 berdasarkan data WHO.⁷ Diantara negara-negara di Asia, Indonesia memiliki rasio mortalitas tertinggi dengan mortalitas yang terstandarisasi usia dan jenis kelamin sebesar 193,3/100.000 orang per tahun pada tahun 2010.⁸ Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Indonesia menunjukkan prevalensi stroke di Indonesia sebesar 12,1 per mil dengan angka tertinggi didapatkan di Sulawesi Utara (17,9%), diikuti Yogyakarta (16,9%).⁹ Dilaporkan juga bahwa prevalensi stroke semakin meningkat dengan pertambahan usia dengan puncak pada usia 75 tahun keatas. Prevalensi stroke sebanding pada kedua jenis kelamin.⁵ Di dunia, stroke lebih sering didapatkan pada laki-laki, tetapi perempuan memiliki morbiditas yang lebih parah.¹⁰

Metode terbaik dalam mengendalikan dampak stroke dan mencapai tujuan global yaitu penurunan rasio stroke sebesar 2% setiap tahun, yaitu dengan prevensi primer melalui deteksi awal dari faktor-faktor risiko stroke.⁵ Faktor risiko stroke dibagi menjadi; (1) yang tidak dapat dimodifikasi (usia, jenis kelamin, etnis, berat badan lahir rendah, penyakit bawaan) dan, (2) yang dapat dimodifikasi (hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, merokok, dislipidemia, obesitas, sindrom metabolik, penggunaan kontrasepsi hormonal oral, dan lainnya).¹¹ Suatu studi menunjukkan bahwa 90,5% dari beban global stroke disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi, yaitu 74,2% berhubungan dengan gaya hidup (merokok, pola diet yang buruk, dan aktivitas fisik rendah).¹² Namun, di Indonesia, studi yang secara spesifik melihat prevalensi stroke dan faktor risikonya masih sedikit.

Pada pencegahan awal stroke dengan mengendalikan faktor risiko, suatu survei tentang karakteristik faktor risiko pasien stroke di komunitas perlu dikelola secara terstruktur, sistematis, dan terintegrasi dalam suatu jaringan regional. Pada studi ini, digunakan data sekunder dari Sistem Surveilans Demografi dan Kesehatan Sleman (*Health and Demographic Surveillance System/ HDSS*) yang dikelola oleh Universitas Gadjah Mada sebagai suatu program surveilans longitudinal berfokus pada Penyakit Tidak Menular (PTM), penyakit menular dan fasilitas kesehatan.¹³ Studi ini bertujuan untuk menentukan karakteristik faktor risiko stroke di Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia.

Metode

HDSS adalah survei longitudinal berbasis komunitas yang dibentuk pada tahun 2014 melalui kolaborasi antara Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada dengan Pemerintah Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia.¹³ Tujuan utama adalah untuk menyediakan data kohort dinamik demografis, sosio-ekonomi, dan transisi kesehatan dari populasi area tersebut.¹³ Oleh karena itu, data ini dapat melengkapi sensus lokal dan nasional untuk membuat keputusan yang berbasis data.

Penghitungan jumlah sampel dihitung menggunakan metode yang telah dijelaskan sebelumnya.¹³ Berdasarkan kalkulasi, sampel minimum adalah sebesar 4942 rumah tangga (RT). Untuk survei pada tahun 2015, subjek yang masuk inklusi adalah subjek yang telah tinggal di Sleman setidaknya 6 bulan sebelum periode verifikasi sampel dan mengeksklusi subjek yang menolak untuk berpartisipasi, sedang sakit berat, dan/ atau tidak dapat berkomunikasi.¹³ Metode yang digunakan adalah

sampling dengan *two-stage cluster sampling* dan kemungkinan proporsional terhadap ukuran. Pertama, sebanyak 216 Blok Sensus (BS) dipilih secara acak dari 3.513 BS, dengan 184 BS berasal dari perkotaan dan 32 BS dari pedesaan. Selanjutnya, menggunakan pengambilan secara acak, sebanyak 25 Rumah Tangga (RT) diambil dari setiap BS dengan total 5.400 RT.¹³ Sebanyak 247 RT gagal diwawancarai sehingga jumlah total yang masuk penelitian adalah 5.147 RT di tahun 2015. Pada data dasar awal, data demografi seperti data sensus, kejadian demografi vital selama setahun terakhir, data sosioekonomi, dan opsi verbal untuk kejadian meninggal dikumpulkan. Pada tahun 2016, siklus kedua melibatkan 4.996 RT yang terdiri dari 20.465 individu (rasio respons sebesar 97,0%).¹³ Sebanyak 151 RT dari tahun 2014 tidak diwawancara pada siklus kedua karena masuk dalam kriteria eksklusi (pindah ke tempat lain, meninggal, menolak untuk diwawancara, dan sebagainya).¹³ Pada tahun 2016, beberapa data ditambahkan dalam survei, seperti frekuensi morbiditas penyakit dan faktor risikonya serta akses komunitas terhadap layanan kesehatan. Kerangka *sampling* yang sama tetap dipertahankan dalam beberapa siklus koleksi data dengan mempertimbangkan kelahiran, kematian, dan kejadian migrasi.¹³ Desain ini merupakan suatu landasan penting dalam studi kohort dan analisis potong-lintang.

Enumerator terlatih mengumpulkan data relevan dari responden menggunakan metode *Computer-Assisted Personal Interview* (CAPI) saat kunjungan rumah. Kuesioner yang terstandar *INDEPTH Network* yang telah digunakan HDSS di tempat lain di Indonesia juga digunakan untuk pengambilan data demografi dan sosioekonomi.^{13,14} Tambahan pertanyaan terstruktur mengenai riwayat stroke dan penyakit kronis lainnya juga ditanyakan sebagai diagnosis yang dilaporkan oleh diri sendiri. Riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan faktor

risiko yang berhubungan dengan pola diet juga ditanyakan. Dalam studi ini, dibatasi analisis prevalensi stroke dan faktor risikonya hanya dari data 2016. Juga dibatasi sampel dengan hanya melibatkan subjek berusia ≥ 20 tahun karena stroke sebagian besar ditemukan pada kelompok usia ini. Sebagian responden tidak dapat melaporkan pola diet mereka (35,9%). Oleh karena itu, sampel akhir dengan data lengkap yang dimasukkan dalam studi adalah sebanyak 4.884 responden.

Untuk mempermudah ekstrapolasi hasil studi, data disesuaikan berdasarkan kelompok usia dan jenis kelamin dari populasi Sleman berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2015.¹⁵ Analisis deskriptif dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik kelompok dengan dan tanpa stroke. Data numerik ditampilkan dalam rata-rata dan dianalisis dengan regresi logistik binomial. Sementara variabel kategorikal ditampilkan dalam proporsi dan dianalisis menggunakan *Chi-Square Test*. Terakhir, variabel akan dianalisis dalam analisis regresi logistik multivariabel untuk mencari ada tidaknya hubungan independen dari masing-masing variabel dengan prevalensi stroke. Studi ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dengan nomor surat KE/FK/0434/EC. Persetujuan komisi etik akan diperbaharui setiap tahun. Manuskrip ini juga telah dibuat sesuai dengan dasar pelaporan studi potong-lintang berdasarkan panduan *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).¹⁶

Hasil

Data tentang insidensi stroke didapatkan dari 13.605 subjek berusia ≥ 20 tahun. Diantara subjek tersebut, 4.884 subjek memiliki data lengkap faktor risiko stroke. Dari 13.605 subjek,

197 (1,4%) diantaranya memiliki stroke. Dari 4.884 subjek dengan data lengkap stroke dan faktor risikonya, 69 subjek memiliki stroke (1,4%). Untuk analisis lebih lanjut, hanya subjek dengan data lengkap mengenai faktor risiko stroke yang dimasukkan. Karakteristik deskriptif dari sampel dapat dilihat pada Tabel 1. Rata-rata usia adalah 49,91 ($\pm 14,16$) tahun, dan didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok dengan stroke dan tanpa stroke ($p < 0,001$). Sebanyak 64% sampel adalah perempuan, dan 44 dari mereka memiliki stroke (1,41%). Jika dibandingkan dengan populasi laki-laki (prevalensi=1,42%), tidak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok.

Tabel 1. Data Deskriptif Sampel Studi yang distratifikasi berdasarkan kasus

Karakteristik	Total (n=4884)	Stroke (n=69)	Tidak stroke (n=4815)	<i>p-value</i>
Usia (tahun), rata-rata (SD)	49,91 ($\pm 14,16$)	63,10 (\pm 11,54)	49,72 ($\pm 14,11$)	<0,001*
Jenis Kelamin:				
- Laki-laki, n (%)	1754 (35,91%)	25 (36,23%#)	1729 (35,9%#)	0,956
- Perempuan, n(%)	3130 (64,09%)	44 (63,77%#)	3086 (64,1%#)	
Riwayat hipertensi, n (%)	897 (18,37%)	51 (73,91%#)	846 (17,57%)	<0,001*
Riwayat diabetes mellitus, n (%)	242 (4,95%)	16 (23,19%#)	226 (4,69%#)	<0,001*
Riwayat penyakit kardiovaskular, n (%)	62 (1,27%)	4 (5,9%#)	58 (1,2%#)	0,001*
Riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal†, n (%):	766 (24,47%)	1 (1,4%#)	765 (15,89%#)	0,001*

- Oral, n (%)	180 (5,75%)	0 (0% [#])	180 (3,7% [#])
- Suntik, n (%)	557 (17,79%)	1 (1,45% [#])	556 (11,55% [#])
- Implan, n (%)	59 (1,88%)	0 (0% [#])	59 (1,2% [#])

Pola diet risiko tinggi:

- Diet tinggi garam, rata-rata asupan setiap hari (SD)	0,95 (± 1,13)	0,86 (± 1,08)	0,95 (± 1,13)	0,290
- Diet tinggi kalori, rata-rata asupan setiap hari (SD)	1,57 (± 1,22)	1,65 (± 1,53)	1,57 (± 1,22)	0,900
- Diet tinggi lemak, rata-rata asupan setiap hari (SD)	1,13 (± 1,01)	1,17 (± 1,00)	1,13 (± 1,00)	0,778
- Makanan olahan, rata-rata asupan setiap hari (SD)	0,07 (± 0,26)	0,03 (± 0,13)	0,06 (± 0,26)	<0,001*
- Ikan asin, rata-rata asupan setiap hari (SD)	0,11 (± 0,26)	0,13 (±0,37)	0,11 (± 0,26)	0,008*
- Mi instan, rata-rata asupan setiap hari (SD)	0,17 (± 0,28)	0,11 (± 0,17)	0,17 (± 0,29)	0,004*

**p*-value <0.05 dianggap signifikan

†Data diambil dan dikalkulasi hanya pada populasi perempuan

[#]Persentase dihitung sebagai proporsi kelompok stroke atau tidak stroke yang memiliki faktor risiko yang dimaksud.

Riwayat hipertensi ditemukan pada 18,36% subjek, dan sebanyak 5,68% memiliki stroke. Pada kelompok stroke, sebanyak 73,91% subjek memiliki riwayat hipertensi. Jika dibandingkan dengan kelompok tidak stroke, didapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat hipertensi dan stroke (*p*<0,001). Diabetes melitus ditemukan pada 4,95% individu, dan 6,61% dari mereka memiliki stroke. Terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes melitus dan stroke (*p*<0,001).

Sebanyak 4 dari 49 subjek (5,79%) pada kelompok stroke memiliki riwayat penyakit jantung dan secara signifikan lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok tanpa stroke ($p=0,001$). Pengguna kontrasepsi hormonal didapatkan sebanyak 24,47% dari populasi perempuan, tetapi hanya ada 1 kasus dari 765 subjek ($p=0,001$).

Pola diet risiko tinggi dianalisis dalam variabel numerik dengan asupan per hari sebagai unit satuannya. Rata-rata asupan dari diet tinggi garam mendekati 1 asupan/ hari ($0,95 \pm 1,13$) dan tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok stroke dan tanpa stroke ($p=0,290$). Perbedaan yang tidak signifikan ini juga ditemukan pada diet tinggi kalori ($p=0,900$) dan diet tinggi lemak ($p=0,778$). Untuk konsumsi makanan olahan, rata-rata asupan adalah sebesar 0,07 asupan per hari, di mana dapat diartikan hanya ada 1 asupan setiap 15 hari. Terdapat perbedaan yang signifikan ($p<0,001$) diantara kelompok stroke ($0,03 \pm 0,13$) dan kelompok tanpa stroke ($0,06 \pm 0,26$). Rata-rata asupan ikan asin adalah 0,11 asupan per hari, dan kelompok stroke secara signifikan memiliki asupan lebih tinggi ($0,13 \pm 0,37$) dibandingkan dengan kelompok tanpa stroke ($0,11 \pm 0,26$; $p=0,008$). Sebaliknya, rata-rata asupan untuk mi instan lebih tinggi pada kelompok tidak stroke ($0,17 \pm 0,29$) dibandingkan dengan kelompok stroke ($0,11 \pm 0,17$; $p=0,004$).

Jumlah kasus berdasarkan usia dan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 2. Prevalensi stroke tertinggi didapatkan pada kelompok usia ≥ 70 tahun (31,88%). Untuk kelompok perempuan, prevalensi tertinggi didapatkan pada kelompok usia 50-59 tahun (15 kasus). Pada populasi laki-laki, prevalensi tertinggi didapatkan pada kelompok usia ≥ 70 tahun (8 kasus). Diantara setiap kelompok usia, tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok laki-laki dan

perempuan terhadap prevalensi stroke ($p>0,05$). Untuk mengekstrapolasi studi ini pada populasi yang sebenarnya, maka disesuaikan rasio prevalensi stroke dari setiap kelompok dan jenis kelamin. Prevalensi tertinggi dari stroke didapatkan pada kelompok usia 50-59 tahun, dengan rasio prevalensi sebesar 174,12. Untuk populasi laki-laki, rasio tertinggi juga didapatkan pada kelompok usia 50-59 tahun (rasio prevalensi=129,46). Untuk populasi perempuan, kelompok usia ≥ 70 tahun (203,43) memiliki rasio yang sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok usia 50-59 tahun (202,25).

Tabel 2. Prevalensi stroke berdasarkan usia dan jenis kelamin

Kelompok Usia (tahun)	Kasus Stroke, n (persentase; 95% CI)			p- value*
	Total (n=69)	Laki-laki (n=25)	Perempuan (n=44)	
20-29	1 (0,30; 0,01-1,68)	0 (0)	1 (0,42; 0,01-2,35)	1,000
30-39	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A
40-49	6 (0,47; 0,17-1,03)	4 (0,94; 0,26-2,39)	2 (0,24; 0,03-0,86)	0,102
50-59	21 (1,80; 1,12-2,74)	6 (1,34; 0,49-2,90)	15 (2,08; 1,17-3,41)	0,355
60-69	19 (2,61; 1,58-4,04)	7 (2,17; 0,88-4,41)	12 (2,95; 1,54-5,11)	0,507
≥ 70	22 (4,47; 2,82-6,69)	8 (3,33; 1,45-6,46)	14 (5,55; 3,07-9,15)	0,233

* p -value $<0,05$ dianggap signifikan. *Chi-square test* digunakan untuk membandingkan antara laki-laki dan perempuan pada setiap kelompok usia.

Tabel 3. Rasio prevalensi stroke berdasarkan usia dan jenis kelamin*

Kelompok Usia (tahun)	Prevalensi stroke setiap 100,000 populasi (95% CI)		
	Total	Laki-laki	Perempuan
20-29	50,02 (1,65-277,32)	0	70,06 (1,64-386,95)
30-39	0	0	0
40-49	63,94 (22,97-139,18)	126,75 (35,09-322,63)	32,13 (4,05-116,33)
50-59	174,12 (108,37-265,13)	129,46 (47,26-279,70)	202,25 (113,59-331,06)
60-69	136,83 (82,95-212,11)	112,10 (45,52-228,13)	157,48 (82,06-272,27)
≥ 70	143,88 (90,74-215,27)	92,60 (40,28-179,46)	203,43 (112,42-335,06)

*Penyesuaian usia dan jenis kelamin didasarkan pada data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2015

Untuk menentukan faktor risiko sebenarnya yang berhubungan dengan kasus stroke, semua variabel independen (jenis kelamin, kelompok usia, riwayat hipertensi, riwayat diabetes melitus, riwayat penyakit jantung, dan pola diet risiko tinggi) dianalisis menggunakan metode statistik regresi logistik binomial multivariabel (Tabel 4). Riwayat kontrasepsi hormonal tidak dimasukkan karena data ini hanya didapatkan pada subjek perempuan. Dari semua variabel yang dimasukkan dalam regresi logistik, hanya usia ($p < 0,001$), riwayat hipertensi ($p < 0,001$), dan diabetes melitus ($p = 0,001$) yang berhubungan secara signifikan dan independen dengan prevalensi stroke. Untuk variabel usia, setiap peningkatan satu dekade berhubungan dengan peningkatan kasus stroke. Individu dengan riwayat hipertensi memiliki risiko 8,37 lebih tinggi untuk memiliki stroke

Tabel 4. Analisis logistik multivariabel faktor risiko stroke

Kategori	Subkategori	OR (95% CI)	p-value
Jenis Kelamin	Perempuan	1,00 (referensi)	0,600
	Laki-laki	0,87 (0,51-1,47)	
Kelompok usia (tahun)	20-29	1,00 (referensi)	<0,001*
	30-39	-	
	40-49	0,91 (0,29-2,83)	
	50-59	1,10 (0,54-2,25)	
	60-69	1,25 (0,71-2,19)	
	≥70	1,41 (0,90-2,19)	
Riwayat hipertensi yang dilaporkan sendiri	Tidak	1,00 (referensi)	<0,001*
	Ya	8,37 (4,76-14,69)	
Riwayat diabetes melitus yang dilaporkan sendiri	Tidak	1,00 (referensi)	0,001*
	Ya	2,87 (1,54-5,35)	
Riwayat penyakit jantung yang dilaporkan sendiri	Tidak	1,00 (referensi)	0,221
	Ya	2,02 (0,65-6,27)	
Pola diet risiko tinggi	Diet tinggi garam	0,90 (0,71-1,15)	0,410
	Diet tinggi kalori	1,11 (0,92-1,34)	0,239
	Diet tinggi lemak	1,11 (0,86-1,43)	0,436
	Makanan olahan	0,34 (0,28-4,09)	0,395
	Ikan asin	1,81 (0,93-3,56)	0,083
	Mi Instan	0,66 (0,15-2,86)	0,583

Catatan: **p-value* < 0,05 dianggap signifikan

dibandingkan populasi normal. Subjek dengan riwayat diabetes melitus memiliki OR sebesar 2,87 untuk memiliki stroke. Dari semua tiga variabel tersebut, riwayat hipertensi merupakan

faktor risiko yang paling tinggi di populasi Sleman. Area di bawah kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk analisis regresi logistik model tersebut adalah 0,87, menunjukkan diskriminasi yang sempurna (grafik tidak ditampilkan).¹⁷

Diskusi

Studi ini menunjukkan prevalensi stroke di populasi Sleman adalah 14 per 1000, lebih tinggi dibandingkan angka prevalensi stroke di Indonesia yaitu 12,1 per 1000.⁹ Namun, angka ini masih lebih rendah dibandingkan prevalensi Daerah Istimewa Yogyakarta sebesar 16,9 per 1000.⁹ Prevalensi yang tinggi ini dapat dijelaskan oleh tingginya angka harapan hidup di Daerah Istimewa Yogyakarta, dengan 73,62 yang merupakan angka tertinggi di Indonesia.¹⁵

Prevalensi stroke dari studi ini juga masih rendah dibandingkan angka global sebesar 27 per 1000 dan prevalensi Amerika Serikat sebesar 26 per 1000 selama 20 tahun pada 2014.¹⁸ Jika dibandingkan dengan negara-negara di Asia, angka ini juga masih lebih rendah dibandingkan Korea (15,9 per 1000) dan Thailand (18,5 per 1000), tetapi lebih tinggi dibandingkan China (2,6-7,19 per 1000) and India (5,45 per 1000).¹⁹⁻²²

Prevalensi stroke di Indonesia cenderung meningkat jika melihat data dari Kementerian Kesehatan, yaitu sebesar 8,3 per 1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 pada tahun 2013.^{10,23} Kecenderungan prevalensi stroke yang meningkat juga didapatkan pada sebagian besar negara Asia oleh karena populasi yang menua dan gaya hidup yang tidak sehat.²⁴ Kemungkinan penyebab lainnya dari peningkatan prevalensi ini adalah penurunan rasio mortalitas stroke di Indonesia. Namun, hal ini mungkin bukan penyebab peningkatan prevalensi pada populasi Indonesia, yaitu terdapat peningkatan mortalitas

terstandar usia per 100.000 orang per tahun dari 99 pada tahun 2002 menjadi 193,3 pada tahun 2010.^{8,25}

Stroke dapat dipengaruhi oleh faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia dan jenis kelamin. Studi ini menunjukkan prevalensi stroke pada perempuan sedikit lebih tinggi dibandingkan laki-laki tetapi tidak berbeda signifikan secara statistik. Temuan ini sesuai dengan data dari *American Heart Association* yang menunjukkan bahwa pada tahun 2011-2014, prevalensi stroke pada perempuan adalah 2,6%, lebih tinggi dibandingkan laki-laki (2,4%).²⁶ Data di Indonesia menunjukkan temuan yang mirip, dengan prevalensi stroke sebesar 12,1% pada perempuan dan 12% pada laki-laki.⁹

Hasil ini ternyata berbanding terbalik dengan beberapa studi yang menyatakan stroke lebih sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.²⁷⁻²⁹ Studi terbaru menunjukkan bahwa profil faktor risiko awal dan heritabilitas dari stroke iskemia lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki.³⁰ Selanjutnya, risiko seumur hidup pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih tinggi dibandingkan laki-laki.³¹ Studi sebelumnya menunjukkan bahwa rasio mortalitas stroke terstandar usia sebanding antara kelompok laki-laki dan perempuan (95 dan 94 mortalitas/100.000 orang per tahun secara berurutan).³²

Usia merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kronis, seperti keganasan, penyakit kardiovaskular, dan neurodegenerasi.³³ Untuk stroke, usia merupakan faktor risiko kontinyu dengan peningkatan 2 kali lipat pada rasio insidensi dan prevalensi untuk setiap 5 tahun setelah usia 65 tahun.¹¹ Pada studi ini, rasio dari setiap grup adalah 1,73 yang berarti peningkatan risiko stroke sebesar hampir 2 kali lipat setiap penambahan usia 10 tahun. Studi lainnya juga menunjukkan bahwa insidensi stroke meningkat dua kali lipat setiap satu

dekade setelah 55 tahun.³⁴ Temuan ini dapat dijelaskan dengan peningkatan risiko terhadap penyakit lain seperti diabetes melitus tipe 2, tekanan darah tinggi, dan aterosklerosis pada populasi lansia.

Tekanan darah yang tidak terkontrol merupakan salah satu faktor risiko paling sering pada stroke, konsisten dengan temuan studi ini yang menunjukkan sebanyak 73,9% subjek dengan stroke memiliki riwayat hipertensi. Risiko prevalensi hipertensi pada studi ini paling tinggi jika dibandingkan dengan penyakit kronis lainnya (diabetes dan penyakit jantung) dengan rasio sebesar 8,37. Pada satu studi kohort dari Swedia, risiko relatif dari hipertensi adalah 2,55 pada populasi hipertensi yang tidak mendapat terapi dan 4,30 pada subjek yang diterapi tetapi memiliki tekanan darah yang tidak terkontrol.³⁵ Studi lainnya juga menunjukkan bahwa tekanan darah tinggi meningkatkan risiko stroke sebesar 4 kali lipat.³⁶ Hipertensi dapat menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik, lipohialinosis dari arteri penetrans, hipertrofi, dan *remodelling* dari sel otot polos, penurunan aliran darah serebral, dan disfungsi barorefleksi arterial.³⁷ Perubahan mekanik ini dapat menyebabkan oklusi atau perubahan degeneratif yang mengakibatkan pembuluh darah rentan ruptur.³⁷ Pemberian terapi untuk hipertensi dapat membantu menghindari komplikasi stroke. Oleh karena itu, penting bagi dokter untuk memonitor dan mengendalikan tekanan darah dalam batas normal. Namun, perlu dicatat bahwa studi sebelumnya telah menunjukkan hipertensi bukan merupakan faktor risiko utama untuk semua tipe stroke iskemia. Hipertensi hanya merupakan faktor risiko utama untuk infark aterosklerotik dan lakunar, yang berhubungan dengan arteri berukuran kecil atau lebar.¹¹ Kedepannya, akan menarik jika dilakukan analisis prevalensi dan faktor risiko untuk berbagai jenis subtipe iskemia pada populasi ini.

Penyakit kronis lainnya seperti diabetes dan penyakit jantung dapat meningkatkan risiko serangan stroke. Pada studi ini, subjek dengan diabetes dan penyakit jantung memiliki risiko sebesar 2,87 dan 2,02 kali lipat untuk memiliki stroke. Diabetes dapat mengakibatkan perubahan patologis di berbagai pembuluh darah dan dapat menyebabkan stroke apabila arteri serebral juga terlibat.³⁸ Data dari studi *Greater Cincinnati/ Northern Kentucky Stroke Study* menunjukkan peningkatan risiko stroke iskemia pada pasien diabetes dan risiko ini paling tinggi pada kelompok usia sebelum 55 tahun pada populasi Afrika-Amerika dan sebelum usia 65 tahun pada kulit putih.³⁹ Hal ini memperkuat teori peningkatan faktor risiko stroke pada populasi muda dengan diabetes. Mirip dengan diabetes, penyakit jantung juga berkontribusi terhadap peningkatan insidensi stroke. Beberapa studi melaporkan bahwa 1/3 pasien stroke memiliki penyakit jantung, fibrilasi atrium dan *atrial flutter* menjadi penyebab paling sering.⁴⁰⁻⁴¹ Fibrilasi atrium dapat menyebabkan stroke oleh karena stasis darah pada atrium kiri yang terfibrilasi kemudian mengakibatkan pembentukan trombus dan embolisasi pembuluh darah otak.¹¹

Penggunaan kontrasepsi hormonal pada perempuan telah menunjukkan adanya hubungan dengan peningkatan risiko stroke iskemia, tetapi risiko absolutnya masih sangat kecil.^{29,42} Sebagai pembandingan, temuan dari studi ini menunjukkan penggunaan hormonal melindungi subjek dari stroke. Satu studi menjelaskan bahwa risiko stroke yang berhubungan dengan kontrasepsi oral dosis rendah tanpa faktor risiko tambahan lainnya (merokok atau riwayat episode tromboembolik) tampak rendah.¹¹ Walaupun begitu, hubungan antara kontrasepsi hormonal dan stroke perlu diteliti lebih lanjut.

Insidensi stroke juga berhubungan dengan pola diet. Diet tinggi garam, lemak, dan gula mempengaruhi risiko terhadap

penyakit lain yang berkontribusi terhadap stroke, seperti tekanan darah tinggi, dislipidemia, dan diabetes.⁴³ Asupan garam yang tinggi meningkatkan risiko stroke, dilaporkan bahwa peningkatan konsumsi kalium berhubungan dengan penurunan risiko stroke.¹¹ Diet Mediterania, atau diet tinggi buah-buahan dan sayur, menurunkan risiko terjadinya stroke.⁴³ Studi ini tidak menunjukkan adanya hubungan independen antara stroke dan pola diet. Kemungkinan adanya *recall bias* dan kesalahan pengukuran saat studi dapat mempengaruhi hasil.

Berdasarkan studi ini, faktor risiko yang paling penting dari stroke pada populasi ini adalah hipertensi dan diabetes melitus, terutama pada pasien berusia lanjut. Strategi prevensi stroke di Sleman harus melibatkan deteksi awal dan terapi dari kondisi faktor risiko tersebut. Penting untuk mengendalikan faktor risiko dalam menurunkan beban penyakit stroke, dan ini dapat dicapai dengan dua strategi, yaitu prevensi primer dan prevensi sekunder. Prevensi primer yang paling efektif secara biaya adalah berhenti merokok. Prevensi lainnya adalah aktivitas fisik minimal 150 menit/ minggu, pola diet tinggi serat, buah-buahan dan sayur serta rendah gula dan garam, mengendalikan berat badan, farmakoterapi untuk mengendalikan hipertensi dan gula darah.⁴⁴ Prevensi sekunder adalah penggunaan terapi pada individu yang telah memiliki stroke, seperti penggunaan anti agregasi platelet, antihipertensi, statins, dan intervensi gaya hidup.

Studi ini memiliki beberapa kelemahan, yaitu; (1) studi ini hanya mencakup satu Kabupaten dari Provinsi Yogyakarta, sehingga belum dapat menggambarkan area lain dengan karakteristik yang mungkin berbeda, (2) banyak responden yang tidak melaporkan pola dietnya sehingga ada potensi risiko bias, (3) riwayat hipertensi, diabetes dan penyakit jantung diperoleh berdasarkan laporan responden sendiri tanpa adanya validasi

dengan rekam medis rumah sakit, (4) studi ini tidak mencakup subtype dari stroke iskemia, (5) data yang berhubungan dengan terapi hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung tidak diperoleh. Data ini sangat penting sebagai bagian dari pencegahan primer stroke, dan (6) beberapa faktor risiko lain seperti merokok dan aktivitas fisik belum dimasukkan dalam studi ini. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk kekurangan-kekurangan tersebut. Penelitian berbasis rumah sakit untuk stroke dan faktor risiko yang berhubungan juga harus dilakukan sebagai pembandingan dari studi berbasis komunitas ini.

KESIMPULAN

Survei berbasis komunitas di Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia menunjukkan prevalensi stroke yang tinggi berhubungan dengan peningkatan usia, hipertensi dan diabetes melitus. Temuan ini menunjukkan perlunya tindakan pencegahan, terutama prioritas terhadap faktor risiko yang telah disebutkan.

Ketersediaan Data dan Pernyataan terkait Pembiayaan

Data yang digunakan pada studi ini tersedia dengan permintaan ijin dari Sistem Surveilans Demografi dan Kesehatan Sleman (HDSS), Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Penelitian ini mendapatkan bantuan finansial dari Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Indonesia dengan nomor UPPM/78/M/05/04/04.14, UPPM/25/M/05/04/03.15 dan UPPM/125/M/05/ 04/04.16.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable disease 2010. WHO Press 2011.
2. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet* 2010;376:1861-1868. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61853-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61853-3/fulltext). Accessed 12 April 2018.
3. World Health Organization. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization 2012. Available at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/. Accessed 14 April 2018.
4. Mendis S. Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective. *Int J Stroke* 2013;8:3-4.
5. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007;6:182-187.
6. Sardarina M, Akbarpour S, Lotfaliany M, et al. Risk factors for incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality in a Middle Eastern population over a decade follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS ONE* 2016;11: e0167623.
7. World Health Organization. Indonesia: WHO Statistical Profile. World Health Organization 2015. Available at <http://www.who.int/gho/countries/idn.pdf?ua=1>. Accessed 12 April 2018.
8. Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, et al. Stroke epidemiology in South, East and South-East Asia: a review. *J Stroke* 2017;19:286-294.
9. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2013.
10. Appelros P, Stegmayr B, Tere'nt A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40: 1082-1090.

11. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* 2015;3:418-429.
12. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15: 913-924.
13. Dewi FST, Choiriyah I, Indriyani C, et al. Designing and collecting data for a longitudinal study: the Sleman Health and Demographic Surveillance System (HDSS). *Scand J Public Health* 2018; 46: 704 - 710.
14. INDEPTH-Network. INDEPTH resource kit for demographic surveillance systems (beta version 0.9), <http://www.indepth-network.org/ResourceKit/INDEPTHDSSResourceKit/INDEPTHDSSResourceKit.htm> 2008.
15. Badan Pusat Statistik. Welfare Indicators 2013. Badan Pusat Statistik Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia 2013.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344-9.
17. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression (3rd ed.). Hoboken, NJ: Wiley 2013.
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics. 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360. Available at <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/cir.0000000000000350>. Accessed 20 April 2018.
19. Das SK, Banerjee TK, Biswas A, et al. A prospective community-based study of stroke in Kolkata, India. *Stroke* 2007;38:906-910.
20. Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurol* 2007;6:456-464

21. Hanchaiphiboolkul S, Pongvarin N, Nidhinandana S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *J Med Assoc Thai* 2011;94:427-436.
22. Hong KS, Bang OY, Kang DW, et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke* 2013;15:2-20.
23. RISKESDAS. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008.
24. Mehndiratta MM, Khan M, Mehndiratta P, et al. Stroke in Asia: geographical variance and temporal trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1308-1312.
25. Kusuma Y, Venketasubramanian N, Kiemas LS, Misbach J. Burden of stroke in Indonesia. *Int J of Stroke* 2009;4:379-380.
26. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603. Available at <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000485>. Accessed at 20 April 2018.
27. Ahmed A, Yousuf M, Iqbal J, et al. Frequency of known risk factors for stroke in poor patients of a teaching hospital in District Swat. *J Saidu Med Coll* 2007;1:52-56.
28. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and case fatality in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
29. Kamal A, Aslam S, Khattak S. Frequency of risk factors in stroke patients admitted in DHQ Hospital D.I.Khan. *Gomal J Med Sci* 2010;8:200-203.
30. Touzé E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008;39:16-23.
31. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare

- professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-1588.
32. Hoy DG, Rao C, Hoa NP, Suhardi S, Lwin AMM. Stroke Mortality Variations in South-East Asia: Empirical Evidence from the Field. *Int J Stroke* 2013;8(SA100):21-27.
 33. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factors for disease. *Curr Biol* 2012;22:R741-R752. Available at [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(12\)00815-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982212008159%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(12)00815-9?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982212008159%3Fshowall%3Dtrue). Accessed 20 April 2018.
 34. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220. Available at https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0b013e31823ac046?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed. Accessed 21 April 2018.
 35. Li C, Engström G, Hedblad B, et al. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:725-730.
 36. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, et al. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:573-580.
 37. Yu JG, Zhou RR, Cai GJ. From hypertension to stroke: mechanisms and potential prevention strategies. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:577-584.
 38. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016;351:380-386.
 39. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013;44:1500-1504.

40. Khoo CW, Lip GYH. Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:371-374.
41. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 150-161.
42. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18:108.
43. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;120:472-495.
44. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis* 2017;6: 2048004016687211.

Diagnosis, Management, and Prevention of Transient Ischemic Stroke

Salim Harris

Introduction

In the past, transient ischemic attack (TIA) is defined as temporary and focal neurological symptoms or signs with vascular cause that last less than 24 hours. However, in this era with prominent use of brain imaging in both hospitals and emergency settings, a new definition TIA is established as a transient episode of neurological dysfunction caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia without the presence of acute infarction.^{1,2} This correction came about when researchers found that 30-50% of patients with symptoms lasting less than 24 hours showed signs of infarction upon imaging.³ Meanwhile, infarction is defined as cell death in brain, spinal cord, or retina due to ischemia determined by neuroimaging, neuropathological, or clinical evidence of permanent injury.¹ Ideally, the presence of infarction in TIA is excluded by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI MRI) as it is far more sensitive and specific for acute injury, and may

detect it much sooner compared to computerized tomography (CT) scan.⁴

The world-wide incidence of TIA is not well studied. In developed countries, incidence of TIA is about 0.42/1000 population.⁵ Every year, about 150.000 new cases of TIA occur in United Kingdom, and up to 500.000 new cases occur in United States of America (USA).⁶ Similar to stroke, the incidence of TIA increases with age. Also, about 15% of stroke patients in the USA have experienced TIA in prior.⁴ Get with The Guideline-Stroke study shows that among 1 million cerebrovascular events across USA, the proportion of TIA reached 22.8%. The mortality rate of TIA in this study is 0.3% and with the median length of stay of 2 days.⁶ The prevalence of risk factors in this population is shown in figure 1.

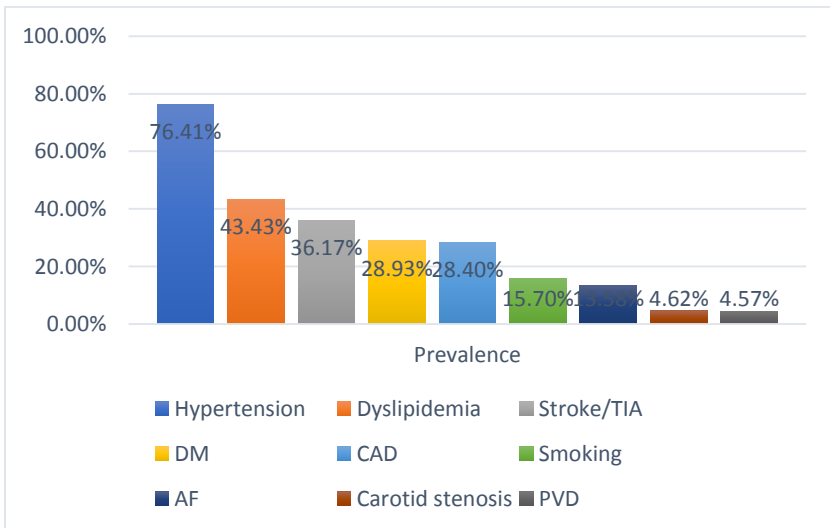


Figure 1. Risk factors prevalence among TIA patients.⁶

It is widely known that TIA leads to higher risk of stroke recurrences. In the past, the incidence of stroke recurrences reached 3-10% at 2 days and 9-17% at 90 days after the onset of attack. These numbers, however, has been declining, probably due to improvement in early diagnosis and management.⁴ A meta-analysis in 2016 which included 15 studies concluded that the pooled stroke risk were 1.36% at 2 days, 2.06% at 7 days, 2.78% at 30 days, and 3.42% at 90 days, all of which showed no significant heterogeneity (figure 2).⁷

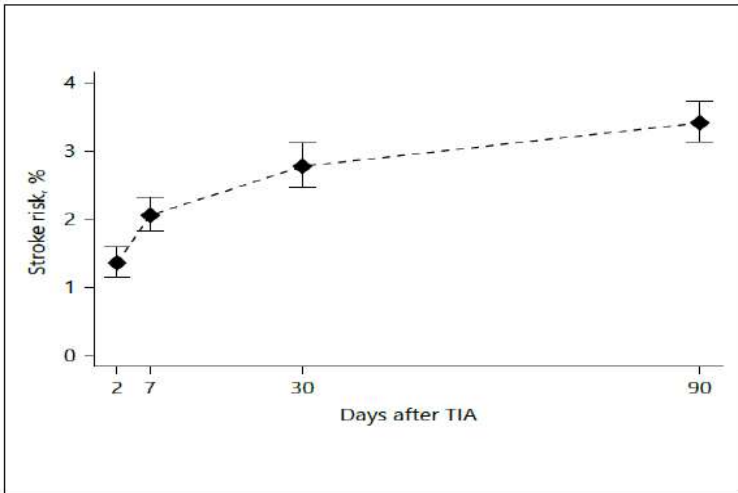


Figure 2. Evolution of early risk of stroke at 2, 7, 30, and 90 days following TIA.⁷

While this data shows a promising improvement, the risk of stroke recurrence persists. Moreover, the successful methods of management are still not well socialized even though proper management may have significant impact on clinical outcome, quality of life, and economic burden.⁸ This paper aims to increase the awareness of the necessity of TIA knowledge, especially in terms of diagnosis, management, and prevention.

Table 5. Differential diagnosis of acute neurologic deficits.⁴

Diagnosis	Common Characteristic
Emergent	
Stroke	Evidence of infarct or bleeding on imaging Hemorrhagic → headache, altered consciousness
Hypoglycemia	History of DM, hypoglycemic medications, weakness, diaphoresis, altered consciousness, low serum glucose
Hypertensive encephalopathy	History of uncontrolled hypertension, discontinued medications Headache, delirium, cortical blindness, seizure, cerebral edema, significant hypertension
CNS infection	Immunocompromised patient, IVDU, persistent symptoms Fever, headache, meningismus, confusion, imaging findings
Cerebral venous thrombosis	Procoagulant risk factors: pregnancy, cancer, chronic infection Headache, nausea/vomiting, seizure, altered consciousness
Subdural hematoma	Often history of head trauma, elderly, antiplatelet medications, subacute onset, persistent/worsening symptoms
Urgent	
CNS mass lesion	History of neoplasia, worsening symptoms, sometimes with seizure, positive symptoms, unilateral headache with nausea/vomiting, imaging findings
CNS vasculitis	Usually young, persistent/worsening negative symptoms, sometimes with headache, multifocal, MRI findings
CNS inflammatory disease	History of multiple sclerosis, previous episodes (diplopia, limb weakness, paresthesia, urinary retention, optic neuritis), usually young, multiple MRI findings
Seizure	History of seizure as witnessed, positive symptoms, often loss of awareness and amnesia during episode

Might experience incontinence, tongue bite, muscle pain

Less urgent

Migraine	History of similar episodes, sensory symptoms (most commonly visual) followed by headache with nausea/vomiting
Transient global amnesia	Paroxysmal, transient loss of memory, remote and immediate memory spared, no neurologic deficits
Psychogenic	Usually young, emotional stress present, recurrent, frequent sensory symptoms (nonvascular distribution), dyspnea/anxiety
Syncope	Transient loss of consciousness, rapid recovery to full alertness, presyncope (light headedness, pallor, palpitation, sweating), cardiovascular risk factor
Acute vestibular syndrome	Variable onset of vertigo, nausea/vomiting, gait impairment, nystagmus, no neurologic deficit, head impulse +, test of skew -
Peripheral nerve lesion	Subacute, weakness and numbness often preceded by pain/ paresthesia, previous episodes, radicular nerve distribution
Drug toxicity	History of medication, nonvascular distribution

Diagnosis of TIA

Usually, patients with TIA come with the complaints of sudden focal neurologic deficits that lasts less than 1 hour. Patient's history is an important determinant in diagnosing TIA, as neurologic symptoms during presentation is expected to be resolved. Cases where neurologic symptoms persist should be treated as ongoing stroke. During history taking, it is important to gain the detail of episode, including both negative and positive symptoms, onset and duration of episode, the presence of risk factors, and the current usage of medications. Negative symptoms happens more frequently in TIA, including weakness,

decreased speech, diminished vision, and anesthesia. Positive symptoms that are rare but may occur include involuntary motions, flashes of light, scintillating scotoma, and dysesthesia. Symptoms in TIA are almost always attributable to a specific blood vessel resulting in focal deficits, and generalized symptoms such as loss of consciousness is rare in TIA, while generalized weakness, and confusion are generally due to other condition than TIA.^{2,4}

TIA has a high rate of misdiagnosis, reaching up to 60%. Several factors contribute to it, including repeated attacks which mimics relapsing neurologic disorders and the presence of positive nonspecific symptoms such as involuntary movements, headache, and dizziness. While positive symptoms in unusual in TIA, high grade internal carotid stenosis is known to be related with involuntary movement, and vertebral stenosis is related with isolated vertigo episode. TIA mimics and differential diagnosis are listed in table 1.²

Thorough physical examination including neurologic examination is required before TIA diagnosis is suspected. While patients may report resolution of symptoms from onset, neurologic abnormalities may persist.⁸ Therefore, examination should be both systematic and comprehensive, including assessment of strength, sensation, coordination, balance, vision, and cognition. Then, examiner is expected to check for the presence of TIA risk factors, including irregular heart beat and carotid bruit.⁴

Ancillary testing in TIA is generally required to exclude other diseases and the presence of infarction, as well as detect treatable causes of TIA.^{2,4} Blood sugar and electrolyte levels are indicated for all patients with acute focal neurologic deficits, while additional prothrombin time and international normalized ratio (INR) measurement is indicated in those patients who are

consuming warfarin or have liver dysfunction, as well as anti-factor Xa activity (AXA) in patients with the history of taking apixaban and its derivatives.^{4,9}

Tests for cardiac function and abnormalities should also be done to detect for possibilities of cardioembolism especially where large artery stenosis is absent. Cardiac abnormalities that may become risk factors for cardioembolic type TIA and stroke include atrial fibrillation, systolic heart failure, acute and chronic myocardial infarction, patent foramen ovale, aortic arch atheroma, prosthetic heart valves, and infective endocarditis. In some cases, embolic stroke is suspected but the origin is unable to be determined, these cases are termed embolic stroke of undetermined source. The relationship and overlap between cryptogenic stroke, cardioembolic stroke, and embolic stroke of undetermined sources can be seen in figure 3.¹⁰

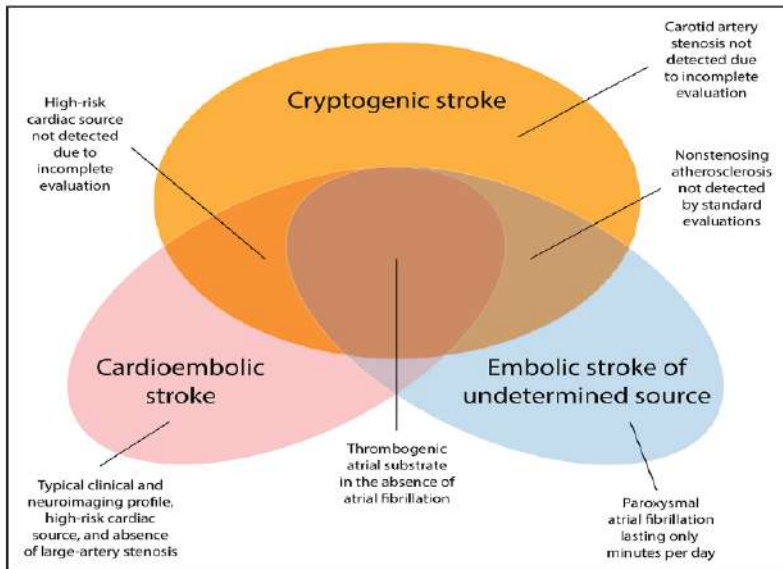


Figure 3. Overlap among cryptogenic stroke, cardioembolic stroke, and embolic stroke of undetermined source.

Up to a quarter of TIA is attributable to atrial fibrillation.² Electrocardiogram is always recommended (COR I, LOE B) and important findings include arrhythmia (atrial fibrillation), ventricular hypertrophy, or cardiac ischemia, and may be followed up with in-house telemetry.^{4,8} Further examination with echocardiography is recommended (COR IIa, LOE A) to find the evidence of cardiac conditions such as hypertrophy, hypokinesia, mitral stenosis, valvular diseases, presence of thrombus, and right to left shunts (bubble contrast).^{4,8} If no causal diagnosis is found even after thorough examination, long term ambulatory cardiac monitoring (holter) should be considered.²

Imaging studies is of utmost importance in TIA diagnosis. Brain imaging is recommended to be taking within 24 hours from onset or as soon as possible in TIA cases (COR I, LOE B) to prove the absence of infarction as well as structural TIA mimics such as subdural hematoma and cerebral mass.^{2,4,8} MRI including DWI sequence is the ideal modality, but CT scan should be performed if MRI is unavailable. Another imaging recommended is non-invasive imaging of cervical vessel (COR I, LOE A) to rule out the presence of large artery atherosclerosis.^{4,8} Vascular imaging like carotid Doppler ultrasonography is important to detect any cause of embolism and direct causative acute treatment, as it is proven that urgent revascularization in patients with over 50% carotid stenosis may reduce stroke recurrences.² The choices for carotid imaging can be seen in table 2.⁴

Table 6. Choices for carotid imaging and their characteristics

Technique	Detecting stenosis >70%	Limitations	Cost
Doppler USG	Sens 83-86% Spec 87-99%	Limited ability to show proximal and distal of bifurcation Operator-dependent	Low
CTA	Sens 83% Spec 93%	Radiation exposure Contrast administration	Medium
MRA	Sens 93% Sec 88%	Limited availability, contraindication: indwelling hardware, time-consuming	High
MRA with contrast	Sens 86-97% Spec 62-91%		High

Other examinations that should be done include transcranial Doppler (TCD) *ultrasonography* or TCD bubble contrast to look for intracranial stenosis and to exclude any right to left shunt especially in patent foramen ovale (PFO). Abnormal TCD findings following TIA is a strong predictor of cerebrovascular ischemic events (TCD: HR 4.73, 95% CI 1.86-12.04, P = 0.01).¹¹

Prognosis and Risk Stratification

As mentioned, the occurrence of TIA indicates an increased risk of stroke recurrences. There are many instruments that have been developed in hope of stratifying the risk of stroke recurrences following a TIA episode, and recently the most frequently used one is the ABCD2 score (table 3) with its modifications, the ABCD2-I score and the ABCD3-I score. ABCD2 score categorize the risk of stroke recurrence at 2, 7, and 90 days following TIA into low, moderate and high risk.

The aim of this scoring is to properly guide the management. Despite the widespread use of this scoring, researchers have proven that ABCD2 might be unreliable in determining stroke recurrences.⁴ While ABCD2 score correlates with stroke recurrences, it has a low predictive value.¹² High score on ABCD2 was proven sensitive (86.7%) at predicting stroke recurrences within 7 days but was not specific (35.4%).¹³ Also some high risk etiologies such as atrial fibrillation and carotid stenosis is not included in the scoring, hence it might not reflect all types of TIA.^{4,13} Lastly, the scoring leans towards anterior circulation strokes, and symptoms related with posterior circulation strokes such as dizziness is not included.^{4,8} However, the scoring provide a framework to help with management, and so it is still currently used in many guidelines.

The modification of ABCD2 score, the ABCD2-I score, was proposed to improve TIA risk stratification by adding neurovascular imaging studies into the scoring. The score puts into account the presence of cerebral infarction as detected through CT scan or DWI MRI and stenosis as detected through vascular imaging. It was shown that this scoring is better in predicting risk for stroke recurrences both at 7 days and 90 days after TIA onset.⁴ While the risk of stroke in TIA patients of large artery atherosclerosis type without infarction is only about 2%, the risk increase to up to 30% in the presence of cerebral infarction.⁸ There are also many other scoring systems developed, but the one true scoring with satisfying predictive value is still underway.⁴

Table 7. The ABCD2 score

Predictor	Points
Age >60 years old	1
BP >140/90	1
Unilateral weakness	2
Speech difficulty without weakness	1
Duration	
<10 min	0
10-59 min	1
≥60 min	2
Diabetes	1

Table 8. Interpretation for ABCD2 score results

Score	2 days risk for stroke	Recurrence within 90 days
0-3	Low	1.0%
4-5	Moderate	4.1%
6-7	High	8.1%

Management and Secondary Prevention of TIA

Ultimately the aim of TIA management is to prevent TIA and stroke recurrences. Proper treatment includes treating identified underlying etiology and optimizing cerebral blood flow. Currently the main treatments recommended include antiplatelet therapy, statin therapy, endovascular or surgical treatment of arterial stenosis, and aggressive risk factor modification.^{4,8}

Antiplatelet therapy is recommended in all cases of TIA not attributable to cardioembolism (COR I, LOE A).⁴ Administration of aspirin within 48 hours of ischemic stroke is known to reduce the risk of stroke recurrences. Dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel should be

considered in cases of high risk TIA and TIA with severe arterial stenosis.⁴ The Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE) Trial proved that short term DAPT using aspirin and clopidogrel for 21 days followed by 90 days of clopidogrel monotherapy is better than aspirin monotherapy in reducing stroke recurrences within 90 days of onset (hazard ratio 0.68; 95% confidence interval 0.57-0.81; $P < 0.001$).^{8,14} Meanwhile, ticagrelor is not recommended to be administered over aspirin as proven by Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor Patient Outcomes (SOCRATES) trial. Ticagrelor is only to be used if there is contraindication for aspirin, as there were no significant difference in their safety.¹⁴

Most guidelines suggest that antiplatelet therapy should be started immediately after onset of TIA, preferable within 24 hours. The recommended duration of DAPT administration is still under investigation. However, while CHANCE trial did not show increase risk of intracranial hemorrhage with 21 days DAPT administration, the Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial showed it with 90 days DAPT administration. Hence it is reasonable to administer DAPT for 10-21 days, and then switch to monotherapy.¹⁵ Current recommendation for antiplatelet usage can be seen in table 5.

Table 9. Current recommendations on antiplatelet therapy for patients with Minor stroke or TIA¹⁵

Guideline	Antiplatelet	Recommendation
AHA/ASA 2018	Aspirin + Clopidogrel	DAPT for 21 days, start within 24 hours for a period of up to 90 days from symptom onset (COR IIa, LOE B)
Canadian Stroke Best Practice Guideline 2018	Aspirin + Clopidogrel	Very high risk TIA patients (ABCD2 score ≥ 4) \rightarrow DAPT for 21-30 days followed by antiplatelet monotherapy (LOE A)
Australian Clinical Guidelines for Stroke Management 2017	Aspirin + Clopidogrel	For high risk TIA patients DAPT may be used in the first three weeks (should not be used long term in those without acute coronary disease/recent coronary stent)
Royal College of Physicians guideline 2016	Clopidogrel	Patients with TIA should receive clopidogrel 300 mg loading dose followed by 75 mg daily
Chinese Guidelines 2014	Aspirin Clopidogrel Aspirin + Clopidogrel	High risk TIA (ABCD2 ≥ 4) \rightarrow DAPT for 21 days within 24 h of onset (COR I, LOE A). After 21 days, aspirin/clopidogrel can be continued for long term use (COR I, LOE A)
BMJ Rapid Recommendations	Aspirin + Clopidogrel	High risk TIA \rightarrow starting DAPT within 24 hours for 10-21 days (strong recommendation)

Statin therapy is useful to lower blood cholesterol as a risk factor for stroke recurrences, as well as providing neuroprotective and anti-inflammatory effects that may improve blood flow and endothelial function. Some studies shown that continuation of statin shows better outcome compared to acute

statin withdrawal.⁸ The administration of statin is recommended in TIA patients with low-density lipoprotein (LDL) level of 100 mg/dL or more (COR I, LOE B), with the target of less than 70 mg/dL.^{4,16}

In patients that are proven to have carotid stenosis, surgical management with carotid endarterectomy or carotid artery stenting is superior to medical therapy especially in stenosis greater than 70%. Therefore guideline by AHA/ASA still recommends urgent surgical management within 2 weeks from onset (COR I LOE A for severe stenosis and COR I LOE B for moderate stenosis).^{4,8} Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) trial in 2011 showed that in younger patients, stenting is preferable since it results in lower relative risk of stroke, while in older patients the relative risk is higher. The risk of stroke for endarterectomy is similar in all ages and hence endarterectomy is preferable in older age.¹⁷

While anticoagulant is not recommended to prevent further ischemic event in the presence of carotid stenosis, it is the drug of choice in the presence of atrial fibrillation. The stroke risk in the presence of atrial fibrillation is commonly assessed using the CHA₂DS₂-VASc score (table 6), where a score of 2 or more indicates the administration of oral anticoagulant. From the score, it is clear that all TIA patients with atrial fibrillation should start on anticoagulant therapy since the presence of TIA history is given the score of 2.¹⁸

Table 10. Assessment of stroke risk in AF with CHA₂DS₂-VASc score

CHA₂DS₂-VASc	Score
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥75 y	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Prior myocardial infarction, PAD, aortic plaque	1
Aged 65-74 y	1
Sex (female)	1

Anticoagulant should be started within 14 days of TIA event in nonvalvular atrial fibrillation cases. If the patient has contraindication to anticoagulant, clopidogrel with acetylsalicylic acid is recommended. Choices of oral anticoagulant are listed in table 7. In certain cases, such as atrial fibrillation with coronary artery disease, new TIA in patients with rheumatic valve disease on anticoagulant therapy, and patients with mechanical valve, antiplatelet may be added to the anticoagulant therapy. Currently, only vitamin K antagonist is the indicated treatment for valvular atrial fibrillation or other situations with high risk of thrombus development.⁴

Table 11. Choices of oral anticoagulant for nonvalvular atrial fibrillation

Drug	MoA	Dose	Major CI	Embolic Risk	Bleeding Treatment
Warfarin	Interferes synthesis of vit K-dependent factors	Depends on INR	Hypersensitivity, active bleeding, recent CNS surgery, thrombocytopenia, pregnancy	RR reduction 68%	<ul style="list-style-type: none"> • PCC/FFP • IV vit K
Dabigatran	Direct thrombin inhibitor	75-150 mg q12h	Hypersensitivity, active bleeding, prosthetic valve	RR 0.65 vs warfarin	<ul style="list-style-type: none"> • Idarucizumab • Tranexamic acid
Rivaroxaban	Factor Xa inhibitor	20 mg q24h	Hypersensitivity, active bleeding	HR 0.79 vs warfarin	<ul style="list-style-type: none"> • Tranexamic acid • 4-factor PCC
Apixaban	Factor Xa inhibitor	2.5-5 mg q12h	Hypersensitivity, active bleeding	HR 0.89 vs warfarin	<ul style="list-style-type: none"> • Activated charcoal (if recent)
Edoxaban	Factor Xa inhibitor	30-60 mg q24h	Hypersensitivity, active bleeding	HR 0.79 vs warfarin	

Risk Factor Control and Prevention of TIA

The risk factor for TIA and ischemic stroke is similar. Risk factor control is important for both primary prevention of stroke and TIA as well as secondary prevention, as the risk factor of stroke recurrence is interchangeable with the risk factor for TIA and first time stroke, which are risk factor for cerebral ischemia. The non-modifiable risk factors include age, sex, race,

and family history, while the modifiable risk factors include smoking, alcohol consumption, obesity, physical inactivity, dyslipidemia, coronary artery disease, myocardial infarction, valvular diseases, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hypertension, and peripheral arterial disease. There are also potentially modifiable risk factors, including history of migraine, obstructive sleep apnea, and sleep pattern.¹⁹ The American Family Physician Guideline stated that after TIA diagnosis, patients should be screened for hypertension, smoking, physical inactivity, diabetes mellitus, and dyslipidemia (table 8).¹⁶

Table 12. Recommendation for risk factor detection following TIA diagnosis

Clinical recommendation	Evidence rating
Hypertension	A
Smoking	C
Physical inactivity	C
Diabetes Mellitus	B
Dyslipidemia	A

Controlling high blood pressure level following TIA will reduce stroke and TIA recurrence by 30-40%, with greater decrease correlates with greater reduction. Aside from optimal anti-hypertensive medication, life style changes should also be applied as it also helps with weight control, including cessation of tobacco smoke, limiting salt intake, increasing fruit and vegetable intake, routinely doing physical activities, losing excess weight, and limiting alcohol consumption. Special diet such as dietary approach to stop hypertension (DASH) might also be implied. Smoking is known to induce the progression of atherosclerosis forming, increase blood pressure, and therefore

increase in stroke risk. Hence, all patients and especially those who experienced TIA should be advised to stop smoking. People who does regular physical activity is proven to have lower risk of stroke and TIA with OR of 0.69, and high intensity physical activity will reduce the risk of stroke or TIA recurrence by 64%.¹⁶

Diabetes mellitus increase the risk of cerebrovascular ischemic events by 2.27 times, and blood sugar control is important for stroke prevention, especially in patients who have experienced TIA. It is recommended to treat diabetes with a HbA1C target of below 7%. Dyslipidemia is also another important risk factor for cerebrovascular ischemic events with OR of 1.89. Hence, long term statin treatment is recommended because lowering LDL is related with greater stroke risk reduction.¹⁶

References

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236.
2. Edlow JA. Managing Patients With Transient Ischemic Attack. *Ann Emerg Med*. 2018 Mar;71(3):409–15.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: *The American Academy of Neurology affirms the value of this*

- statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009 Jun;40(6):2276–93.*
4. Duca A, Jagoda A. Transient Ischemic Attacks. *Emerg Med Clin North Am.* 2016 Nov;34(4):811–35.
 5. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. In: *Global burden of disease 2000.* World Health Organization;
 6. Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Zhao X, Olson DW, et al. Characteristics, Performance Measures, and In-Hospital Outcomes of the First One Million Stroke and Transient Ischemic Attack Admissions in Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 May;3(3):291–302.
 7. Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambray S, Molina-Seguín J, Benabdelhak I, Purroy F. A Current Estimation of the Early Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Intervention Studies. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1–2):90–8.
 8. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman MV, Siket MS, Silver B, Yaghi S. Minor Stroke and Transient Ischemic Attack: Research and Practice. *Front Neurol.* 2016 Jun 10;7.
 9. Ikeda K, Tachibana H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* 2016 Feb;32(1):42–50.
 10. Kamel A. Abd-Elsalam. Bioinformatic Tools and Guideline for PCR Primer Design. *Afr J Biotechnol.* 2003 May;2(5):91–5.
 11. Holzer K, Sadikovic S, Esposito L, Bockelbrink A, Sander D, Hemmer B, et al. Transcranial Doppler ultrasonography predicts cardiovascular events after TIA. *BMC Med Imaging.* 2009 Dec;9(1):13.
 12. Appelros P, Håls Berglund M, Ström JO. Long-Term Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1–2):25–30.

13. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Sandercock PAG, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention: Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology*. 2015 Jul 28;85(4):373–80.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3).
15. Wang Y, Johnston SC, Bath PM, Grotta JC, Pan Y, Amarenco P, et al. Acute dual antiplatelet therapy for minor ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *BMJ*. 2019 Feb 28;1895.
16. Simmons BB, Gadegbeku AB, Cirignano B. Transient ischemic attack: Part II. Risk factor modification and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Sep 15;86(6):527–32.
17. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC, et al. Age and Outcomes After Carotid Stenting and Endarterectomy: The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3484–90.
18. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):860–5.
19. Khare S. Risk factors of transient ischemic attack: An overview. *J -Life Health*. 2016;7(1):2.

OVERVIEW OF STROKE PATIENTS WITH CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES

Mohammad Saiful Islam

PENDAHULUAN

Di antara penyakit pembuluh darah kecil di otak yang sangat dikenal adalah stroke lakunar. Penyebab utama stroke lakunar adalah oklusi pada pembuluh darah arteri penetrans (atau perforans). Dalam klasifikasi stroke berdasarkan etiologinya, penyakit ini merupakan salah satu subtype stroke iskemik yang sering dijumpai. Beberapa studi epidemiologik melaporkan bahwa frekuensi stroke lakunar adalah sekitar 20-30% dari seluruh stroke iskemik. Pada orang Asia dan Hispanik, kasus stroke lakunar lebih sering dijumpai. Bahkan sebuah laporan dari Jepang menyatakan bahwa stroke lakunar lebih sering dijumpai, hingga frekuensinya 54,1% dari seluruh stroke iskemik.

Pada awal serangan, stroke lakunar sering dianggap “stroke ringan” sehingga kurang mendapat perhatian. Ternyata dalam beberapa tahun kemudian, infark kecil ini dapat berkembang secara progresif dan mengakibatkan kecacatan, gangguan fungsi kognitif dan demensia.

PEMBULUH DARAH KECIL DI OTAK

Pembuluh darah arteri penetrans (atau perforans) yang berukuran kecil di otak merupakan cabang langsung pembuluh darah arteri yang berukuran besar dari sistim karotis (sirkulasi anterior) dan vertebrobasilaris (sirkulasi posterior). Secara anatomik, terdapat dua kelompok pembuluh darah arterial yang berukuran kecil di otak.

Kelompok pertama adalah arteri penetrans atau perforans medularis yang berasal dari cabang-cabang pial atau superfisial di ruang subaraknoid pada permukaan otak. Arteri perforans ini menembus sampai ke dinding ventrikel otak. Sentrum semiovale, misalnya, mendapat pasokan darah dari arteri perforans medularis yang berasal dari cabang-cabang pial arteri serebri media yang menuju ventrikel lateralis, tanpa anastomosis.

Kelompok kedua adalah kelompok arteri penetrans atau perforans yang menembus ke jaringan otak bagian dalam. Kelompok ini merupakan percabangan langsung dari sirkulus Willis, arteri serebri anterior, arteri serebri media, arteri serebri posterior, dan arteri basilaris. Dengan demikian, pembuluh darah perforans tersebut merupakan pembuluh darah arteri berdiameter kecil (kurang dari 500 μm) yang keluar langsung dari pembuluh darah yang berdiameter lebih besar (4 hingga 8 mm). Selain itu, pembuluh darah perforans ini merupakan *end-artery* yang tidak bercabang (tanpa kolateral). Termasuk kelompok arteri perforans ini adalah arteria lentikulostrinata, talamoperforans, dan cabang-cabang paramedian arteri basilaris.

Arteria lentikulostrinata berasal dari sirkulus Willis bagian depan, arteri serebri media dan arteri serebri anterior. Pembuluh darah ini memasok darah ke putamen, globus palidus, nukleus kaudatus, dan kapsula interna. Ada dua kelompok pembuluh darah ini, yaitu kelompok medial mempunyai

diameter 100-200 μm , sedang kelompok lateral mempunyai diameter 200-400 μm .

Arteria talamoperforans berasal dari sirkulus Willis bagian belakang dan arteri serebri posterior. Pembuluh darah ini memasok darah ke mesensefalon. Diameter pembuluh darah ini bervariasi antara 100 – 400 μm .

Cabang-cabang paramedian arteri basilaris, terutama memasok darah ke pons. Diameter pembuluh darah ini bervariasi antara 40-500 μm .

MEKANISME PATOLOGIK

Stenosis atau oklusi pembuluh darah arteri penetrans atau perforans sering terjadi pada separuh awal bagian pangkal arteri tersebut. Karena ketiadaan sirkulasi kolateral, oklusi akan mengakibatkan nekrosis kistik sebagai akibat iskemia pada parenkim otak bagian dalam, di ujung teritori arteri kecil tersebut. Infark berukuran kecil itu disebut infark lakunar. Infark lakunar paling sering dijumpai didaerah ganglia basalis (terutama putamen), talamus, kapsula interna, dan pons. Jarang dijumpai infark lakunar di substansia grisea (kortikal) serebral, korpus kalosum, radialis optika, sentrum semiovale, medula oblongata, serebelum, dan medula spinalis.

Mikroateroma merupakan penyebab utama stenosis atau oklusi pembuluh darah arteri penetrans. Mikroateroma tersebut lebih sering dijumpai pada pasien hipertensi kronik dibandingkan non-hipertensif. Pada kasus non-hipertensif, ateroma lebih sering dijumpai pada pembuluh darah besar ekstrakranial sistem karotis maupun basilaris, dan lebih jarang ditemukan pada cabang-cabangnya. Sedangkan pada pasien hipertensi kronik, ateroma sering dijumpai pada pembuluh darah besar dan meluas sampai ke percabangan arteri yang berukuran kecil.

Mekanisme patologik lain yang mengakibatkan stenosis arteri penentrans adalah lipohialinosis. Pada keadaan ini, terjadi penumpukan bahan fibrohialin pada adventisia dinding pembuluh darah yang berdiameter lebih kecil (kurang dari 200 μm). Awalnya, lipohialinosis dianggap sebagai penyebab infark lakunar pada kasus hipertensi kronik, yang seringkali asimtomatik. Lipohialinosis juga dianggap sebagai kelainan patologik tingkat menengah, antara nekrosis fibrinoid dan mikroateroma.

Secara histopatologik, nekrosis fibrinoid mempunyai beberapa kemiripan dengan lipohialinosis, misalnya adanya gambaran hialinosis dan fibrinoid arteritis. Akan tetapi nekrosis fibrinoid lebih sering dijumpai pada arteriol dan kapiler. Selain itu, nekrosis fibrinoid lebih sering dijumpai pada kasus hipertensi akut dan malignan, misalnya pada ensefalopati hipertensif dan eklamsi. Sedangkan lipohialinosis lebih sering terjadi pada kasus hipertensi kronik yang non-malignan atau *long-standing hypertension*.

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya infark lakunar. Hipertensi (dan faktor risiko lainnya) mengakibatkan disfungsi endotel, sehingga terbentuk trombus. Pemakaian antiplatelet telah terbukti dalam berbagai studi untuk prevensi stroke lakunar. Disfungsi endotel dan vaskulopati juga mengakibatkan kerusakan sawar darah-otak yang berperan penting dalam patogenesis stroke lakunar dan gangguan kognitif yang ditimbulkannya.

Proses patologik lain (non-arteriosklerotik), meskipun sangat jarang, dapat pula mengakibatkan kelainan pada pembuluh darah kecil di otak. Beberapa diantaranya adalah kelainan hereditier (misalnya angiopati amiloid serebral), genetik (*cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* atau CADASIL, *cerebral*

autosomal-recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy atau CARASIL, *mitochondrial myopathyencephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes* atau MELAS, penyakit Fabry), inflamatorik dan imunologik (arteritis Heubner, granulomatosis Wegener, sindrom Sjögren, *systemic lupus erythematosus* atau SLE, vaskulitis rematoid), dan angiopati pasca radiasi.

STROKE LAKUNAR

Batasan dan Pengertian

Stroke lakunar adalah salah satu sub-tipe stroke iskemik dengan sindrom klinik akut yang menggambarkan adanya infark kecil dibagian dalam dari otak dan batang otak, disebabkan oleh gangguan primer pada peredaran darah arteri kecil (arteri perforans) tunggal di otak. Dengan demikian, lesi lakunar non-vaskular tidak termasuk dalam kategori stroke lakunar. Begitu juga, infark kecil dibagian dalam otak akibat gangguan pada arteri perforans yang menjadi bagian dari lesi di pembuluh darah besar dan emboli di otak, tidak termasuk dalam kategori stroke lakunar.

Gangguan pada arteri perforans yang jarang dijumpai adalah perdarahan sangat kecil di otak bagian dalam (*cerebral microbleeding*). Perdarahan yang sangat kecil di bagian lobar, terutama pada usia lanjut, seringkali disebabkan oleh angiopati amiloid.

Sebagian besar studi otopsi melaporkan bahwa ukuran infark lakunar bervariasi antara 0,2 hingga 15 mm³, tergantung diameter arteri perforans yang mengalami oklusi. Secara umum, dinyatakan bahwa pembuluh darah yang berdiameter 100-400 µm, biasanya memasok darah hingga seluas 15 mm kesekitarnya. Infark yang berdiameter lebih dari 15-20 mm disebut infark superlakunar atau lakuna datia (*giant lacune*).

Faktor Risiko

Sebagai salah satu sub-tipe stroke iskemik, stroke lakunar mempunyai faktor risiko yang sama dengan faktor risiko stroke pada umumnya. Misalnya prevalensi faktor risiko hipertensi, diabetes melitus, merokok, obesitas, dan inaktivitas fisik, pada stroke lakunar tidak berbeda dengan non-lakunar.

Beberapa studi menyatakan bahwa hipertensi dan diabetes merupakan faktor risiko utama stroke lakunar. *Harvard Cooperative Stroke Registry* menunjukkan frekwensi hipertensi dan diabetes pada stroke lakunar, masing-masing 75% dan 25%. Risiko terjadinya stroke lakunar pada pasien diabetes dua kali lebih tinggi dibandingkan non-diabetes. Studi lain menyatakan bahwa diabetes melitus berhubungan dengan peningkatan prevalensi stroke lakunar dibandingkan sub-tipe stroke iskemik lainnya.

Sindrom Lakunar

Berdasarkan hasil studi MRI pada populasi umum, dinyatakan bahwa sebagian besar stroke lakunar tidak menimbulkan gejala atau asimtomatik, terutama bila disebabkan oklusi tunggal pada salah satu arteri perforans. Stroke lakunar yang sangat kecil dan tidak menimbulkan disfungsi otak, dimasukkan dalam kelompok stroke senyap (*silent stroke*). Akan tetapi hal tersebut bisa juga karena gejalanya tidak dikenali oleh pasien dan keluarganya, atau dianggap sebagai TIA (*transient ischemic attack*) dan gejala stroke yang tidak dikenali sebagai gejala stroke pada umumnya (*stroke chameleon*) oleh para klinisi. Penafsiran hasil pencitraan otak yang variatif diantara para klinisi dan ahli radiologi, juga merupakan salah satu penyebabnya.

Stroke lakunar simtomatik, biasanya menimbulkan gejala klinik neurologik fokal yang mudah dikenali, terutama

bila merusak jaras motorik dan/atau sensorik. Infark lakunar yang menimbulkan gejala stroke akut ini dikenal sebagai sindrom lakunar. Sindrom lakunar dapat dikelompokkan menjadi sindrom lakunar klasik (tipikal) dan atipikal.

Sindrom Lakunar Klasik

Sindrom lakunar klasik menunjukkan gejala dan tanda defisit neurologik fokal akut yang khas, sehingga mudah dikenali. Beberapa diantaranya adalah stroke motorik murni, stroke sensorik murni, stroke sensori-motorik, hemiparesis ataksik, dan sindrom disartria-kikuk tangan (*dysarthria-clumsy hand*). Stroke motorik murni, stroke sensorik murni, dan stroke sensori-motorik, lebih mudah dikenali karena gejala neurologik fokal yang terjadi pada wajah, lengan, dan tungkai satu sisi.

Stroke Motorik Murni (SMM)

SMM merupakan sindrom lakunar klasik yang paling sering dijumpai. SMM paling mudah dikenali karena gejala neurologik fokal yang timbul mendadak berupa paresis wajah, lengan, dan tungkai pada satu sisi tubuh, tanpa disertai gangguan sensorik, penglihatan, bahasa, dan perilaku.

Serangan otak sepiintas (SOS) atau TIA (*transient ischemic attack*) dapat mendahului gejala SMM. Gejala hemiparesis murni yang berlangsung sepiintas ini disebut klaudikasio kapsular atau sindrom peringatan kapsular (*capsular warning syndrome*), karena letak lesinya sering dijumpai di kapsula interna. Sesuai dengan penataan somatotopik (homunkulus) motorik di krus posterior kapsula interna, semakin posterior letak lesi lakunar, semakin berat kelemahan tungkai yang terjadi dibandingkan lengan. Dan semakin anterior letak lesi lakunar, semakin nyata kelemahan wajah dibandingkan ekstremitas.

Meskipun lebih jarang, infark lakunar bisa dijumpai di komponen neuraksis piramidal selain kapsula interna, yaitu di korona radiata, mesensefalon, pons, dan medula oblongata. SMM karena infark lakunar di batang otak menimbulkan gejala hemiparesis tanpa gejala lain, seperti vertigo, ataksia serebelar, dan nistagmus. Semakin ke kaudal letak lesi lakunar, semakin jarang dijumpai paresis fasial.

Stroke Sensorik Murni (SSM)

SSM paling sering disebabkan karena infark lakunar di talamus, terutama yang mengakibatkan kerusakan nuklei ventro-posterior talamus. Selain itu, SSM juga dapat diakibatkan lesi lakunar di lintasan sensorik pada batang otak dan talamo-kortikal.

Pada SSM, gangguan sensorik murni terjadi di wajah, lengan, dan tungkai, pada salah satu sisi. Beberapa variasi gejala sensorik bisa terjadi pada infark kecil di talamus, sesuai homunkulus sensorik di talamus. Bisa dijumpai gejala dan tanda hemisensorik yang hanya mengenai sebagian saja dari wajah, lengan, atau tungkai, dan disebut sindrom hemisensorik tak utuh (*incomplete hemisensory syndrome*). Beberapa diantaranya berupa gangguan sensorik satu sisi pada mulut (*intra/perioral*) dan jari tangan (*cheiro-oral syndrome*); gangguan sensorik pada jari tangan, oral, dan kaki (*cheiro-oral-pedal syndrome*); atau gangguan sensorik pada tangan atau kaki saja.

Stroke Sensori-Motorik (SSm)

SSm merupakan sindrom lakunar klasik yang sering dijumpai, setelah SMM. SSm sangat menarik untuk dikaji, karena infark lakunar berukuran kecil di bagian dalam otak dan disebabkan oklusi satu arteri perforans ini dapat mengakibatkan gangguan sekaligus di kapsula interna dan jaras kortikotalamik

di dekatnya. Selain di talamo-kapsular, gangguan sensorik dan motorik pada SSm ini dapat juga disebabkan oleh infark lakunar di korona radiata, pons, atau medula oblongata.

Hemiparesis Ataksik (HA)

HA menggambarkan terganggunya fungsi serebelum dan jaras piramidalis, terutama pada lintasan lengkung serebelo-talamo-kortiko-ponto-serebelaris. Sehingga pada HA dijumpai gejala piramidal dan serebelar, berupa paresis kaki dan ataksia homolateral. Contoh gambaran klasik HA berupa paresis kaki disertai tanda Babinski, serta ataksia tungkai yang nyata pada sisi yang sama, tanpa kelemahan wajah dan lengan. Adanya ataksia sulit dikenali pada pasien yang mengalami kelemahan tungkai yang berat. Sehingga HA baru bisa dikenali setelah kelemahan kaki membaik. Letak lesi lakunar terutama di pons, tapi dapat pula di kapsula interna, atau korona radiata.

Sindrom Disartria-Kikuk Tangan (SDKT)

SDKT atau *dysarthria-clumsy hand syndrome*, menunjukkan gejala neurologik fokal yang timbul mendadak berupa disartria, disertai *clumsy* atau gangguan koordinasi (serebelar) pada tangan. Pada sindroma ini bisa juga dijumpai paresis tangan, disfagia, kelemahan lengan atau kaki dengan tanda Babinski positif. Karena adanya gambaran gangguan serebelar dan piramidal, SDKT dianggap varian dari HA. Letak lesi lakunar terutama di kapsula interna krus anterior, tapi dapat pula di genu kapsula interna, basis pons, atau korona radiata.

Sindrom Lakunar Atipikal

Sindrom lakunar atipikal menunjukkan gambaran klinik yang tidak khas, sehingga sering tidak dikenali sebagai sindrom lakunar. Infark lakunar multipel, seringkali tidak menunjukkan

gambaran lateralisasi yang jelas. Infark lakunar kapsular bilateral dapat menimbulkan mutisme. Infark lakunar juga dapat mengakibatkan gangguan gerak pada satu sisi tubuh berupa hemikhorea, hemibalismus, distonia, pseudokhoreo-atetosis, asteriksis, dan tremor. Sindrom batang otak berupa oftalmoplegia internuklir, sindrom Benedict, dan sindrom Horner, juga dapat diakibatkan infark lakunar di batang otak. Infark lakunar lentikular dan talamus dapat menimbulkan afasia, apraksia, dan gangguan neurobehavior lainnya.

Diagnosis

The Oxford Community Stroke Project Classification (OCSP) pada tahun 1991 menggolongkan stroke iskemik berdasarkan gejala dan tanda neurologik yang ditemukan sesuai lokasi lesi, menjadi empat sub-tipe, yaitu (1) infark sirkulasi anterior total (ISAT), (2) infark sirkulasi anterior parsial (ISAP), (3) infark lakunar (ILAK), dan (4) infark sirkulasi posterior ((ISPO). Dalam klasifikasi tersebut, ILAK adalah infark kecil yang hanya terdapat di bagian dalam hemisfer otak dan disebabkan oklusi arteri penetrans. ILAK terdiri dari empat sub-sub-tipe, yaitu (1) stroke motorik murni (SMM), (2) stroke sensorik murni (SSM), (3) hemiparesis ataksik (HA), dan (4) stroke sensori-motorik (SSm). Selanjutnya, dalam klasifikasi OCSP disebutkan beberapa kriteria diagnosis sebagai berikut:

1. SMM adalah kelemahan wajah, lengan, dan tungkai, kontralateral, tanpa gangguan fungsi neurologik lainnya
2. SSM adalah gangguan sensorik pada wajah, lengan, dan tungkai, kontralateral, tanpa gangguan neurologik lainnya
3. HA adalah adanya gangguan serebelar dan motorik, bisa disertai disartria, tanpa gangguan visual dan fungsi kognitif

4. SSm adalah gangguan sensorik dan kelemahan motorik pada wajah, lengan, dan tungkai, kontralateral, tanpa gangguan visual dan fungsi kognitif

Sindrom lakunar, terutama yang klasik, mudah dikenali berdasarkan gambaran kliniknya. Namun, diagnosis infark lakunar yang hanya berdasarkan sindrom klinik saja, bisa mengakibatkan kekeliruan diagnosis. Suatu studi menyebutkan bahwa sebagian dari kasus dengan diagnosis infark lakunar berdasarkan sindrom lakunar, ternyata disebabkan oleh infark non-lakunar. Begitu juga, sebagian kasus yang menggambarkan adanya sindrom lakunar akut disertai fibrilasi atrial, ternyata bukan stroke lakunar.

Para peneliti dalam studi TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), pada tahun 1993, mengembangkan klasifikasi stroke iskemik dengan menambahkan temuan pencitraan otak (CT scan dan MRI), serta studi diagnosis lainnya. Sehingga berbagai temuan berdasarkan studi terbaru yang memanfaatkan perkembangan pencitraan otak (misalnya ultrasonografi Doppler transkraniial, *CT angiography*, *MR angiography*, DWI dan berbagai jenis pemeriksaan MRI lainnya) dapat membantu menegakkan diagnosis.

Dalam klasifikasi TOAST, stroke iskemik terdiri dari lima subtipe, yaitu (1) aterosklerosis arteri besar, (2) embolisme kardiak, (3) oklusi arteri kecil, (4) penyebab lain (terutama vaskulopati non-aterosklerotik atau kelainan hiperkoagulabilitas), dan (5) stroke iskemik yang penyebabnya tidak diketahui. Kriteria oklusi arteri kecil meliputi:

1. Adanya gejala dan tanda klinik sindrom lakunar
2. Adanya infark subkortikal atau batang otak pada pencitraan otak (CT atau MRI)
3. Diameter infark kurang dari 1,5 – 2,0 sentimeter

4. Tidak ditemukan lesi atherosklerotik pembuluh darah besar ipsilateral
5. Tidak ditemukan adanya risiko tinggi lesi kardiak

Pemeriksaan CT scan pada sindrom lakunar seringkali tidak menunjukkan adanya gambaran lesi lakunar. Sebuah studi melaporkan, hasil CT scan positif hanya pada separuh kasus sub-tipe lakunar yang sering dijumpai, yakni SMM. Dalam hal ini, pemeriksaan MRI lebih unggul dibandingkan CT scan, terutama dalam membedakan dengan pelebaran celah perivaskular dan lesi non vaskular di substansi putih, serta lesi lakunar di fosa posterior. Meskipun demikian, tidak semua sindrom lakunar menunjukkan gambaran MRI positif, sehingga harus dilakukan pemeriksaan MRI ulang beberapa hari kemudian.

Pemeriksaan DWI pada fase akut seringkali menunjukkan gambaran hiperintensitas lesi lakunar, terutama pada sindrom lakunar klasik atau tipikal. Pemeriksaan angiografi serebral, CTA, atau MRA, seringkali normal. Hal ini karena stroke lakunar disebabkan oleh oklusi pada arteri perforans tunggal yang berukuran kecil (kurang dari 500 μm). Arteria lenticulostriata dapat dicitrakan dengan MRA 7.0-Tesla. MRI 7T juga telah digunakan untuk menilai kecepatan aliran darah dan pulsalitas arteri perforans.

Terapi

Terapi trombolitik dengan rtPA intravena selama jendela terapi hingga 3 sampai 4,5 jam sejak awitan, telah terbukti bermanfaat dan aman untuk stroke iskemik akut, termasuk stroke lakunar akut. Hasil luaran klinik yang baik, dijumpai pada 63% kelompok rtPA, dibandingkan 40% pada kelompok plasebo. Beberapa studi juga menunjukkan kesamaan manfaat dan risiko pemberian rtPA pada pasien stroke lakunar dan non-

lakunar. Hingga kini, belum ada pedoman terapi stroke yang memasukkan stroke lakunar akut dalam kriteria eksklusi dalam penggunaan rtPA.

Prevensi Sekunder

Sebagaimana pencegahan stroke pada umumnya, pengelolaan faktor risiko yang dapat diubah (*modifiable risk factors*) merupakan upaya utama pencegahan sekunder stroke lakunar. Pengobatan hipertensi dan diabetes melitus sangat penting, karena keduanya merupakan faktor risiko utama stroke lakunar.

Stroke lakunar merupakan penyebab utama demensia vaskular. Selain itu, stroke lakunar juga merupakan faktor risiko terjadinya stroke dan kejadian vaskular lainnya. Tingginya kadar biomarker inflamatorik pada pasien stroke lakunar, misalnya hs-CRP, IL-6 dan TNF α R1, merupakan faktor risiko kekambuhan stroke dan kejadian vaskular lainnya.

Penggunaan antiplatelet telah terbukti bermanfaat dalam upaya pencegahan sekunder stroke lakunar, serta mencegah terjadinya gangguan vaskular lainnya. Beberapa studi telah membuktikan khasiat dan keamanan antiplatelet dalam mencegah kekambuhan stroke lakunar. Pemakaian antiplatelet kombinasi dapat memperbaiki luaran fungsional pada pasien stroke lakunar akut yang mengalami progresivitas. Namun terapi antiplatelet kombinasi dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan, sehingga pemakaiannya dalam jangka panjang sebaiknya dihindari.

Prognosis

Secara umum, prognosis dini stroke lakunar akut lebih baik dibandingkan subtipe stroke lainnya. Risiko kematian pada stroke lakunar akut biasanya bukan disebabkan oleh lesi lakunar

tersebut secara langsung, tetapi lebih sering terkait dengan penyulit yang timbul pada fase akut.

Telah dilaporkan bahwa dalam beberapa hari pertama setelah serangan, 20-30% pasien mengalami defisit neurologik yang semakin berat. Pada stroke lakunar asimtomatik, progresivitas seringkali tidak terpantau, sehingga prognosis jangka panjangnya menjadi lebih buruk. Prognosis jangka panjang stroke lakunar, terutama berkaitan dengan gangguan kognitif dan demensia, serta kematian akibat kejadian vaskular lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adams HP, Jr. Clinical Scales to Assess Patients with Stroke. In Grotta JC (Eds). *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management 6th ed.* Elsevier Inc, Philadelphia, 2016;308-25.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions For Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
3. Arboix A, et al. Clinical Predictors of Lacunar Syndrome not due to Lacunar Infarction. *BMC Neurology*, 2010;10:31-6
4. Asdaghi N. Clinical Correlates of Infarct Shape and Volume in Lacunar Strokes. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Stroke*, 2014;2952-8.
5. Ay H. Classification of Ischemic Stroke. In Grotta JC (Eds). *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management 6th ed.* Elsevier Inc, Philadelphia, 2016;295-307.
6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and Natural History of Clinically Identifiable Subtypes of Cerebral Infarction. *Lancet*, 1991;337:1521-6.
7. Benavente OR et al SPS3 investigator. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N Engl J Med*, 2012; 367:817-25.
8. Berberich A, et al. Dual Antiplatelet Therapy Improves

- Functional Outcome in Patients With Progressive Lacunar Strokes. *Stroke*, 2019;50:1007-9.
9. Boehme AK, et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke. Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study. *Stroke*, 2016;47:659-667
 10. Geurts LJ, et al. Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study. *Stroke*, 2019;50:62-8.
 11. Greving JP, et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *Stroke*, 2019;50:1812-18.
 12. Hommel M. Small Artery Occlusive Disease. In Welch KMA et al (Eds). *Primer on Cerebrovascular Diseases*. Academic Press, San Diego, 1997;303-7.
 13. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 2016;47:554-60.
 14. Kwok CS, et al. Efficacy of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Lacunar Stroke Pooled Analysis of Randomized Trials. *Stroke*, 2015; 46:1014-23.
 15. Marti-Vilalta JL, Arboix A, Mohr JP. Microangiopathies (Lacunes). In Mohr JP et al (Eds). *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 5th ed*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011;485-515.
 16. Norrving B. Lacunar Syndromes, Lacunar Infarcts, and Cerebral Small-vessel Disease. In Grotta JC (Eds). *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management 6th ed*. Elsevier Inc, Philadelphia, 2016;449-65.
 17. Palacio S, et al. Lacunar Strokes in Patients With Diabetes Mellitus: Risk Factors, Infarct Location, and Prognosis. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study. *Stroke*, 2014;45:2689-2694.
 18. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide Variation in Definition, Detection, and Description of Lacunar Lesions on Imaging. *Stroke*, 2011;42:359-66.
 19. Power WJ, et al. Guidelines for the Early Management of

- Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018;49:e46-e110.
20. Toyoda K, et al. Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol for Secondary Prevention in Patients with High-Risk Ischemic Stroke in Japan: A Multicentre, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Lancet Neurol*, 2019;18:539-48.
 21. Turin TC, et al. Ischemic Stroke Subtypes in a Japanese Population. Takashima Stroke Registry, 1988–2004. *Stroke*, 2010;41:1871-1876.
 22. Van Dijk EJ, et al. Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relating to Risk Factors and Cognitive Consequences. Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 2008;38:2712-9.
 23. Wardlaw JM. What is a lacune? *Stroke*, 2008;39:2921-2.
 24. Warlow C, et al. *Stroke: Practical Management 3rd ed.* Blackwell Publishing, Massachusetts USA, 2007;160-4.
 25. Yamamoto Y. Small Artery Occlusive Diseases. In Caplan LR et al (Eds). *Primer on Cerebrovascular Diseases, 2nd ed.* Elsevier Inc, London, 2017;377-83.

Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease

Al Rasyid

PENDAHULUAN

Sekitar 15% dari aterosklerosis arteri besar di kepala dan leher menjadi penyebab semua stroke iskemik. Diagnosa awal dan perawatan yang sesuai lesi aterosklerotik tersebut merupakan hal penting untuk semua dokter yang mendiagnosis dan mengobati pasien dengan stroke. Lesi aterosklerotik arteri besar secara luas diklasifikasikan menjadi empat berdasarkan anatomi dan gejala klinis, yaitu: stenosis karotid ekstrakranial asimtomatik dan simtomatik, penyakit aterosklerotik intrakranial, dan penyakit aterosklerotik arteri vertebral ekstrakranial.¹

Stenosis intrakranial akibat aterosklerosis merupakan penyakit dengan prevalensi signifikan di seluruh dunia dan berpengaruh terhadap beban ekonomi yang cukup tinggi berhubungan dengan kecacatan terkait stroke. Faktor risiko yang diketahui termasuk usia, ras, jenis kelamin, dan komorbiditas medis berkontribusi terhadap kejadiannya. Sementara stroke iskemik dan serangan iskemik transien dapat terjadi dengan berbagai mekanisme pada

pasien dengan stenosis intrakranial, adanya kemungkinan mempengaruhi kegagalan hemodinamik, trombosis in-situ, dan emboli distal menyebabkan iskemia otak. Pengetahuan tentang prevalensi penyakit, faktor risiko, dan patofisiologi sangat penting untuk perawatan medis dan intervensi yang lebih baik untuk kondisi serius ini.² Optimalisasi faktor risiko vaskular berkelanjutan melalui modifikasi perilaku berkelanjutan dan terapi medis intensif sangat penting untuk mencegah stroke dalam tatalaksana terhadap aterosklerosis arteri besar. Bahkan, khusus untuk tatalaksana aterosklerosis intrakranial dan vertebrobasilar serta aterosklerosis karotid asimtomatik, modifikasi faktor risiko adalah pilihan pengobatan utama. Pada pasien dengan aterosklerosis karotis ekstrakranial simptomatik, pilihan pengobatan termasuk prosedur revaskularisasi seperti *carotid endarterectomy* (CEA) dan stenting arteri karotid, dan sekali lagi, terapi medis yang optimal adalah merupakan pengobatan yang sangat diperlukan. Pemilihan pasien yang tepat dan pemilihan prosedur revaskularisasi seperti itu juga harus dipertimbangkan.

PEMBAHASAN

Aterosklerosis merupakan penyebab paling banyak, dengan kejadian mencapai 4% pada populasi usia diatas 40 tahun, dan 15- 20% pada usia lebih dari 70. Kondisi aterosklerosis tersebut termasuk kasus penyakit arteri koroner dapat disebabkan oleh faktor resiko utama seperti merokok, DM, dislipidemia & hipertensi.³ Stroke menjadi penyebab kematian utama setelah penyakit jantung.⁴ Di Amerika Serikat (AS), stroke menempati urutan ketiga setelah penyakit jantung dan kanker dalam mortalitas.⁵ Stroke menjadi penyebab utama kecacatan jangka panjang pada orang dewasa. Setiap tahun di AS terdapat sekitar 780.000 individu dengan stroke baru atau

stroke berulang. Ini berarti terdapat serangan setiap 40 detik. Seiring bertambahnya populasi, insiden ini terus meningkat. Faktanya, diproyeksikan bahwa kejadian stroke akan mencapai 1 juta setiap tahun pada tahun 2050. Jika negara berkembang mengadopsi diet "Barat", kemungkinan terjadi peningkatan lebih lanjut dalam diet insiden dan prevalensi penyakit kardiovaskular dan serangan stroke.^{6,7}

Stenosis Karotid Ekstrakranial Asimtomatik Dan Simtomatik

Semua pasien dengan stenosis karotid yang memiliki aterosklerosis memerlukan pelaksanaan terapi medis intensif sesegera mungkin. Terdapat beberapa metode untuk mengidentifikasi pasien stenosis karotid yang memiliki risiko lebih besar di masa depan, mungkin metodologi validasi yang terbaik adalah deteksi TCD embolus. Dalam satu penelitian yang mengevaluasi 319 pasien dengan stenosis karotid asimtomatik, ditemukan bahwa 10% pasien dengan dua atau lebih mikroemboli dalam 1 jam pemantauan memiliki 15,6% risiko stroke dalam 1 tahun, sedangkan pasien tanpa mikroemboli hanya memiliki 1% risiko stroke dalam 1 tahun.^{1,8}

Sebagai pedoman umum, skrining populasi untuk stenosis arteri karotis asimtomatik tidak direkomendasikan oleh Satuan Tugas Layanan Pencegahan AS, yang menemukan “tidak ada bukti langsung bahwa skrining orang dewasa dengan ultrasonografi dupleks untuk stenosis asimtomatik mengurangi stroke.” Secara umum, sejak sekitar 2005, risiko stroke ipsilateral dengan terapi medis intensif jauh lebih rendah daripada risiko CEA atau stenting arteri karotis, bahkan dalam uji klinis terkontrol yang dibahas dalam artikel ini. Studi stratifikasi risiko menggunakan TCD menunjukkan ini mungkin merupakan alat yang berguna untuk mengidentifikasi pasien

dengan risiko jangka pendek tertinggi dari stroke ipsilateral. Endarterektomi untuk stenosis karotid asimtomatik dimana studi stenosis karotid asimtomatik (ACAS), terhadap 1662 pasien, termasuk studi skala luas-pertama yang membandingkan CEA dengan terapi medis terbaik dibandingkan terapi tunggal.⁹ Perbedaan keluaran utama pada berbagai stroke atau terjadinya kematian pada masa peroperatif dan infark cerebral ipsilateral setelah dievaluasi. Manfaat yang jelas terlihat pada mereka yang menjalani CEA, menyebabkan studi harus dihentikan lebih awal. Pasien secara acak dilakukan operasi berdasarkan hasil kontras angiografi yang menunjukkan diameter lesi yang berkurang 60% atau yang lebih besar menggunakan Metode Pengukuran Amerika Utara.

Stenosis Karotis Ekstrakranial Simtomatik

Banyak uji klinis telah membandingkan CEA ditambah terapi medis dengan terapi medis tunggal dalam pengaturan stenosis karotis simtomatik. Banyak dari studi-studi ini mendahului terapi medis intensif yang sekarang direkomendasikan. Selanjutnya, teknik CEA telah berkembang dan stenting arteri karotis telah muncul sebagai pengobatan pencegahan alternatif.

Penyakit Aterosklerotik Intrakranial

Aterosklerosis intrakranial menjadi penyebab stroke tersering membawa risiko tinggi berulang. Sampai saat ini, hanya beberapa uji coba multisenter yang secara acak mengevaluasi terapi pencegahan stroke yakni studi Gejala Warfarin-Aspirin Penyakit Intracranial (WASID)¹⁰ dan sebelumnya disebutkan studi SAMMPRIS.¹¹ Hasil penelitian ini menyimpulkan manajemen gejala dan penyakit aterosklerotik intrakranial asimptomatik.

Mekanisme yang mendasari stroke iskemik pada ICAS biasanya disimpulkan berdasarkan pola infark pada neuroimejing. Pola tipikal berupa zona perbatasan infark sebagai hasil hipoperfusi karena arteri yang sangat stenotik, dan infark teritorial akibat emboli arteri-ke-arteri. Salah satu kemungkinan penyebab infark lacunar di ICAS adalah perpanjangan plak arteri penetrasi kecil (juga dikenal sebagai cabang penyakit oklusif)^{10,11}

Penyakit Aterosklerotik Arteri Vertebral Ekstrakranial

Penyakit aterosklerotik arteri vertebral ekstrakranial merupakan penyebab pasti stroke sirkulasi posterior. Lesi proksimal vertebral (segmen V1) sekitar 9% dari semua stroke sirkulasi posterior.¹² Sementara lesi arteri pada tulang belakang dapat menyebabkan sepertiga lainnya.¹³ Dua mekanisme primer stroke termasuk pecahnya plak dengan tromboemboli antar arteri dan insufisiensi hemodinamik. Pilihan pengobatan untuk penyakit aterosklerotik arteri vertebralis simtomatik simtomatik meliputi terapi medis intensif, pemasangan stent endovaskular, dan dalam kasus yang jarang revaskularisasi bedah terbuka dimana prosedur bedah terbuka untuk revaskularisasi arteri vertebral ekstrakranial penyakit aterosklerotik termasuk transposisi arteri vertebral dan endarterektomi arteri vertebral. Meskipun prosedur seperti itu jarang dilakukan namun prosedur ini dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gejala persisten meskipun telah menjalani terapi medis intensif. Sementara terapi medis yang maksimal adalah pengobatan andalan pada penyakit aterosklerotik arteri vertebral asimtomatik.

Tatalaksana dan Pencegahan

Berdasarkan hasil berbagai uji klinis baru-baru ini, dan sebagaimana dimasukkan ke dalam pedoman tersebut, terapi medis intensif (atau terbaik) ditekankan untuk semua pasien dengan aterosklerosis arteri besar. Sementara definisi yang tepat dari terapi medis intensif masih diperdebatkan, tabel 1 merangkum elemen-elemen kunci.¹⁴ Terapi medis intensif termasuk penghentian merokok, diet, olahraga, kontrol tekanan darah (termasuk diagnosis fisiologis hipertensi resisten dengan mengukur plasma renin dan aldosteron)¹⁵, terapi antiplatelet (mono versus dual), dan terapi penurun lipid intensif, tidak hanya mencapai tingkat target kolesterol lipoprotein densitas rendah puasa (LDL-C). Perawatan optimal untuk ICAS simptomatik masih terus berkembang.¹⁶ Pengobatan saat ini pada pasien dengan iskemik yang disebabkan oleh stenosis intrakranial didasarkan pada kombinasi obat antiplatelet dan optimalisasi tekanan darah dan nilai kolesterol LDL melalui modifikasi gaya hidup dan pengobatan obat. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan terapi antiplatelet ganda pada pasien dengan gejala ICAS telah meningkat.¹⁷ Dukungan untuk tatalaksana medis yang agresif (misal tatalaksana faktor risiko intensif dan kombinasi aspirin plus clopidogrel) berasal dari tingkat stroke rekurensi awal yang lebih rendah dalam uji coba SAMMPRIS¹⁸ dibandingkan dengan kontrol historis dari uji coba WASID menggunakan aspirin atau warfarin.¹⁹ Secara keseluruhan, tujuan terapi ini adalah pertama-tama untuk menghentikan dan kemudian mengurangi perkembangan plak aterosklerotik arteri besar. Demikian pula, pemasangan stent vs terapi agresif. Manajemen medis untuk mencegah stroke berulang pada percobaan stenosis intrakranial (SAMMPRIS) menunjukkan bahwa terapi medis “agresif” (intensif)

menghasilkan hasil yang lebih baik daripada pemasangan stent pada pasien dengan stenosis intrakranial.¹¹

Tabel 1. Elemen Kunci Terapi Medis Intensif dalam Pengaturan Penyakit Arteri Besar Aterosklerotik¹⁴:

PENGUKURAN	INTERVENSI DAN KOMENTAR
Modifikasi Gaya Hidup	
Untuk semua pasien	pasien yang menunjukkan gambaran plak, membandingkan beban plak pasien dengan orang sehat pada usia dan jenis kelamin yang sama, menggambarkan risiko yang terkait dengan tingkat beban dan perkembangan plak serta kemungkinan regresi plak.
Berhenti merokok	konseling, terapi penggantian nikotin liberal varenicline atau bupropion (tergantung pada riwayat depresi atau kontraindikasi)
Diet mediterania	konseling, penyediaan buklet yang merangkum saran dan memberikan resep serta tautan ke situs internet; diulangi pada kunjungan tindak lanjut yang diperlukan
Obesitas	konseling tentang pembatasan kalori, rujukan ke ahli diet, operasi bariatrik pada pasien obesitas berat refrakter dan diabetes mellitus atau resistensi insulin
Olahraga	rekomendasi untuk olahraga moderat setidaknya 30 menit per hari, dengan saran yang disesuaikan untuk pasien yang cacat, jika ada.
Tekanan darah	saran tentang cara mengurangi asupan garam, membatasi asupan alkohol, menghindari licorice dan dekongestan
Terapi Medis	
Kontrol tekanan darah	terapi individual secara fisiologis untuk hipertensi yang resisten berdasarkan profil aldosteron, dialihkan dari obat anti inflamasi nonsteroid ke sulindac

Penurunan lipid

statin yang diberi dosis sesuai dengan perkembangan plak ke dosis tertinggi yang ditoleransi, kemudian penambahan ezetimibe dan sesuai kebutuhan untuk lipoprotein dengan densitas tinggi / trigliserida tinggi penambahan fibrate atau niacin, pertimbangan tambahan: (1) dalam pengaturan terapi statin dan ezetimibe kombinasi, alanine aminotransferase (ALT) harus dipantau; (2) gemfibrozil tidak boleh dimulai pada pasien yang menggunakan terapi statin karena dan peningkatan risiko rhabdomyolysis; (3) fenofibrate dapat dipertimbangkan secara bersamaan dengan statin intensitas rendah atau sedang hanya memiliki manfaat untuk pengurangan risiko penyakit aterosklerosis kardiovaskular atau menurunkan trigliserida ketika trigliserida >500 mg/dL yang dinilai lebih memiliki risiko berpotensi efek merugikan

Agen antiplatelet

aspirin dosis rendah, dengan tambahan clopidogrel selama 3 bulan akan menurunkan faktor risiko vaskular, pada pasien dengan stenosis berat atau dengan indikasi risiko tinggi

Antikoagulan

pada pasien dengan atrial fibrilasi atau sumber emboli jantung sebagai potensial lainnya

Resistensi insulin

pioglitazone, penguatan masalah gaya hidup, merujuk ke klinik diabetes mellitus

Pertimbangan Lain

Obstruksi sleep apneu

menyebabkan tekanan darah tinggi malam hari; merujuk dan penggunaan tekanan jalan napas positif rutin terus menerus

Pertumbuhan gigi yang buruk

memicu peradangan sistemik yang dapat mengganggu kestabilan plak aterosklerotik; evaluasi gigi

Gout

memicu inflamasi sistemik yang dapat mengganggu kestabilan plak aterosklerotik; diagnosis dan tatalaksana.

Pencegahan

Beberapa cara yang digunakan untuk mencegah terbentuknya aterosklerosis di antaranya¹⁷:

1. Mengontrol tekanan darah.
Penurunan masukan natrium dan peningkatan masukan kalium direkomendasikan untuk menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi. Metode *Dietary Approach to stop Hypertension* (DASH) yang menekankan pada konsumsi buah, sayur, dan produk susu rendah lemak dapat menurunkan tekanan darah serta merupakan diit yang direkomendasikan.
2. Menghindari paparan rokok.
Rokok adalah determinan independen yang menyebabkan penebalan pembuluh darah arteri karotis, yang disebabkan oleh meningkatnya koagulabilitas, viskositas darah, kadar fibrinogen, platelet agregasi, dan tekanan darah.
3. Mengontrol kadar gula darah.
4. Mencegah dislipidemia.
5. *Carotid End Arterectomy* (CEA) profilaksis dapat dilakukan pada penderita stenosis arteri karotis asimtomatik dengan seleksi ketat, yaitu minimal 60% dengan angiografi, dan 70% dengan Doppler ultrasound.
6. Peningkatan aktivitas fisik direkomendasikan karena berhubungan dengan penurunan risiko stroke. Pada orang dewasa direkomendasikan untuk melakukan aktivitas fisik aerobik minimal selama 150 menit (2 jam 30 menit) setiap minggu dengan intensitas sedang atau

- 75 menit (1 jam 15 menit) setiap minggu dengan intensitas lebih berat.
7. Penurunan berat badan pada individu *overweight* dan obesitas dapat menurunkan risiko stroke. Penurunan berat badan sebaiknya dilakukan dengan target Body Mass Index (BMI) $< 25 \text{ kg/ m}^2$, garis lingkar pinggang $< 80 \text{ cm}$ untuk wanita dan $< 90 \text{ cm}$ untuk laki-laki.
 8. *Sleep-Disordered Breathing* berhubungan dengan faktor risiko vaskuler dan morbiditas kardiovaskuler lain. Evaluasi adanya SDB dengan anamnesis yang teliti dan bila perlu dengan tes khusus direkomendasikan untuk dilakukan terutama pada individu dengan obesitas abdomen, hipertensi, penyakit jantung, atau hipertensi yang resisten terhadap obat.
 9. Pemberian vitamin B kompleks, piridoksin (B6), kobalamin (B12), dan asam folat berguna menurunkan kadar homosistein darah dan mencegah terbentuknya aterosklerosis.

KESIMPULAN

Aterosklerosis arteri besar ekstrakranial dan intrakranial adalah penyebab umum stroke iskemik dan TIA. Optimalisasi faktor risiko vaskular seumur hidup melalui modifikasi perilaku berkelanjutan dan terapi medis intensif menjadi elemen kunci untuk mengurangi risiko stroke di masa depan. Terapi medis intensif mencapai hasil tingkat kejadian stroke dan kematian pada stenosis karotid asimtomatik yang rendah. Bukti menunjukkan bahwa pasien dengan stenosis karotis simtomatik sedang sampai berat harus menjalani revaskularisasi karotid lebih cepat, terjadi risiko stroke atau kematian lebih rendah menggunakan endarterektomi karotid dari stenting karotis. Risiko stroke atau kematian dengan tindakan *stenting* adalah

pada pasien yang lebih tua dan wanita. Ketika mempertimbangkan prosedur revaskularisasi untuk stenosis karotis, termasuk faktor demografi pasien, komorbiditas, risiko periprocedural stroke dan kematian harus dipertimbangkan dengan cermat.

Dalam pengaturan penyakit aterosklerotik intrakranial atau penyakit aterosklerotik arteri vertebral ekstrakranial, pencegahan stroke terbaik adalah optimisasi faktor risiko vaskular berkelanjutan melalui perilaku modifikasi dan medis terapi intensif berkelanjutan.

Daftar Pustaka

1. Cole John W., MD, MSLarge Artery Atherosclerotic Occlusive Disease Continuum (Minneap Minn) 2017;23(1):133–157
2. Mohammad Yousef, Marwan Qattan and Shyam Prabhakaran. Epidemiology and Pathophysiology of Intracranial Large Artery Stenosis. *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*,2010, 3, 3-7
3. American Heart Association. Management of patients with peripheral artery disease. —2011; Dallas
4. World Health Organization. The World Health Report 1999. Geneva, WHO, 1999.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2005
6. Thomas GN, Lin JW, Lam WW, et al. Middle cerebral artery stenosis in type II diabetic Chinese patients is associated with conventional risk factors but not with polymorphisms of the renninangiotensin system genes. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(3): 217-23.
7. Komotar RJ, Mocco J, Wilson DA, Connolly ES, Lavine SD, Meyers PM. The natural history of intracranial carotid artery atherosclerosis. *Neurosurg Focus* 2005; 18(1): E4
8. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, et al. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with

- asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36(11):2373Y2378. doi:10.1161/01.STR.0000185922.49809.4
9. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273(18):1421Y1428.
 10. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305Y1316. doi:10.1056/NEJMoa043033.
 11. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365(11):993Y1003. doi:10.1056/NEJMoa1105335.
 12. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998;55(4):470Y478. doi:10.1001/archneur.55.4.470
 13. Al-Ali F, Barrow T, Duan L, et al. Vertebral artery ostium atherosclerotic plaque as a potential source of posterior circulation ischemic stroke: result from Borgess Medical Center Vertebral Artery Ostium Stenting Registry. *Stroke* 2011;42(9):2544Y2549. doi:10.1161/STROKEAHA.110.610451.
 14. Spence JD. Management of patients with an asymptomatic carotid stenosis—medical management, endovascular treatment, or carotid endarterectomy? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(1):3 doi:10.1007/s11910-015-0605-6.
 15. Spence JD. Lessons from Africa: the importance of measuring plasma renin and aldosterone in resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2012;28(3):254–257. doi:10.1016/j.cjca.2011.11.010.
 16. Gao, P., Zhao, Z., Wang, D., Wu, J., Cai, Y., Li, T., ... Ling, F. (2015). China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis (CASSISS): a new, prospective, multicenter, randomized controlled trial in China. *Interventional Neuroradiology*, 21, 196–204

17. Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connors, J.J., Culebras, A. et al. 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century : a Statement for Healthcare Professionals from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 44 : 2064-2089
18. Derdeyn, C. P., Chimowitz, M. I., Lynn, M. J., Fiorella, D., Turan, T. N., Janis, L. S., ... Cloft, H. J. (2014). Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*, 383, 333–341.
19. Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connors, J.J., Culebras, A. et al. 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century : a Statement for Healthcare Professionals from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 44 : 2064-2089

Hemodynamic Stroke: Clinical Presentation and Treatment

Riri Sarisanti

Istilah stroke hemodinamik telah lama digunakan untuk stroke iskemik yang disebabkan oleh hipoperfusi. Penyumbatan arteri oleh emboli (misalnya, dari jantung atau plak aterosklerotik di arteri karotis interna [ICA]), atau sekunder dari lipohyalinosis seperti pada stroke lakunar, juga mengakibatkan hipoperfusi di bagian distal pembuluh yang tersumbat dan kemudian menyebabkan infark otak.

Beberapa faktor mungkin berkontribusi pada penyebab stroke hemodinamik, baik berdiri sendiri atau kombinasi. Tekanan perfusi rendah sebagai penyebab paling umum iskemia serebral pada pasien dengan oklusi ICA. (Caplan, 1996) Hipotesis hemodinamik ini didukung oleh pengamatan klinis bahwa gejala dapat terjadi pada keadaan di mana tekanan darah sementara rendah, seperti pada kondisi duduk, berdiri setelah duduk, terlentang atau setelah pemberian obat antihipertensi (Dobkin, 1989). Pasien dengan oklusi ICA, TIA atau stroke iskemik minor yang berhubungan dengan laju aliran darah otak yang bermasalah, memiliki risiko stroke lebih tinggi di masa

depan dibandingkan dengan yang memiliki hemodinamik normal (Yamauchi, 1999).

Penyebab lain dari stroke hemodinamik adalah penurunan tekanan darah selama terjadi hipovolemia atau selama anestesi. Hemodinamik TIA atau stroke iskemik mungkin juga diinduksi oleh perubahan postur tegak, atau dengan pengobatan dengan obat antihipertensi. (Hankey, 1987) Pada 98 pasien setelah operasi jantung dilakukan MRI, 47 pasien (48%) memiliki lesi iskemik bilateral yang sangat mungkin mereka mengalami penurunan tekanan arteri rata-rata minimal 10 mm Hg selama operasi (Gottesman, 2006). Gejala hipotensi ortostatik telah terbukti menjadi prediktor independen dari stroke iskemik. Prevalensi stroke iskemik meningkat pada pasien dengan gagal jantung, terutama pada pasien dengan tekanan darah sistolik rendah. Pada pasien ini terjadi hipoperfusi dan emboli yang dapat berinteraksi akibat kontraksi jantung yang buruk mengakibatkan tromboemboli. Hasil otopsi pasien ini, ditemukan emboli kristal kolesterol pada sistem arterial (Masuda, 1994). Anemia dapat menimbulkan TIA dan stroke iskemik, terutama pada pasien dengan penyakit arteri karotid yang parah (Kim, 2000). Selain peningkatan trombogenesis yang ditimbulkan oleh anemia, hipoksia yang disebabkan oleh penurunan konsentrasi hemoglobin cenderung berbahaya bagi bagian otak di mana perfusi otak sudah terganggu.

Tidak ada standar emas untuk diagnosis stroke hemodinamik. Mengenali gambaran klinis dan *Computed Tomography* stroke hemodinamik memungkinkan identifikasi dan pengelolaan dini penyakit jantung dan karotis dan mengoreksi penyebab genetik hipotensi, sehingga dapat mengurangi risiko kejadian lebih lanjut. Studi terbaru tentang stroke hemodinamik menunjukkan tidak ada hubungan antara

keparahan oklusi arteri karotis dan status hemodinamik dari sirkulasi serebral ipsilateral (Bladin 1994, Powers 1991).

Stroke hemodinamik memiliki prognosis yang buruk dengan tingkat kematian 9% per tahun, insiden kejadian infark miokard yang tinggi dan stroke berulang atau progresif. Pasien dengan stroke hemodinamik menunjukkan sebagian besar faktor risiko untuk stroke berulang (pria, usia > 65 tahun, serangan berulang, penyakit jantung iskemik / infark miokard, *watershed infarction* pada CT). Perlu perhatian khusus ketika melakukan prosedur intervensi seperti endarterektomi karotid atau pengobatan hipertensi akut sehingga perfusi otak dapat dipertahankan (Bladin 1994).

Gejala Klinis

Keadaan pencetus hipotensi ortostatik, adalah berolahraga, perubahan dari lingkungan dingin ke hangat, mengkonsumsi makanan, dan batuk sehingga dapat menurunkan aliran darah ke otak dan memicu TIA atau stroke (Cheshire, 2006, Kiechl, 2007). Dalam keadaan ini, penurunan aliran darah otak mungkin disebabkan oleh pengalihan darah ke bagian lain di tubuh. Setelah batuk, terjadi vasokonstriksi arteri serebral yang disebabkan oleh hipokapnia yang berkontribusi terhadap penurunan aliran balik vena dan penurunan curah jantung yang disebabkan oleh manuver Valsalva (Linzer, 1992).

Getaran ekstremitas, berlangsung kurang dari 5 menit, sering disertai paresis ekstremitas yang terlibat, dan mungkin dipicu oleh posisi bangkit atau olahraga. Pada pasien dengan oklusi ICA, getaran ekstremitas terkait dengan keadaan hemodinamik otak yang buruk dan dengan risiko stroke iskemik berulang yang relatif tinggi. Sekitar 10% pasien dengan oklusi ICA simptomatik ada keluhan mencejan dan menggerakkan

lengan atau kaki secara kasar dan tidak terkontrol, yang terjadi secara terpisah atau bersamaan (Persoon, 2010).

Kehilangan kesadaran tanpa gejala fokal yang tidak dianggap sebagai tanda TIA atau stroke iskemik, tetapi secara khusus dapat menjadi satu-satunya manifestasi dari gangguan aliran darah otak pada pasien dengan stenosis parah atau oklusi beberapa arteri serebropetal. Oklusi ICA harus dicurigai pada pasien dengan sinkop batuk tanpa penyakit paru-paru, dan juga telah dilaporkan sesaat setelah makan (AhChong, 1999).

Pasien dengan oklusi ICA mungkin mengeluh kebutaan monokuler transien setelah terpapar cahaya terang. Klaudikasio retina ini diduga sebagai akibat dari peningkatan kebutuhan metabolik pada retina yang tidak dapat dipenuhi karena perfusi yang sudah minim (Ross, 1983). Oklusi arteri karotis dapat menyebabkan hilangnya penglihatan satu mata secara progresif yang terkadang disertai dengan rasa sakit di sekitar mata. Sindrom iskemik okular kronis (COIS) ini adalah hasil dari hipoperfusi retina jangka panjang.

Hipoperfusi kronis otak telah diakui sebagai penyebab gangguan kognitif sejak 1951. Reversibilitas gangguan kognitif setelah operasi *bypass* ekstrakranial-intrakranial telah dilaporkan pada pasien berusia 55 tahun dengan oklusi ICA bilateral dan arteri vertebra unilateral, aliran darah otak sangat berkurang, dan gangguan reaktivitas vaskular. Dalam sebuah penelitian pada 39 pasien dengan TIA yang terkait dengan oklusi ICA ditemukan bahwa sekitar setengah dari pasien memiliki defisit kognitif (Bakker, 2003).

Tatalaksana

Non-bedah

Kontrol tekanan darah - Karena manifestasi klinis iskemia serebral dapat dipicu oleh penurunan tekanan darah

pada pasien dengan penyakit arteri oklusif, pengobatan hipertensi pada pasien dengan TIA atau stroke iskemik yang diduga berasal dari hemodinamik harus dilakukan dengan hati-hati, khususnya pada fase akut. Kadang-kadang hipertensi tidak boleh diobati, dan bahkan mungkin perlu untuk meningkatkan tekanan darah. Pengurangan obat antihipertensi dapat mengakibatkan penghentian TIA berulang pada pasien dengan oklusi ICA dan TIA hemodinamik. Bahkan terkadang harus menerima tekanan darah sistolik setinggi 200 mm Hg untuk sementara waktu (Leira, 1997).

Langkah-langkah terapi berikut dapat dipertimbangkan (Tzivgoulis, 2012):

1. Menghindari obat antihipertensi selama 48 jam pertama pada iskemi serebral akut (kecuali tekanan darah sistolik / tekanan darah diastolik > 220/120 mmHg).
2. Memperpanjang pemantauan jantung pada pasien berisiko tinggi untuk aritmia jantung untuk meningkatkan hasil deteksi tepat waktu aritmia jantung dan inisiasi awal obat yang tepat (mis. Beta-blocker).
3. Menghindari kelebihan cairan pada pasien dengan gagal jantung kongestif.
4. Menggunakan antikoagulasi dini (heparin yang tidak terfragmentasi) pada pasien dengan trombus intrakardiak.
5. Menggunakan pressors pada pasien dengan *stress cardiomyopathy* untuk meningkatkan curah jantung.

Istirahat berbaring - Pada pasien dengan kejadian baru iskemik multipel dipicu oleh posisi bangkit, disarankan istirahat

di tempat tidur selama beberapa hari. Jika gejalanya tidak kambuh sementara itu, kemudian disarankan untuk secara bertahap melanjutkan posisi duduk, berdiri, dan berjalan selama beberapa hari.

Bedah revaskularisasi

Bypass ekstrakranial-intrakranial. Bypass arteri temporal superfisial (STA) - arteri serebri media (MCA) tidak mencegah stroke iskemik berulang pada pasien dengan TIA atau stroke minor yang terkait dengan oklusi ICA atau stenosis MCA, atau oklusi secara umum. Anastomosis non-oklusif berbantuan laser Excimer (ELANA) bypass ekstrakranial-intrakranial adalah prosedur bypass berbantuan laser yang memungkinkan konstruksi anastomosis dengan distal ICA atau proksimal MCA atau arteri serebri anterior, tanpa perlu menjepit pembuluh penerima untuk sementara waktu. Teknik ini menghasilkan bypass dengan aliran yang lebih tinggi daripada yang dapat dicapai dengan teknik STA-MCA konvensional, dan secara teori mungkin lebih baik mencegah kejadian stroke iskemik. Pada pasien dengan COIS, efektivitas operasi bypass selain terapi medis dan koagulasi foto panretinal untuk mencegah perkembangan menjadi kebutaan masih tidak pasti. Pada pasien dengan defisit kognitif yang terkait dengan oklusi ICA, masih sedikit bukti yang merekomendasikan operasi untuk bypass ekstrakranial-intrakranial. Pada pasien dengan oklusi arteri karotis umum, pembuluh donor kontralateral dapat digunakan dengan *tunneling bypass* di atas tengkorak (disebut "*bypass bonnet*") (Fluri, 2010).

Prosedur revaskularisasi lainnya. Endarterektomi karotis untuk mencegah stroke berulang tidak saja tergantung pada pengangkatan sumber emboli, tetapi membangun kembali aliran normal melalui pembuluh darah tersebut. Pasien dengan

iskemia vertebrobasilar mengalami gangguan autoregulasi dan ketergantungan pada tekanan darah sistemik untuk aliran darah melalui arteri serebral posterior. Endarterektomi stenosis ICA kontralateral atau stenosis arteri karotis eksterna (ECA) ipsilateral dapat dipertimbangkan pada pasien dengan oklusi ICA simtomatik di mana pembuluh darah ini penting untuk suplai darah kolateral. Demikian pula tatalaksana stenosis di arteri brakiosefal, subklavia, atau vertebra dapat dipertimbangkan jika stenosis mengganggu pasokan darah kolateral. Manfaat yang diperoleh adalah setidaknya aliran darah kembali lancar ke kedua belahan, setelah endarterektomi untuk stenosis ICA kontralateral pada pasien dengan oklusi ICA simtomatik. Pada pasien dengan COIS karena oklusi ICA, endarterektomi dari stenosis ECA mungkin dapat dipertimbangkan karena ECA mungkin memperdarahi mata (Rutgers, 2001).

Daftar Pustaka

- AhChong AK, Law CB, Chiu KM. Carotid endarterectomy for non-hemispheric cerebrovascular symptoms: an unusual indication. *Hong Kong Med J* 1999; 5: 391–93.
- Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, van der Tweel I, Tulleken CAF, Kappelle LJ. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250: 1340–47
- Caplan LR, Piepgras DG, Quest DO, et al. EC-IC bypass 10 years later: is it valuable? *Surg Neurol* 1996; 46: 416–23.
- Cheshire WP Jr, Meschia JF. Postprandial limb-shaking: an unusual presentation of transient cerebral ischemia. *Clin Auton Res* 2006; 16: 243–46.
- Christopher F. Bladin, MBBS, FRACP; Brian R. Chambers, MD, FRACP. Frequency and Pathogenesis of Hemodynamic Stroke. *Stroke* Vol 25, No 11 November 1994

- Dobkin BH. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1989; 39: 30–34.
- Fluri F, Engelter S, Lyrer P. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery for occlusive carotid artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD005953.
- Georgios Tsivgoulis, Nicole Apostolidou, Sotirios Giannopoulos, Vijay K.Sharma. Hemodynamic causes of deterioration in acute ischemic stroke. *Perspectives in Medicine*, Volume 1, Issues 1–12, September 2012;177-184
- Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke* 2006; 37: 2306–11.
- Hankey GJ, Gubbay SS. Focal cerebral ischaemia and infarction due to antihypertensive therapy. *Med J Aust* 1987; 146: 412–14.
- Kiechl S, Furtner M, Knoflach M, Werner P, Willeit J. Kaleidoscopic vision and a jerking leg on the ski slope. *Lancet* 2007; 370: 1878.
- Kim JS, Kang SY. Bleeding and subsequent anemia: a precipitant for cerebral infarction. *Eur Neurol* 2000; 43: 201–08.
- Linzer M, McFarland TA, Belkin M, Caplan L. Critical carotid and vertebral arterial occlusive disease and cough syncope. *Stroke* 1992; 23: 1017–20.
- Leira EC, Ajax T, Adams HP. Limb-shaking carotid transient ischemic attacks successfully treated with modification of the antihypertensive regimen. *Arch Neurol* 1997; 7: 904–05.
- Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology* 1994; 44: 1231–37.
- Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJM. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010; 133: 915–22.
- Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1991;29:23 1-240
- Ross Russell RW, Page NGR. Critical perfusion of brain and retina. *Brain* 1983; 106: 419–34.

- Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, Eikelboom BC, van Huffelen AC, van der Grond J. Sustained bilateral hemodynamic benefit of contralateral carotid endarterectomy in patients with symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2001; 32: 727–34.
- Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 1999; 40: 1992–98.

Not All Subarachnoid Hemorrhage are caused by Aneurysmal Rupture

Kumara Tini

Pada kira kira 15% -20% Perdarahan subarahnoid (SAH) penyebabnya tidak ditemukan pada *four-vessel angiography*. Perdarahan subarahnoid tanpa aneurisma diyakini memiliki perjalanan alamiah yang lebih *benign* dibandingkan dengan *aneurysmal SAH*, namun tidak semua *Non aneurysmal SAH* bersifat *benign*.¹

Pola perdarahan pada CT sken kepala seringkali sudah bisa memperkirakan apakah aneurisma merupakan penyebab dari suatu SAH atau kemungkinan besar bukan disebabkan oleh aneurisma. Apabila dilihat dari distribusi perdarahan beberapa etiologi bisa sebagai penyebab SAH non aneurisma tersebut.

Hematom Hanya di sekitar Sisterna yang Mengelilingi Mesensefalon

Idiopathic Perimesencephalic Hemorrhage

Pada perdarahan perimesensefalik darah hanya mengisi sisterna disekitar mesensefalon, dan pusat perdarahannya adalah pada anterior mesensefalon, namun darah tidak pernah mengisi lateral fisura Sylvii atau *anterior interhemispheric fissure*,

kadang sedikit perdarahan dapat mengisi *posterior horn* dari ventrikel lateral namun perdarahan intraventrikular yang nyata ataupun ekstensi ke perenkim bukan merupakan suatu *perimesencehalic SAH*.²

Perdarahan perimesencefalik terjadi pada sekitar 10% SAH dan 2/3 kasus tanpa aneurisma. Terutama terjadi pada usia dekade ke 6, hanya sedikit yang memiliki hipertensi dan biasanya tidak memiliki “*warning headache*” yang seringkali dialami pada pasien dengan *aneurysmal SAH*. Pada sepertiga kasus diawali oleh aktifitas fisik yang berlebihan dengan onset sakit kepala lebih gradual dalam menit dibandingkan dalam detik seperti *aneurysmal type*, jarang mengalami penurunan kesadaran ataupun defisit neurologis.

Etiologi lebih dikaitkan ke ruptur dari dilatasi vena ataupun *venous malformation* di sekitar prepontine.

Trauma

Pada trauma yang mengakibatkan *shearing injury*, darah dapat ditemukan pada bagian posterior dari sisterna ambien pada level margin tentorium serebeli. Darah pada sisterna ambien juga sering ditemukan pada pasien dengan penggunaan obat antikoagulan dan riwayat trauma minimal. Perdarahan pada sisterna ambient bisa merupakan bagian dari perdarahan akibat ruptur aneurisma .sumber perdarahan sering kali vena yang robek akibat gesekan pada tentorium serebeli.

Perdarahan Difus pada Anterior Sisterna Basalis

Perjalanan klinis pasien dengan SAH difus di anterior sisterna basalis sangat berbeda dengan SAH perimesencefalik. Pasien seringkali berada dalam kondisi stupor, dengan defisit neurologis dan sering mengalami *re-bleeding* dengan akibat fatal. Beberapa penyebab dari perdarahan SAH difus di anterior

sisterna basalis yang bukan disebabkan oleh ruptur aneurisma adalah:

Vertebral artery dissection

Kausa ini ditemukan terbanyak pada usia setengah baya dengan riwayat hipertensi. *Vertebral artery dissection* harus dicurigai pada pasien dengan riwayat telah melakukan gerakan leher yang tidak biasa (mengecat langit-langit misalnya), trauma minor leher (kiropraktik) walaupun juga dapat timbul tanpa trauma. Petanda yang lainnya adalah lesi nervus kranialis bawah, *Horner's syndrome* atau *lateral medullary syndrome*.

Pada CT akan terlihat darah mengisi sisterna basalis, kadang ke ventrikel 3 atau 4. Angiografi menunjukkan penyempitan arteri dengan *intimal flap*, *pseudoaneurysm* atau *double lumen*, namun bisa jadi gambaran ini tidak nampak, sehingga sebaiknya angiografi diulang beberapa saat kemudian.

Re-bleeding terjadi pada 30% pasien bisa dalam beberapa jam sampai dengan beberapa minggu dan fatal pada 50% kasus.

Carotid artery dissection

Kasus ini sangat jarang dan memiliki gejala yang sama yaitu sakit kepala, penurunan kesadaran, defisit fokal. Gambaran CT sulit dibedakan dengan SAH akibat ruptur aneurisma. Angka *re-bleeding* sangat tinggi dan terjadi bisa dalam hitungan jam. Penyebab ini harus dicurigai pada angiogram dengan gambaran penyempitan arteri karotis dengan lokasi tidak spesifik, apabila tidak ditemukan gambaran diseksi diluar penyempitan ini, angiogram sebaiknya diulang beberapa saat kemudian.

Dural Arteriovenous Fistula

Dural AV fistula melibatkan tentorium dapat menimbulkan gambaran SAH yang sulit dibedakan dengan ruptur aneurisma. Riwayat trauma kepala atau fraktur *skull* sering kali menemani dural AV fistula. Hasil angiogram negatif

sebaiknya diikuti dengan pemeriksaan ulang pada arteri karotis eksterna.

Spinal Arteriovenous Malformation

Perdarahan subarakhnoid bisa ditemukan pada 10% pasien dengan spinal AVM, dimana terutama ditemukan pada usia sebelum 20 tahun. Bila sumber perdarahan pada level servikal atas maka gejala akan sulit dibedakan dengan SAH intracranial. Pada CT akan nampak hematoma mengisi sisterna basalis dan ventrikel. Kecurigaan tertinggi apabila ditemukan nyeri pada leher bawah atau *radicular pain* menuju lengan atas atau bahu.

Trauma

Pada trauma perdarahan teruma akan mengisi *superficial cortical sulci* atau *convexal SAH*, dekat dengan lokasi fraktur atau *intracerebral contusion*. Pada pasien dengan basal frontal *contusion*, pola perdarahan bisa menyerupai ruptur AcomA *aneurysm*.

Mycotic aneurysm

Penyebab *mycotic aneurysm* tersering adalah endocarditis dan aspergilosis. Pada endocarditis, *mycotic aneurysm* terutama didapatkan pada cabang-cabang distal arteri serebri media, namun 10% bisa ditemui pada arteri proksimal. Perdarahan *mycotic* umumnya berupa perdarahan intraserebral.

Mycotic aneurysm pada aspergilosis ditemukan terutama pada segmen proksimal arteri vertebrobasilar atau arteri karotis. Pecahnya aneurisa tersebut bisa menyerupai masif SAH dan ruptur aneurisma aspergilosis sering bersifat fatal.

Cocaine abuse

Hampir sebagian besar SAH akibat *cocaine abuse* tidak ditemukan adanya ruptur aneurisma, lokasi bisa terdapat seperti *aneurysmal SAH*, *re-bleeding* sering terjadi dan *outcomenya* sangat buruk. *Vasculitis* sering dijumpai pada pengguna cocaine,

namun pada kasus SAH jarnag sekali pada angiogram ditemukan gambaran vaskulitis.

Coagulopathy disorders

Perdarahan subaraknoid pada pengguna antikoagulan adalah jarang, demikian juga koagulopati tanpa penggunaan antikoagulan jarang ditemukan. Perdarahan subaraknoid pada gangguan koagulasi biasanya disertai perdarahan sistemik.³

Perjalanan Klinis

Perjalanan klinis *nonaneurysmal SAH* (NASAH) lebih ringan dengan komplikasi seperti hidrosefalus sebesar 0-15%, vasospasme 0-15%, infark serebri ~8% dengan angka kematian berkisar 0-12%. Namun tidak semua NASAH memiliki perjalanan klinis yang *benign*, terutama apabila terjadi secara difus di anterior sisterna basalis atau bila disebabkan oleh diseksi pada arteri intrakranial.

Pada *negative angiography* apabila ditemukan adanya hematom tebal di daerah fisura interhemisferik dan fisura Sylvii, mutlak harus dilakukan pemeriksaan angiografi ulang untuk menyingkirkan aneurisma.⁴

Daftar Pustaka

1. Jobyna W, Reavey-Cantwell J, Velat G, Fautheree G, Firment C, Lewis S, Hoh B. Clinical course of non-traumatic, nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage a single –institution experience. *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E21.
2. Rinkel GJE, Wijndicks EFM, Vermeulen M, Ramos LMP, Tanghe HIJ, Hasan D, Meiners LC, van Gijn J. Non aneurysmal SAH perimesencephalic subarachnoid hemorrhage:CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture.*AJNR* 1991;12:829-834.
3. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schaug G, ALhazzani A, Searls DE, Caplan LR. Atraumatic convexal 114

subarachnoid hemorrhage. Clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010;74:893-899.

4. Mensing L, Vergouwen M, Laban KG, Ruigrok YM, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJE. Perimesencephalic Hemorrhage. Review of Epidemiology, risk factors, presumed cause, clinical course, and outcome. *Stroke* 2018; 49:1363–1370. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019843>

Intracranial Stenosis, Vasospasm. The Role of Transcranial Doppler

Farida

Peran *Transcranial Doppler* (TCD) dalam Mendiagnostik Aterosklerosis Intrakranial dan Vasospasme

Latar Belakang

Diagnosis dan tata laksana penyakit serebrovaskuler berkembang dengan pesatnya, namun sampai saat ini penyakit serebrovaskuler masih merupakan penyebab kematian dan kecacatan yang tinggi di populasi, baik secara nasional maupun global. Stroke termasuk penyebab kematian maupun kecacatan fisik dan mental yang utama di negara industri dan mempunyai dampak yang sangat besar dari segi pembiayaan kesehatan.^{1,2}

Aterosklerosis merupakan gangguan pada pembuluh darah arteri yang bertanggung jawab atas terjadinya stroke iskemik. Penyebab utama stroke iskemik 14-40 % akibat infark aterosklerotik, 15-30 % kardioemboli, 15-30 % infark lakunar dan 5 % akibat sebab lain yang jarang ditemukan.²

Intrakranial Aterosklerosis

Aterosklerosis sudah mulai terjadi setelah manusia dilahirkan, tetapi proses ini memerlukan waktu bertahun-tahun sampai terbentuk suatu *mature plaques* yang bertanggung jawab terhadap gejala klinis yang timbul di kemudian hari. Terdapat bukti nyata, bahwa sel-sel otot polos arteri, memainkan peranan dalam proses aterogenik.²

Proses aterogenesis hingga saat ini belum jelas, meskipun banyak teori dikemukakan oleh para ahli. Pada dasarnya kelainan yang terjadi berupa proliferasi dari sel lapisan intima dan akumulasi lemak di intima. Bilamana perubahan ini berlanjut, maka akan menimbulkan trombus dan oklusi lumen. Beberapa hal yang masih belum dapat diterangkan adalah bagaimana dapat terjadi, bahwa aterosklerosis tidak dapat timbul pada seseorang, sedang pada yang lain dapat muncul secara dini.³

Proses aterosklerosis terkait erat dengan dislipidemia yang merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL. Dalam proses terjadinya aterosklerosis semua berperan penting dan sangat erat kaitannya satu sama lain.

Gambaran Intrakranial Aterosklerosis pada *Transcranial Doppler (TCD)*.³

Transcranial Doppler sebagai alat yang non invasif, nyaman dan praktis, juga dapat digunakan untuk penilaian arteri intrakranial yang akurat, dengan tambahan adanya informasi fisiologik dan gambaran anatominya. Melalui TCD juga memungkinkan untuk mengevaluasi karakteristik aliran (*flow*)

arteri-arteri intrakranial, mendeteksi emboli, vasospasme atau *vasomotor autoreactivity*. *Transcranial Doppler* juga telah digunakan sebagai tes penunjang untuk mendiagnosa *Brain Death*. *Transcranial Doppler* juga dapat memprediksi kejadian stroke iskemik setelah *transient ischemic attack* (TIA) dengan nilai *hazard ratio* (HR) 4,73,95% CI 1,86 - 12,04, nilai $p = 0,01$ dan kejadian kardiovaskular dengan nilai HR 18,51, 95% CI 3,49 - 98,24, $p = 0,001$.^{4,5} *Transcranial Doppler* dapat mendeteksi, melokalisasi dan menentukan derajat beratnya obstruksi arteri intrakranial, sedangkan *Computed Tomography Angiography* (CTA) memberikan gambaran vaskular pada pasien stoke iskemik. *Pulsatility index* (PI) merupakan ukuran variabilitas velositas darah dalam pembuluh, secara tipikal berdasarkan bentuk gelombang yang diukur menggunakan doppler ultrasound.³ PI melakukan kuantifikasi pulsatilitas bentuk gelombang aliran dan berkaitan dengan stenosis. Rentang nilai PI normal adalah antara 0,8-1,2.¹ Nilai PI rendah ($<0,6$) tipikal ditunjukkan oleh pembuluh darah yang mensuplai suatu AVM karena penurunan resistensi perifer atau *high-grade stenosis* karena aliran darah yang rendah.¹ Nilai PI tinggi ($\geq 1,2$) biasanya terjadi karena peningkatan resistensi perifer serebral akibat aterosklerosis, sekunder terhadap peningkatan tekanan intrakranial atau hipokapnia, pada beberapa kasus bisa disebabkan oleh abnormalitas kardiak, seperti insufisiensi aorta atau bradikardi.⁵

Monitor Vasospasme pada Perdarahan Subarachnoid Hemoragik

Perdarahan subarakhnoid (SAH) adalah suatu keadaan di mana terjadi perdarahan di ruang subarakhnoid yang timbul secara primer. Perdarahan subarakhnoid (SAH) terjadi akibat pembuluh darah disekitar permukaan otak pecah, sehingga

terjadi ekstrasvasi darah ke ruang subaraknoid. Perdarahan subaraknoid umumnya disebabkan oleh rupturnya aneurisma sakular atau perdarahan dari *arteriovenous malformation* (AVM).^{6,7}

Spontaneous Sub Arrachnoid Hemmorrhage atau SAH spontan adalah suatu keadaan yang ditandai dengan adanya darah pada rongga subaraknoid yang disebabkan oleh proses patologis. Perdarahan subaraknoid ditandai dengan adanya ekstrasvasi darah ke rongga subaraknoid yaitu rongga antara lapisan dalam (piamater) dan lapisan tengah (araknoid mater) yang merupakan bagian selaput yang membungkus otak (*meninges*). Perdarahan Sub Arakhnoid (SAH) ini disebabkan bukan karena trauma, perdarahan ini sering kali disebabkan oleh adanya ruptur dari aneurisma pembuluh darah.⁷

Vasospasme serebral merupakan suatu penyempitan pembuluh arteri cerebral yang berkepanjangan, kadang berat, namun bersifat reversibel, yang dimulai beberapa hari setelah perdarahan subaraknoid (SAH). Resiko vasospasme tergantung pada tebalnya darah di ruang subaraknoid dan ventrikel. Perdarahan yang cukup signifikan untuk menyebabkan vasospasme biasanya disebabkan oleh ruptur aneurisma sakular, namun vasospasme dapat terjadi pada SAH oleh karena trauma, dan kadang – kadang oleh malformasi vaskular atau tumor otak yang mengalami perdarahan hebat ke ruang subaraknoid di basis cerebri.^{7,8}

Vasospasme terjadi pada 50 – 90% pasien dengan ruptur aneurisma. $\pm 2/3$ pasien ruptur aneurisma akan mengalami vasospasme sedang pada sedikitnya satu arteri serebral, di mana setengahnya akan menjadi simptomatik oleh karena iskemik, dan infark serebri akan terjadi pada $\frac{1}{2}$ dari pasien tersebut. Infark serebri secara signifikan berhubungan dengan peningkatan umur pasien, status neurologis yang jelek saat masuk, riwayat

hipertensi dan diabetes mellitus, aneurisma yang berukuran besar, demam, dan adanya diagnosis vasospasme simtomatik. Dengan manajemen rutin SAH secara modern, resiko kematian dan kecacatan oleh karena vasospasme menurun hingga kurang dari 10%, namun hal ini masih tetap merupakan penyebab utama jeleknya *outcome* ruptur aneurisma yang masih dapat dicegah.⁷

Bagaimana Mendeteksi Vasospasme pada Subaraknoid Hemoragik (SAH)

Indeks Lindegaard (FV MCA/FV ICA) digunakan untuk memprediksi vasospasme. Rasio kurang dari 3 jarang ditemukan pada pasien dengan vasospasme, dan rasio lebih dari 6 dapat digunakan untuk membedakan vasospasme arteri cerebri media yang sedang dan berat. Sensitivitas dan spesifisitas hampir sama dengan pengukuran kecepatan aliran darah arteri cerebri media sendiri.²

Dalam menilai vasospasme serebral pada arteri serebri media dengan menggunakan TCD, tingkat spesifisitas dan prediksi positif keduanya sangat tinggi, namun untuk tingkat sensitivitas dan prediksi negatif keduanya masih rendah.^{9,10}

Tabel 1. Kriteria Vasospasme berdasarkan hasil pengukuran FV MCA dengan TCD⁹

<i>Severity of Vasospasm</i>	<i>MFV Value</i> cm/s	<i>MCA/ICA Ratio</i>
Normal	<85	<3
Mild	<120	<3
Moderate	120 s/d 150	3 s/d 5,9
Severe	151 s/d 200	>6
Critical	>200	>6

TCD, transcranial Doppler, MFV Value, *mean flow velocity*;MCA, *middle cerebral arteri*, ICA, *internal carotid artery*

Dikutip dari : Mounzer 2007

Umumnya, gambaran kriteria *velocity flow* dari TCD adalah yang paling sering dan layak dipakai dalam mendeteksi MCA angiografi dan VSP arteri basiler. Beberapa temuan pada VSP MCA termasuk Vmean MCA >180 cm/s, yang meningkat tiba-tiba pada Vmean >65cm/s atau 20% meningkat pada hari selama *post hemorrhage* di hari 3 sampai 7, dengan rasio lindegaard >6, dan peningkatan secara mendadak PI >1.5 pada dua atau lebih arteri yang menunjukkan peningkatan ICP dan atau VSP.^{2,11}

Kesimpulan

TCD sangat dianjurkan untuk diagnostik arteriosklerosis intrakranial pada stroke iskemik, di mana hal ini tidak bisa digambarkan secara detail oleh CT Scan kepala, begitupun dengan kejadian vasospasme pada SAH dapat dimonitor secara serial dengan pemeriksaan TCD. Monitoring vasospasme dengan TCD adalah salah satu upaya preventif untuk mencegah *delayed* serebral iskemik.

Daftar Pustaka

1. Mira L. Katz, Andrei V. Alexandrov, A Practical Guide to Transcranial Doppler Examinations, 2003
2. J. M. Valdueza, Stephan J. Schreiber, Neurosonology and Neuroimaging of stroke, 2008
3. James C. Grotta, Andrei V. Alexandrov, Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment, 2003
4. Rune Aaslid, Transcranial Doppler Sonography, Springer Science & Business Media, 2012
5. Sloan MA. Assessment: Transcranial doppler ultrasonography. Neurology 2004; 62: 146881

6. R. W. Baumgartner , J. Bogousslavsky, Handbook on Neurovascular Ultrasound (Frontiers of Neurology and Neuroscience, Vol. 21), 2006
7. Nakae R, Yokota H, Yoshida D, Teramoto A. Transcranial doppler ultrasonography for diagnosis cerebral vasospasme after aneurysmal SAH: Mean blood flow velocity ratio of ipsilateral and contralateral MCA. Neurosurgery 2011; 69(4): 876-83
8. Andrei V. Practice Standards for Transcranial doppler (TCD) ultrasound. J Neuroimaging 2012; 22: 215–24.
9. Mounzer Y. Transcranial doppler: An introduction for primary care physicians. J Am Board Fam Med 2007; 20: 65-71.
10. Saqur M, Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial doppler in neurocritical care. Crit Care Med 2007; 35(5); 216-23
11. Carlo Cavedon, Stephen Rudin, Cardiovascular and Neurovascular Imaging: Physics and Technology, 2015

All NOACs are not Created Equally: How to Choose Among NOACs for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patient?

Mohammad Kurniawan

NOACs atau *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* saat ini merupakan regimen alternatif bagi antikoagulan golongan *vitamin K antagonists* (VKAs) yang umum digunakan seperti warfarin. Rekomendasi paling mutakhir bahkan menempatkannya sebagai pilihan utama bagi pasien-pasien yang baru memulai terapi antikoagulan, khususnya bagi pasien fibrilasi atrium non valvular untuk pencegahan stroke (*stroke prevention in atrial fibrillation / SPAF*).^{1,2}

Saat ini, terdapat 4 jenis NOACs yang secara luas digunakan di seluruh dunia, yakni golongan *direct thrombin inhibitor* Dabigatran, serta 3 obat yang termasuk dalam golongan *activated factor Xa inhibitor* yakni Rivaroxaban, Apixaban dan Edoxaban.^{1,3}

Berdasarkan studi klinis fase 3 yang menjadi *landmark trial* dari masing-masing NOACs, yakni RE-LY *study* untuk Dabigatran, ROCKET-AF *study* untuk Rivaroxaban, ARISTOTLE *study* untuk Apixaban, dan ENGAGE-AF *study*

untuk Edoxaban, dibandingkan VKAs, seluruh obat golongan NOACs diatas memiliki profil yang lebih baik, dalam hal rasio efikasi/ keamanan, efek antikoagulan yang dapat lebih dapat diprediksi tanpa keharusan melakukan monitoring koagulasi rutin, serta interaksi yang lebih sedikit dengan makanan maupun obat lain.^{4,5,6,7}

Dengan semakin berkembangnya penelitian lanjutan serta studi *real world experience*, meskipun secara umum seluruh jenis NOACs aman dan efektif digunakan, penggunaan dan pemilihan jenis NOACs dalam praktek sehari-hari tetap harus dilakukan secara bijaksana dan hati-hati, dengan mempertimbangkan kondisi pasien, aspek farmakokinetik-farmakodinamik dan temuan ilmiah yang makin berkembang seiring semakin lama dan luasnya penggunaan NOACs sejak awal dekade ini.^{1,2}

BAGAIMANA ASPEK FARMAKOKINETIK DAN FARMAKODINAMIK MEMPENGARUHI PEMILIHAN NOACS

All NOACs are not created equally. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan NOACs tidak diciptakan sama. Secara farmakologis, ke-4 jenis NOACs memiliki banyak perbedaan.^{1,2}

Dalam hal bioavailabilitas, ke-4 jenis obat ini berbeda, dari bioavailabilitas 3-7% untuk Dabigatran hingga 100% untuk Rivaroxaban. Dabigatran sendiri merupakan suatu *prodrug*, sementara NOACs lainnya adalah *active drugs*. Ikatan dengan protein plasma juga berbeda-beda, dari 35% untuk Dabigatran hingga 95% pada Rivaroxaban. Pengaruh metabolisme di liver oleh enzim CYP3A4 juga berbeda-beda, Dabigatran tidak dipengaruhi sementara obat lain dipengaruhi dalam kadar eliminasi yang berbeda-beda. Absorpsi Dabigatran dan Apixaban tidak dipengaruhi oleh makanan sementara Edoxaban

dan terutama Rivaroxaban sangat dipengaruhi. Bahkan, ada jenis NOACs yang dipengaruhi oleh faktor etnik. Perbedaan-perbedaan ini tentunya dapat menjadi pertimbangan dalam hal menentukan jenis NOACs yang akan digunakan.^{1,2}

Tabel 1. Perbedaan absorpsi dan metabolisme dari tiap jenis NOACs.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailabilitas	3-7%	50%	62%	66% tanpa makanan, 80-100% bersama makanan
<i>Prodrug</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Clearance non-renal/renal</i> untuk dosis absorpsi	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Ikatan dengan protein plasma	35%	87%	55%	95%
Metabolisme hepar oleh CYP3A4	Tidak	Ya (eliminasi moderat ≈25%)	Minimal (4% eliminasi)	Ya (eliminasi ≈18%)
Absorpsi bersama makanan	Tidak ada pengaruh	Tidak ada pengaruh	6-22%, berefek minimal	39% lebih
Absorpsi bersama H2blocker/PPI	-12-30% (tidak relevan secara klinis)	Tidak ada pengaruh	Tidak ada pengaruh	Tidak ada pengaruh
Etnis Asia	+25%	Tidak ada pengaruh	Tidak ada pengaruh	Tidak ada pengaruh
Waktu paruh eliminasi	12-17 jam	12 jam	10-14 jam	5-9 jam (non-geriatri); 11-13 jam (geriatri)

INTERAKSI NOACS DENGAN OBAT LAIN

NOACs juga memiliki interaksi dengan beberapa jenis obat. Mengingat umumnya pasien neurologi, khususnya pasien stroke mengkonsumsi lebih dari 1 jenis obat, hal ini tentunya mempengaruhi pilihan kita dalam menentukan jenis NOACs yang akan diberikan.

Beberapa jenis NOACs memiliki efek yang berbeda bila diberikan bersamaan dengan obat anti aritmia Diltiazem, Verapamil, Dronedarone dan Quinidine, sehingga ada yang boleh diberikan dan ada yang disarankan untuk dihindari. Beberapa jenis NOACs juga memiliki interaksi dengan Atorvastatin dan antiplatelet Ticagrelol.

Selain itu, berbagai jenis NOACs juga memiliki interaksi yang berbeda bila diberikan bersama dengan antibiotik golongan makrolid, obat anti jamur sistemik, obat-obat kemoterapi, steroid dan obat antikonvulsan.^{1,2}

KONDISI KHUSUS LAIN YANG MEMPENGARUHI PEMILIHAN NOACS

Selain faktor farmakokinetik dan interaksi dengan obat lain, terdapat beberapa kondisi yang juga dapat mempengaruhi pemilihan jenis NOACs.

1. Pasien Lanjut Usia Dan Rentan Jatuh

Pada pasien lanjut usia dan rentan jatuh, tidak hanya jenis antikoagulan, keputusan apakah pasien perlu diberikan antikoagulan juga harus dipertimbangkan dengan hati-hati mengingat risiko perdarahannya yang tinggi. Jika memang diperlukan, maka NOACs dianggap lebih aman dibandingkan dengan VKAs seperti Warfarin. Umumnya semua jenis NOACs efektif dan aman dari perdarahan intrakranial jika diberikan, meskipun terdapat beberapa literatur yang mengaitkan faktor

usia lanjut dengan perdarahan ekstrakranial pada jenis NOACs tertentu.^{8,9}

2. Obesitas dan Berat Badan Rendah

Pada pasien obesitas, seluruh jenis NOACs dapat dikatakan aman, meskipun umumnya memerlukan dosis yang lebih tinggi agar dapat mencapai kadar serum optimal. Pada orang dengan berat badan rendah <60 kg, pemberian Edoxaban dan Apixaban harus disesuaikan dosisnya.^{1,5,6}

3. Perempuan Usia Reproduksi

Pada perempuan usia reproduksi, terdapat studi serial kasus yang menunjukkan penggunaan NOACs tertentu berhubungan dengan pemanjangan masa perdarahan selama menstruasi. Seluruh jenis NOACs dikontraindikasikan selama kehamilan dan menyusui.^{1,2}

4. Pasien Kejang/Epilepsi

Beberapa obat golongan NOACs berinteraksi dengan beberapa jenis obat antiepilepsi seperti Carbamazepine, Oxcarbazepine, Fenobarbital, Fenitoin dan Topiramamat sehingga sebaiknya tidak dikonsumsi bersamaan.^{1,2}

KESIMPULAN

NOACs saat ini merupakan antikoagulan pilihan utama bagi pasien fibrilasi atrium non-valvular untuk mencegah terjadinya stroke. Secara umum, seluruh jenis NOACs dapat dikatakan aman dan efektif. Namun demikian, perkembangan ilmiah terkini menunjukkan terdapat beberapa hal yang dapat dijadikan pertimbangan untuk menentukan jenis NOACs yang akan diberikan pada pasien tertentu dengan kondisi tertentu pula. Mengingat kondisi ilmu pengetahuan yang terus

berkembang dan dinamis, maka topik ini penting untuk selalu di *update* karena hal-hal diatas dapat berubah seiring dengan penemuan yang lebih valid dan mutakhir.

Daftar Pustaka

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Albaladejo P, Antz M, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018; 39: 1330–1393
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof effel J, P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron, Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139–51.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–92.

6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–104.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–2372



Pain

How to Make Clinical Diagnosis of Cervical and Low Back Pain

Devi Ariani Sudibyo

Pendahuluan

Nyeri leher berdasarkan *The International Association for the Study of Pain* (IASP) merupakan nyeri yang dirasakan di daerah leher posterior mulai bawah kepala (nuchal superior) sampai atas bahu (prosesus spinosus thorakal pertama) dan sering menjadi sumber nyeri akibat gerakan yang kompleks pada leher. ⁽¹⁾ Nyeri leher dapat disebabkan gangguan iritasi radiks servikal, gangguan pada otot dan sendi akibat proses degeneratif maupun gangguan postural. Nyeri punggung bawah (NPB) merupakan nyeri yang dirasakan di daerah punggung bawah, mulai sudut iga paling bawah dan sakrum. Di Amerika Serikat NPB merupakan salah satu penyebab tersering penurunan produktivitas usia di bawah 45 tahun. Insiden nyeri pinggang di beberapa negara berkembang $\pm 15\% - 20\%$ dari total populasi, baik nyeri pinggang akut maupun kronik. ⁽²⁾ NPB merupakan salah satu kasus tersering, menempati posisi ketiga setelah stroke dan epilepsi dari sepuluh penyakit terbanyak yang ditangani di bagian Neurologi RSUD Dr. Soetomo. Tingginya prevalensi NPB menyebabkan tingginya biaya yang harus

ditanggung oleh penderita. Sekitar 5% penderita NPB, menghabiskan 75% pendapatannya untuk terapi.

Diagnosis nyeri leher maupun nyeri punggung dapat ditegakkan melalui anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang seperti radiologis, *nerve conduction velocity electromyography (NCV-EMG)* sehingga penyakit yang serius (*red flag*) dapat terdeteksi dan tidak berakibat fatal.

Faktor Risiko dan “red flag” Nyeri Leher ^(3,4,5)

Predisposisi terjadinya nyeri leher termasuk psikopatologi, genetik, gangguan tidur, merokok, obesitas, gaya hidup, nyeri leher sebelumnya, trauma, nyeri punggung, dan gangguan kesehatan umum yang buruk.

Komponen penting untuk evaluasi klinis nyeri leher adalah evaluasi patologi serius dan penyakit non muskuloskeletal yang dapat menjadi sumber nyeri dan gejala terkait yang disebut “*red flag*” seperti cedera myelum, infeksi, tumor atau penyakit kardiovaskular.

Tabel 1. Tanda bahaya “red flag” untuk nyeri leher:

Kecurigaan “red flag”	Klinis
Trauma	Trauma minor atau tidak ada trauma dengan penurunan masa tulang akibat osteoporosis atau terapi kortikosteroid
Tumor/kanker/keganasan	Riwayat kanker, penurunan berat badan, gagal pengobatan setelah 1 bulan terapi
Gangguan myelum	Myelopati servikal
Gangguan sistemik	Spondilitis anylosing, artritis inflamatorik atau yang lainnya
Infeksi	Penyalahgunaan obat intravena, infeksi saluran kemih, atau infeksi lainnya
Nyeri	Nyeri hebat, kekakuan seluruh vertebra
Riwayat nyeri sebelumnya	Riwayat pembedahan leher

Tabel 2. Evaluasi Klinis dan Diagnostik Nyeri Leher ⁽³⁻⁸⁾

Sumber nyeri	Faktor risiko	riwayat	Gejala Klinis	Pemeriksaan fisik	Pencitraan diagnostik	Elektrodiagnostik
Aksial (non-radikuler)						
Penekanan sendi	Faktor risiko kendaraan bermotor	Insidental	Nyeri leher aksial	Pemeriksaan fisik ROM leher yang berkurang	dengan segi	tidak diindikasikan
	Trauma		Nyeri yang dirujuk pada oksiput, bahu, punggung tengah	Paraspinal <i>tenderness</i>	arthrosis pada film	tidak diindikasikan
	Cedera whiplash			Tidak ada defisit neurologis	biasa tidak terlihat	tidak diindikasikan
Diskus	Merokok	Insidental	Nyeri leher aksial	Berkurangnya rentang gerak (ekstensi)>	film biasa ditemukan penurunan	tidak diindikasikan
Intervetebralis	Usia lanjut		Sakit bahu	lengkungan; bending lateral> rotasi)	dari tinggi diskus, pada MRI ditemukan	tidak diindikasikan
	Gerakan leher berulang		Nyeri lengan non-radikuler	Midline <i>tenderness</i>	annular <i>tears</i> atau fissura	tidak diindikasikan
Ligamen dan Otot	Trauma		Temuan vestibular			
	Okupasi strenuous	akut/ insidental	Nyeri leher aksial	Paraspinal <i>tenderness</i>	Film biasa ditemukan fraktur	tidak diindikasikan
	Gerakan berulang		Kemungkinan rujukan ke bahu dan punggung tengah	ROM leher yang berkurang	CT scan menilai adanya fraktur	
	Olahraga risiko tinggi	riwayat cedera <i>whiplash</i>		Tidak ada defisit neurologis	MRI menilai pada jaringan	
Radikuler						
Kompresi serabut saraf	Usia pertengahan dengan penyebab herniasi diskus	Bisa terjadi akut dengan herniasi diskus	Nyeri leher	Tes Spurling 40-60% sen, spesififikasi 85-95%	MRI pada kompres serabut saraf	Elektromiografi
	Usia Lanjut dengan penyebab stenosis foraminal	insidental dengan spondylosis	Kelemahan UE di pola myotomal	Abduksi bahu 40-50% sen; 80-90% sen	positif palsu 45%; negatif palsu 26%	50-71% sen;
	Merokok		Sensorik berubah	spek	CT atau CT	56-85% spe

				sesuai dermatom kelemahan neurologis	Distraksi leher 40-50% sen; 90% spec	myelografi
				Ekstremitas atas	Ketegangan ekstremitas atas 70-90% sen; 15-30% spec	
					Valsalva 22% sen; 94% spe	
					ROM leher terbatas	
					<i>Paraspinal tenderness</i>	
Stenosis spinal	Usia Lanjut	Insidental		Nyeri leher	MRI untuk menilai jaringan, CT untuk menilai diameter kanalis spinalis	Digunakan untuk radikulopati
	<i>Congenitally small spinal canal</i>			Kekakuan leher		
Myelopathy servikal	Usia >50 tahun	insidental		UE nyeri radikuler Nyeri leher	Tanda Lhermitte <20% sen; > Spesifikasi 90%	MRI untuk intramedullary defisit
	Laki-laki			Kelmahan dan Plegi pada ekstremitas	Hoffman memandangi 50-80% sen; 78% spec	hipertensitas konduksi korda spinalis dan
	Trauma Korda spinalis			atas, Defisit gait, kehilangan ketangkasan	Refleksi Babinski 10-75% sen; > Spesifikasi 90%	difungsi anterior horn cell
	<i>syring</i>				Hiper-refleksia > 65% sen	
					Clonus <50% sen	

Evaluasi Generator Nyeri Punggung Bawah (9-13)

Nyeri punggung bawah dapat berasal dari banyak penyebab, seperti radiks, otot, struktur fascial, tulang, sendi, diskus intervertebralis dan organ pada abdomen. Gejala juga dapat disebabkan oleh nyeri neuropatik pada nyeri punggung bawah. Evaluasi diagnostik pasien dengan NPB memberikan tantangan tersendiri dan memerlukan ketepatan diagnosis. Identifikasi asal nyeri sangat fundamental.

Penyebab Nyeri Punggung Bawah: (2, 9-13)

Mekanik (80 hingga 90%)

- Penyebab tidak diketahui - dikaitkan dengan ketegangan otot atau cedera ligamen (65-70%)
- Degenerasi diskus atau penyakit sendi
- Fraktur tulang belakang
- Kelainan bawaan (seperti skoliosis, kyphosis, transisional vertebra)
- Spondylosis
- Ketidakstabilan
- Neurogenik (5 hingga 15%)
- Hernia diskus
- Stenosis spinal
- Cedera osteofit radiks saraf
- Fisura anulus dengan iritasi kimia pada radiks saraf
- Sindrom akibat kegagalan operasi pada tulang belakang (arachnoiditis, kepatuhan epidural, hernia berulang)

Tidak ada kondisi mekanis (1 hingga 2%)

- Neoplasia (primer atau metastasis)
- Infeksi (osteomielitis, diskitis, abses)
- Artritis peradangan (rheumatoid arthritis, spondylarthropathies, arthritis reaktif dan enteropatik)

- Penyakit Paget
- Lainnya (Penyakit Scheuermann)

Nyeri alih visceral (1 hingga 2%)

- Penyakit gastrointestinal (penyakit radang usus, pankreatitis, divertikulitis)
- Penyakit ginjal (lithiasis, pielonefritis)
- Aneurisma aorta abdominal

Lainnya (2-4%)

- Fibromyalgia
- Gangguan somatoform
- Simulasi

Perhatian Khusus Pada “Yellow Flag” Nyeri Punggung: ⁽²⁾

- Suasana hati depresi atau negatif (faktor risiko utama untuk kronisitas), isolasi sosial
- Keyakinan bahwa rasa sakit dan pemeliharaan aktivitas berbahaya
- "Perilaku Tidak Sehat" (desakan untuk tinggal di rumah dalam waktu lama).
- Perawatan sebelumnya yang tidak sesuai dengan praktik terbaik.
- Indikasi berlebihan dalam keluhan dan harapan imbalan. Riwayat penggunaan sertifikat medis yang berlebihan
- Masalah di tempat kerja, ketidakpuasan kerja. Kerja keras dengan sedikit waktu jam luang
- Perlindungan keluarga yang berlebihan atau sedikit dukungan keluarga

Tabel 3. Evaluasi nyeri punggung bawah dan tanda *red flag*: ²

Hasil	Kemungkinan Diagnosis				Strategi Investigasi		
	Sindrome Kauda Ekuina	Fraktur	Kanker	Infeksi	CBC, CRP or ESR	X-rays	MRI
> 50 tahun dengan riwayat trauma atau > 70 tahun		x	x		X"	x	x
Demam, nyeri spinal, ICU/ infeksi pada kulit				x	x	x	X'
Trauma sedang hingga berat		x				x	x
Nyeri pada malam hari atau saat tidur			x	x	X"	x	X'
Defisit motorik / Sensorik meningkat	X		x				Xe
<i>Saddle anesthesia</i> , skiatika, kelemahan tungkai bawah, retensi urin, inkontinesia fekal	x						xe
Penurunan berat badan tanpa sebab			x		X"	x	x
Riwayat atau suspek kanker			x		X"	x	X'
Riwayat Osteoporosis		x			X"	x	x
Imunosupresi				x	X"	x	X'
Penggunaan kronik steroid		x		x	x	x	X'
Obat-obatan intravena				x	x	x	X'
Penyalahgunaan obat psikoaktif		x		x	x	x	X'
Kegagalan terapi setelah 6 minggu		x	x	x	X"	x	X'

ICU = infeksi pada saluran intestinal; ' *nuclear magnetic resonance*; " *PSA*; e = *emergency assesment*

Penutup

Nyeri leher dan nyeri punggung bawah merupakan kondisi klinis tersering yang menyebabkan pasien mencari pertolongan medis. Penegakan diagnosis dan evaluasi etiologi nyeri leher dan nyeri punggung bawah sangat penting agar tatalaksana lebih optimal. Perhatian khusus terhadap *yellow flag* maupun *red flag* pada nyeri leher dan nyeri punggung diperlukan agar strategi penanganan lebih holistik sehingga tidak hanya mengurangi nyeri simptomatik.

Daftar Pustaka

1. Cohen, S. P. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Neck Pain. *Mayo Clinic Proceedings* 2015;90(2):284–299. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.008>
2. Almeida DC, Kraychete DC. Low back pain – a diagnostic approach. *Rev Dor. São Paulo* 2017;18(2):173-7.
3. Cohen, S. P., & Hooten, W. M. Advances in the diagnosis and management of neck pain, 2019; 1–19. <https://doi.org/10.1136/bmj.j32>
4. Teichtahl, A. J., & Mccoll, G. An approach to neck pain for the family physician, 2013;42(11):774–778.
5. Tsakitzidis, Remmen, Royen. Non-Specific Neck Pain and Evidence-Based Practice. 2013;9(3). ISSN: 1857 – 7881.
6. Jesus-moraleida, F. R. De, Vasconcelos, C. D. M., & Ferreira, P. H. Multidimensional features of pain in patients with chronic neck pain, 2017;30(3):569–577.
7. Mikles, M. R. (n.d.). Cervical Conditions : Diagnosis and Treatments Cervical Conditions : Diagnosis and Treatment Cervical Conditions : Diagnosis and Treatment, 1–17.
8. Petala, E., Kapoukranidou, D., & Christos, K. Research & Reviews : *Journal of Medical and Health Sciences* Assessment of Patients with Neck Pain : The Most Valid Measurement Tools, 2015;4(4):19–25.
9. Allegri M, Montella S, Salici F et al. Mechanisms of low back

- pain: a guide for diagnosis and therapy [version 2; referees: 3 approved]. F1000 Research, 5(F1000 Faculty Rev), 2016:1530.
10. Gatchel RJ. The Continuing and Growing Epidemic of Chronic Low Back Pain. *Healthcare* 2015;3:838–845.
 11. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician* 2015;18:E333-E346• ISSN 2150-1149.
 12. Eerd, M. Van. Diagnosis and Interventional Pain Treatment of Cervical Facet Joint Pain Diagnosis and Interventional Pain Treatment of Cervical Facet Joint Pain Maarten van Eerd. 2019. <https://doi.org/10.26481/dis.20190117me>
 13. Pt, M. N., Sc, M., Facs, E. J. C., Hogg-johnson, S., Schecter, S., Pt, W., Dc, S. H. Assessment of Neck Pain and Its Associated Disorders. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2010;32(2):S117–S140. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.11.01>

Hip Pain : How to Make Clinical Diagnosis?

Trianggoro Budisulistyo

Pendahuluan¹⁻⁶

Nyeri panggul merupakan sindroma klinis yang komplikasi disebabkan oleh mobilitasnya yang banyak dan peran sertanya dalam menahan beban tubuh, sehingga struktur-struktur anatomi di daerah panggul bisa menjadi etiologi nyeri. Keluhan nyeri panggul bisa berasal dari intraartikuler dan ekstrartikuler. Nyeri panggul merupakan keluhan yang cukup sering dijumpai dalam praktek sehari-hari, dimana sekitar 14.3% kelompok lanjut usia (lansia) 60 tahun atau lebih mengeluhkan nyeri panggul. Pada seseorang dengan pertumbuhan tulang imatur, terdapat kemungkinan cedera di bagian-bagian pertumbuhan (apofiseal sendi) pelvis dan femur. Misalnya: os iskhium, spina iliaka anterior superior (SIAS) dan inferior (SIAI), krista iliaka, trokhanter mayor dan minor. Pada umumnya bagian SIAS menagalami maturitas paling lambat dan kemungkinan mengalami lesi pada usia di atas 25 tahun. Sekitar 5% dari populasi berusia lanjut (lansia) lebih dari 65 tahun menderita OA panggul, dimana faktor resiko lainnya adalah: massa tulang terlalu padat, genetika, indeks massa tubuh (IMT)

meningkat, cedera olah raga, serta pekerjaan mengangkat beban berat. Sedangkan faktor resiko sekunder, seperti: hemokromatosis, hiperparatiroid, hipotiroid, akromegali, penyakit Paget's, gout, maupun kondrokalsinosis. Insidensi cedera pada daerah panggul sering dijumpai pada olahragawan, yaitu berkisar 10-70%.

Nyeri panggul lebih sering dijumpai pada perempuan (3-4: 1) dan dekade ke-4 sampai 6. Proses artritis sendi sakroiliaka (SI) dijumpai pada sekitar 13- 20% penderita dengan keluhan nyeri punggung bawah (NPB), namun terdapat sekitar 8-16% penderita tidak menunjukkan keluhan klinis. Terdapat dua mekanisme yang melatarbelakangi artritis sendi SI ini, yaitu: penyebaran beban gravitasi antara pelvis dan kolumna vertebra yang memicu nyeri, atau karena abnormalitas sendi. Nyeri panggul akibat proses osteoartritis (OA) pada kelompok usia lanjut (lansia) banyak dijumpai di negara berkembang. Beberapa studi menunjukkan jika prevalensi nyeri panggul di negara Asia lebih rendah dibandingkan Amerika Serikat (AS) dan Eropa. Berdasarkan pemeriksaan radiologis penderita nyeri panggul di Jepang tahun 2000 terdapat sekitar 1.4-18.2% pada laki-laki dan 3.5-14.3% perempuan, di AS prevalensinya berkisar 2.5- 27.6%, dan di Rotterdam 4.3-15.0%.

Pemeriksaan Klinis Sendi Panggul dan Paha^{1,7,8}

Secara subyektif pemeriksaan klinis dilakukan melalui anamnesis kepada penderita, sedangkan secara obyektif berdasarkan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik fungsional sendi panggul dan paha diawali dengan: inspeksi postur duduk dan berdiri, gaya berjalan (dilihat dari depan dan samping), membandingkan panjang tungkai kanan dan kiri, ketinggian panggul kanan dan kiri (dilihat atau dipalpasi dari belakang), trofi otot-otot sekitar panggul dan paha, serta gerakan endo atau

eksorotasi kedua tungkai. Lingkup gerak sendi (LGS) yang normal bisa menjadi menurun disebabkan oleh faktor: kapsuloligamen, otot, atau artikuler. Tungkai yang panjang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan kondral kaput femur akibat posisi varus, serta iskhiaigia atau skiatika lebih sering dijumpai di tungkai yang lebih panjang, sedangkan pada sisi yang lebih pendek dijumpai bursitis trokhanter. Perbedaan panjang tungkai kanan dan kiri dianggap bermakna dan perlu dikelola, jika lebih dari 5mm.

Pemeriksaan klinis panggul dilakukan dalam posisi berdiri, duduk, supinasi, lateral dan pronasi. Posisi berdiri berfungsi menilai secara keseluruhan postur seseorang (bisa dengan memperhatikan posisi bahu kanan dan kirinya dibandingkan juga dengan posisi spina iliaka anterior superior/ SIAS), gambaran kontraktur, cara berjalan dan berdiri dengan satu kaki. Cara berjalan abnormal seperti: *antalgic gait* (sering dijumpai pada penderita nyeri punggung bawah), *Trendelenburg gait* (seperti halnya berdiri dengan satu kaki untuk menilai kelemahan abduksi otot gluteus medius dan minimus, sehingga pelvis jatuh ke sisi kontralateral saat berjalan), endorotasi berlebihan (mengindikasikan retroversi asetabulum atau anteversifemur) atau eksorotasi berlebihan (disebabkan oleh trauma atau efusi, retroversi femur atau FAI), instabilitas panggul, kelemahan otot serta kelainan kaki yang progresif. Selain itu perhatikan pula jika terdapat suara 'klik' yang bisa disebabkan fraktur psoas, iliotibial band (ITB) yang kaku, ataupun karena proses patologis di intra atau ekstra artikuler. Palpasi pada SIAS, krista iliaka dan spina iliaka posterior superior (SIPS). Aspek posterior bermanfaat ketika menilai ada tidaknya skoliosis, dari lateral bisa menilai lordosis atau kifosis serta gerakan kolumna vertebralis. Posisi Duduk untuk menilai LGS panggul, fungsi motorik (otot femur, obturator, gluteus

superior dan saraf iskiadikus), sensorik (inervasi dari L2- S1), refleks tendon, pulsasi arteri dorsalis pedis, tibiali posterior dan poplitea, serta diamanti jika terdapat edema atau obstruksi kelenjar limfe. Dalam keadaan fisiologis, sendi panggul ketika duduk membentuk sudut 90° dan endorotasi sekitar 10° . Pemeriksaan sendi panggul pada Posisi Supinasi adalah untuk menilai patologi di intra maupun ekstraartikuler, dengan menilai LGS, fleksi-ekstensi sendi, abduksi dan aduksi. Endorotasi sendi panggul dalam posisi supinasi maupun fleksi panggul membentuk sudut 90° , serta fleksi lutut mendekati dada membentuk sudut 110° . Fungsi abduksi maupun aduksi dilakukan dengan sendi panggul ekstensi. Palpasi dilakukan pada lokasi dengan tahanan otot yang berlebihan, termasuk otot abdomen untuk memeriksa kontraksi isometrik serta menyingkirkan adanya hernia. Pemeriksaan di daerah ligamen ilioinguinal (tes Tinel), bertujuan mengetahui ada tidaknya proses patologi nervus femoralis. Juga palpasi pada lokasi saraf femoralis kutaneus lateralis pada penderita dengan disestesia paha anterolateral (meralgia parestetika). Edema atau ketegangan otot yang menyebabkan nyeri di daerah krista iliaka, menunjukkan adanya hematoma setempat (dikenal dengan istilah hip pointer), ketegangan di daerah simfisis pubis disebabkan tendon otot rektus abdominis yang kuat, ketegangan sekitar tendon aduktor longus atau trokhanter mayor disebabkan oleh tendonitis. Ketegangan otot di bagian posterior dari trokhanter mayor mengindikasikan kemungkinan sindroma piriformis atau tendonitis otot gluteus, sedangkan ketegangan di tuberositas iskhium disebabkan oleh avulsi otot hamstring. Tes FADIR (fleksi-aduksi-endorotasi) merupakan pemeriksaan secara pasif paha dalam keadaan fleksi 90° dan dilakukan gerakan endorotasi, guna menentukan adanya impingement di anterior dan anteriolateral kolum femur dengan asetabulum. Tes

McCarthy adalah dengan memeriksa tungkai kontralateral dalam posisi fleksi 90° secara pasif, jika mengeluhkan nyeri maka kemungkinan terdapat impingement. Tes FABER (fleksi-abduksi-eksorotasi) atau dikenal juga sebagai the Patrick, bermakna dalam menentukan ada tidaknya impingement di sendi FA atau iskhiotrokhanter, kelainan iliopsoas, serta kapsulitis. Tes Gaenslen adalah untuk memeriksa sendi sakroiliaka (SI) dan nyeri di bagian posterior paha. Untuk menentukan ada tidaknya impingement maka bisa dilakukan dengan ekstensi, aduksi dan eksorotasi panggul. Tes straight leg raise (SLR) atau dikenal juga dengan tes Stinchfield, merupakan manuver pemeriksaan dengan elevasi tungkai hingga 45° disertai tahanan pada bagian proksimal sendi lutut; untuk menilai kelemahan otot atau nyeri di anterior paha. Tes SLR ini juga untuk menilai kekuatan otot psoas dan kelainan intraartikuler di labrum. Pemeriksaan dari Posisi Lateral dengan posisi barbaring ke sisi lateral, dengan sisi yang nyeri berada di superior guna memeriksa kelainan intraartikuler sendi panggul. Palpasi pada otot gluteus maksimus, sendi SI, nervus iskiadikus, piriformis, tensor fascia lata (TFL), ITB, bursa trokhanter mayor, serta tuberositas iskhium. Trokhanter mayor merupakan tempat perlekatan dari 5 otot: gluteus medius dan minimus (di sisi lateral), piriformis, obturator eksternus dan internus (di sisi medial); sehingga memerlukan pemeriksaan yang lebih cermat. Pemeriksaan pasif aduksi atau tes Ober yaitu dengan pasien dalam posisi barbaring lateral di sisi yang normal, kemudian melakukan 3 tes: (1) tes kontraktur TFL dengan ekstensi sendi panggul dan lutut, (2) kontraktur gluteus medius dengan ekstensi panggul (0°) dan fleksi lutut (45–90°), dan (3) kontraktur gluteus maksimus dengan rotasi bahu ke belakang, fleksi panggul dan ekstensi lutut. Tes FADDIR dan FABER juga bisa dilakukan dalam posisi lateral demikian, guna

memberikan ada tidaknya kelainan di intraartikuler dan peritokhanter. Pemeriksaan dalam Posisi Pronasi bertujuan untuk memeriksa sendi SI, apakah merupakan sumber nyeri atau tidak; serta untuk memeriksa anteversi femur. Tes Craig dilakukan dengan fleksi lutut 90° dan tungkai bawah sebagai tuasnya, kemudian melakukan endorotasi sendi panggul hingga trokhanter mayor tampak menonjol untuk mengetahui ada tidaknya anteversi atau retroversi. Tes ini juga untuk memeriksa nyeri panggul maupun fraktur stres kolum femur akibat suatu trauma.

Tabel 1. Lingkup Gerak Sendi (LGS) panggul dan paha. ⁸

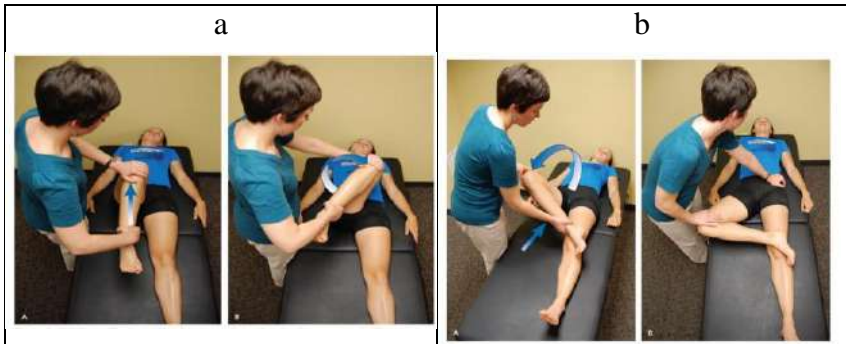
Jenis Gerakan	LGS
▪ Fleksi	120 ⁰ (lutut difleksikan)
▪ Ekstensi	20 ⁰ (lutut di ekstensi Jan)
▪ Abduksi	40 ⁰
▪ Aduksi	25 ⁰
▪ Endorotasi	35 ⁰
▪ Eksorotasi	45 ⁰

Pemeriksaan palpasi bisa dilakukan untuk mencari trigger lokasi nyeri, antara lain: vertebra lumbal, sendi sakroiliaka, simfisis pubis, tonus (perut) otot, aspek lateral trokhanter mayor dan bursa trokhanter. Palpasi pada spina iliaka anterior superior (SIAS), spina iliaka posterior superior (SIPS), dan krista iliaka berguna dalam menilai simetrisitas sisi kanan dan kiri. Palpasi arteri dorsalis pedis dan tibialis bisa menilai vakularisasinya. Pemeriksaan terhadap ligamentum dan kapsul sendi panggul dilakukan guna menilai intak tidaknya. Bagian anterior sendi panggul terdapat ligamentum iliofemoralis (“Y” ligament) dan pubofemoralis, di bagian posteriornya terdapat ligamentum iliofemoralis dan iskhiofemoralis. Ligamentum iliofemoralis berperan dalam keadaan ekstensi dan eksorotasi

sendi panggul, ischiofemoralis pada saat endorotasi dan adduksi, serta ligamentum pubofemoralis saat abduksi. Pemeriksaan kekuatan otot dilakukan terhadap fungsi adduksi, abduksi, fleksi, ekstensi, endo dan eksorotasi, serta fleksi dan ekstensi lutut. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan jongkok, meompat ke depan, berdiri satu kaki, serta pemeriksaan isometrik dan isokinetiknya. Sendi panggul mendapatkan inervasi dari pleksus lumbosakral (predominan L3) dengan dermatomnya di daerah anterior dan medial bagian distal paha hingga ke lutut. Tes straight leg raise (SLR) untuk memeriksa keterlibatan pleksus lumbosakral, serta pemeriksaan refleks kuadriseps dan tendon Achilles untuk menentukan ada tidaknya radikulopati lumbal. Pemerikaan gerakan tambahan sendi panggul seperti menggelincir ke anterior- posterior, ke supeiror simfisis pubis, serta antero dan postero rotasi os ilium.⁷



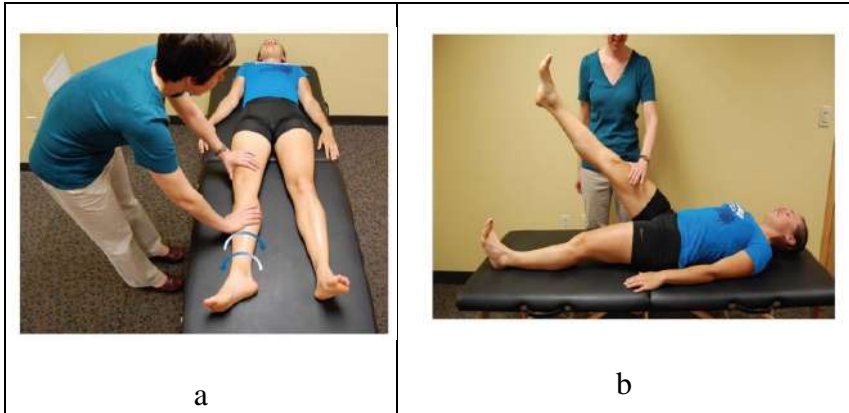
Gambar 1. Pemeriksaan inspeksi: a) “C” sign dengan jari telunjuk dan jempol sebagai penanda lokasi nyeri, b) Gaya berjalan taipse antalgik atau limp, c) tes trendelenburg dengan berdiri di atas satu kaki dan kedua tangan di pinggang untuk menilai simetrikal krista iliaka kiri dan kanannya.⁷



Gambar 2. a) Tes FADIR (Fleksi-Adduksi-Internal Rotasi) merupakan tes untuk menilai ada tidaknya impingement, b) Tes FABER (Fleksi-Abduksi-Eksorotasi) serupa dengan tes Patrick, fleksi lutut dengan sudut 45° .



Gambar 3. Tes LGS panggul: a). Abduksi, b) Adduksi, c) Ekstensi, d) Internal dan Eksorotasi.⁷



Gambar 4. a) Tes Log roll atau Freiberg, b) tes straight leg raise (SLR) atau Stinchfield dengan melakukan elevasi tungkai sampai 45° .⁷

Pemeriksaan radiologis dilakukan jika dicurigai terdapat fraktur akut maupun karena faktor stress / patologis pada kelompok usia lanjut serta dislokasi sendi panggul, dengan melihat aspek anteroposterior pelvis dan *frog-leg lateral*. Untuk menilai jaringan lunak dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) atau artrografi, dikarenakan foto polos biasa tidak bisa secara spesifik menilai kelainan patologisnya. MRI memiliki sensitivitas 30% dan akurasi 36% dalam menilai tear di labrum, sedangkan *magnetic resonance* artrografi memiliki sensitivitas 9% dan akurasi 91%. Ultrasonografi (USG) digunakan untuk menilai tendon, bursa, serta efusi atau penumpukan cairan.⁷

Patomekanisme Nyeri Panggul⁷

Dalam melakukan suatu gerakan otot, maka diperlukan keharmonisan antara gerak otot utama dengan sekutunya.

Misalnya ketika seseorang melakukan gerakan memutar badan ke kanan, maka otot badan sisi kiri bekerja untuk menjaga keseimbangan tubuh. Ketika keseimbangan tersebut terganggu, maka bisa berpotensi cedera otot khususnya yang menjadi sumbu gerakannya. Demikian halnya dengan daerah panggul dan tungkai atas, dimana cedera bisa terjadi pada jenis-jenis olah raga dengan gerakan memutar badan, menendang, melompat ataupun lari. Sehingga menyebabkan kondisi patologis pada otot abduktor ataupun aduktor mayor, abdominis transversus, atau fleksor pinggul/ paha. Cedera tersebut bisa juga akibat terjadi sebelum melakukan gerak olah raga (peregangan) atau penanganan fisioterapi yang kurang adekuat dan menimbulkan keluhan nyeri. Sedangkan nyeri yang disebabkan suatu neuralgia, pada umumnya dikeluhkan mengenai regio anterior atau lateral paha.

Tabel 2. Etiologi lesi jaringan panggul dan paha atas.⁷

Tulang	<ul style="list-style-type: none"> - Fraktur: kolum femoris, os pubis, os pubis - Avulsi dan lesi pada apofiseal sendi - Dislokasi atau subluksasi sendi panggul - Memar tulang
Artikuler	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoarthritis sendi panggul - Impingement sendi femoroasetabuler - Osteitis pubis - Osteoporosis - Kontusio sendi - <i>Snapping</i> sendi panggul
Jaringan lunak	<ul style="list-style-type: none"> - Bursitis - Hernia inguinalis - <i>Snapping</i> otot iliopsoas atau iliotibial band (ITB) - Regangan otot kuadrisep femoris, hamstring, rektus abdominalis, otot abduktor atau aduktor femoris, iliopsoas - Sindroma piriformis - Mialgia daerah pelvis

Saraf	- Sindroma akan saraf
Nyeri rujukan	- Regio thorakal, lumbal
	- Sendi sakroiliaka
Kongenital	- Penyakit Perthes
	- Pergeseran kaput epifisis
Lain-lain	- Penyakit rematik
	- Tumor
	- Infeksi/ Inflamasi
	- Kelainan organ intraabdomen

Tabel 3. Diagnosis banding penderita dengan nyeri panggul dan paha antara lain:⁷

Tear Otot	a. Kelompok aduktor: m. aduktor longus atau brevis, gracilis
	b. m. Rektus femoris
	c. m. Rektus abdominis
	d. m. Oblikus/ transversarius
	e. Kelompok Hamstring
	f. m. Sartorius
	g. m. Iliopsoas
- <i>Tear Tendon/ Tendinitis</i>	a. Kelompok aduktor: m. aduktor longus atau brevis, gracilis
	b. m. Rektus femoris
	c. m. Iliopsoas
- Avulsi tulang atau apofisis	a. Kelompok aduktor
	b. Apofisis spina iliaka anterior inferior (SIAI)
	c. Apofisis iskhium
	d. Apofisis spina iliaka anterior superior (SIAS)
	e. Apofisis trokhanter minor
- Bursitits	a. Iliopektinus
	b. Iliopsoas
- <i>Simfisis Pubis/ Osteitis Pubis</i>	
- Osteomielitis Pubis	
- Fraktur Stress	a. Ramus pubis inferior
	b. Parasimfisis
	c. Kolum femoris

- Neuropati Jebakan
 - a. Neuralgia ilioinguinalis
 - b. Neuralgia obturatorius
 - c. Kausalgia genitofemoralis
 - Patologis Panggul
 - a. Osteoarthritis (OA)
 - b. *Slipped* epifisis kaput femur
 - Limfadenitis inguinalis
 - Hernia
 - a. Direk
 - b. Indirek
 - c. Femoralis
 - d. Obturatorius
 - e. Spigelian
 - Genitourinaria
 - a. Orkitis
 - b. Prostatitis
 - c. Hematokel/ trauma skrotum
 - d. Batu kalkulus ginjal (bagian bawah)
 - Hematoma
 - a. Traumatik langsung
 - b. Tear arteri epigastrikus inferior (selubung rektus)
 - Nyeri Rujukan
 - a. Vertebra: spondilosis, penyakit Scheuerman, HNP lumbal atas
 - b. Sendi: instabilitas sendi, sakroilitis, OA
 - Abdominal Akutum atau Inflamasi Pelvis Idiopatik
-

Nyeri Intrartikuler

Tear Labrum ^{4,9}

Labrum merupakan bagian dari asetabulum yang berfungsi sebagai: absorber terhadap beban, lubrikasi sendi, dan menyebabkan tekanan. Tear labrum asetabulum sering dijumpai sebagai etiologi nyeri panggul di daerah anterior paha dan panggul (jarang disertai nyeri di lateral atau posterior bokong) serta keterbatasan LGS, yang dijumpai saat artroskopi sebagai proses degenerasi osteoarthritis maupun karena displasia; yang menyebabkan stabilitas sendi panggul terganggu. Secara umum

jenis nyerinya tumpul, namun kadang bisa disertai nyeri tajam yang bertambah berat saat aktifitas, berjalan, duduk lama atau gerakan memutar badan. Tear ini bisa disebabkan oleh *femoroacetabular impingement* (FAI), kontusio atau tarikan otot, pubalgia, osteitis pubis, artritis inflamatorik, sindroma piriformis, artritis infeksius, bursitis, snapping hip, dislokasi kaput femur, fraktur, hernia inguinalis atau femoralis, serta massa tumor. Aktifitas yang melibatkan fleksi panggul, gerakan memutar panggul berulang, sepakbola, balet maupun berlari merupakan penyebab terjadinya tear ini. Nyeri bisa berlangsung akut maupun subakut bahkan kronik, tergantung pada proses yang melatarbelakanginya. Nyeri terasa tumpul dan tajam di daerah pangkal paha/ selangkangan dan bokong. Nyeri terasa bertambah saat berjalan ataupun duduk terlalu lama, kadang dirasakan menjalar dari area lumbosakral dan sensi sakroiliaka, terdengar suara 'klik' saat perubahan posisi. Pemeriksaan tear labrum dengan menilai cara berjalan Trendelenburg dan Limp, fleksi panggul 90°, adduksi dan endorotasi; akan menyebabkan nyeri di di daerah pangkal paha dan merupakan tanda *impingement*. Penderita tidur dalam posisi supinasi dengan panggul dan lutut fleksi 90°, kemudian melakukan endorotasi saat adduksi dan diberi tahanan; maka nyeri akan dirasakan di anterolateral panggul atau pangkal paha. Sedangkan bagian posterior panggul diperiksa dalam posisi pronasi dengan panggul dan lutut ekstensi serta dilakukan adduksi dan eksorotasi panggul secara pasif, maka tanda positi apabila nyeri dirasakan di anterior panggul atau posterior pelvis. Secara anatomis bagian anterior dan superior labrum ini memiliki banyak akhiran serabut saraf, sehingga sering terasa nyeri, tertekan ataupun nyeri yang dalam.

Deformasi Sendi⁴

Deformasi atau perubahan struktur sendi disebabkan oleh berbagai proses, antara lain: osifikasi, osteokondral, krontral, fibrosis serta terdapatnya korpus alienum. Dalam aktifitas sehari-hari sering dirasakan bunting ‘klik’, sendi yang terkunci, atau seperti terlepas; serta nyeri dan kaku di bagian anterior pangkal paha. Paling sering disebabkan oleh kejadian traumatik sebelumnya. Pada tahap lanjut akan terjadi artritis degeneratif akibat kerusakan kartilago hyalin.

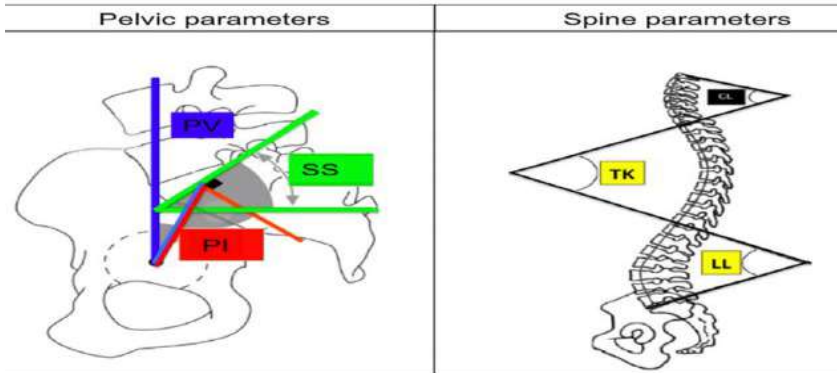
Femoroacetabular Impingement (FAI)^{1,4,10-13}

Adalah suatu kondisi patologis, di mana batas antara femur dan asetabulum tidak jelas lagi, dislokasi bagian epifisis kaput femoris, kolum femoris tidak menyatu, penyakit Legg-Calves-Perthes, osteonekrosis, sering terkait dengan proses artritis sendi panggul. Secara umum FAI ini terjadi akibat kontraktur atau gesekan abnormal antara kaput femur dengan tepi asetabulum, sehingga terjadi mikrotrauma pada labrum asetabulum dan kartilago sendinya. Sindroma FAI sudah dikenal sejak tahun 1936 oleh Smith-Petersen, yang menggambarkan perubahan bentuk asetabulum atau femur akibat pendesakan kolum os femur terhadap asetabulum. Tersering disebabkan proses mikrotrauma berulang, trauma mekanik, seperti saat berolah raga: gerakan fleksi atau endorotasi yang berlebihan ; dimana terjadi lintasan gerak yang salah, serta duduk yang terlalu lama. Sekitar 40% keluhan nyeri daerah panggul disebabkan oleh *femoro acetabular impingement* (FAI) , sedangkan tear labrum dan osteoarthritis (OA) 33% dan 24 %. Secara klinis dijumpai nyeri daerah panggul, pangkal paha, nyeri saat fleksi dan endorotasi sendi panggul. Nyeri tersebut berasal dari gesekan kolum femur dengan tepi asetabulum akibat inflamasi. Selain itu bentuk sendi panggul seperti mangkok dan

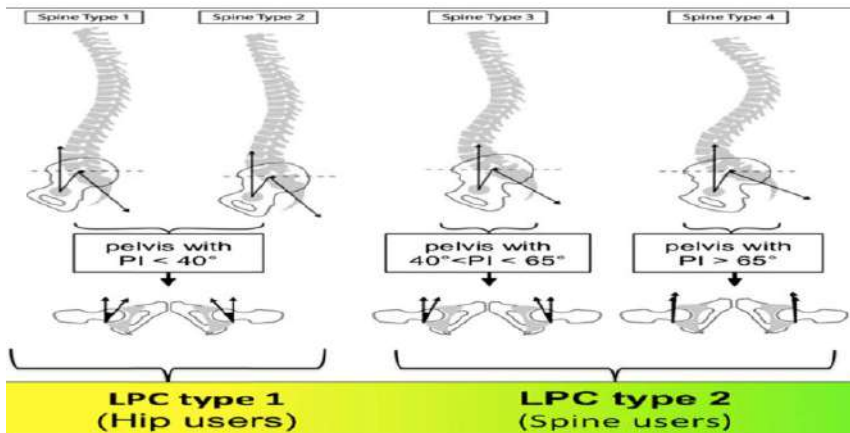
kaput femur yang masuk di dalamnya, memungkinkan terjadinya gesekan selama gerakan berlangsung. Labrum dan anterolateral asetabulum merupakan bagian yang paling sering mengalami kelainan ini (gambar 6).

FAI merupakan faktor predisposisi terjadinya tear atau degenerasi labrum serta osteoarthritis, karena faktor perubahan struktur anatomis asetabulum terhadap bagian proksimal femur. Gerakan pelvis terhadap bidang sagital yang meningkat, gerakan ke arah posterior yang berkurang saat menapaki anak tangga, perubahan posisi berbaring ke berdiri, serta posisi berdiri ke duduk atau jongkok juga merupakan faktor predisposisi FAI. Gerakan dan sudut yang terbentuk antara pelvis terhadap kolumna vertebralis (lumbal) merupakan faktor predisposisi terjadinya FAI. *Pelvic incidence* (PI) merupakan gambaran biomekanika sendi panggul di bidang anterior-posterior. Kemiringan permukaan os sakrum, gerakan pelvis serta lordosis vertebra; berperan dalam gerakan-gerakan di sekitar sendi panggul. *Lumbal pelvic complex* (LPC) merupakan gambaran sudut yang terbentuk oleh sendi pelvis dan vertebra lumbal, yang dibandingkan saat berdiri dan duduk. LPC 1 memiliki sudut kurang dari 10° dimana gerakan retroversi panggul minimal, sedangkan LPC 2 (lebih dari 10°) menggambarkan retroversi yang berlebihan saat berdiri. Pada FAI nyeri tajam dirasakan di bagian anterior saat fleksi, endorotasi, maupun abduksi paha. Selain itu nyeri bisa dirasakan di bagian posterolateral paha, eksorotasi, duduk tidak ergonomis terlalu lama atau saat perubahan posisi duduk ke berdiri yang keliru (misal saat keluar dari mobil), ataupun karena postur badan yang terlalu condong ke depan. Berjongkok, gerak ke samping ataupun menyilang dirasakan sulit, karena keterbatasan LGS endorotasi dan fleksi panggul. Tes FABER (*flexion, abduction, external rotation*) memiliki sensitivitas hingga 96%, tes FADIR

(flexion, adduction, internal rotation) sekitar 88%, tes log roll 5%, serta tes straight leg raise (SLR) 30%.

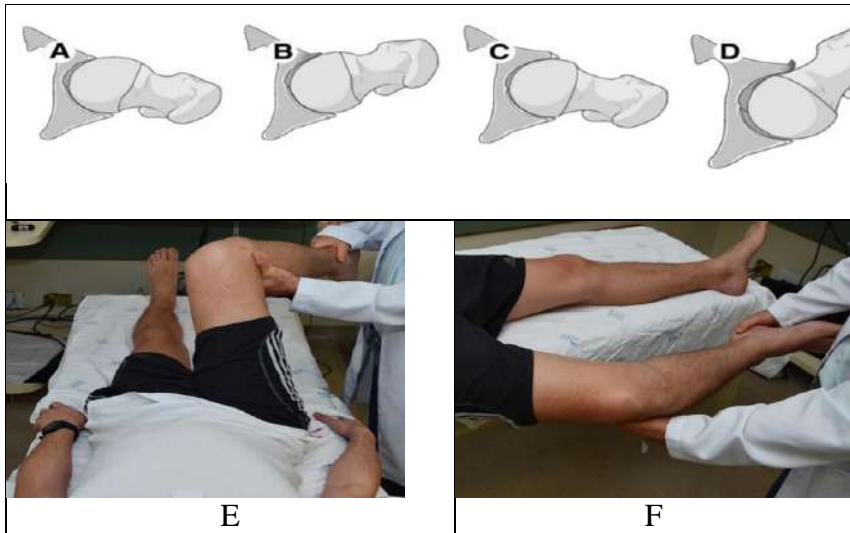


A



B

Gambar 5. A) sudut spino-pelvic LPC 1 memiliki *pelvic incidence* (PI) kurang dari 40° , merupakan faktor predisposisi minimal terjadinya FAI dibandingkan dengan LPC 2 (lebih dari 40°). SS: sacral slope (kemiringan os sakrum), PV: pelvic version, TK: thoracic kyphosis, LL: lumbar lordosis, CL: cervical lordosis.¹⁰



Gambar 6. Patomekanisme terjadinya FAI: A) kaput femur menjadi lebih rendah, B) kaput femur tampak bergesekan dengan bagian kartilago/ labrum saat gerakan endorotasi dan fleksi, C) asetabulum terlihat melingkupi hampir keseluruhan kaput sendi, D) pergerakan kolom femur hingga masuk ke cekungan asetabulum saat gerakan fleksi panggul. Pemeriksaan impingement sendi FA (E) endorotasi dan (F) eksorotasi dalam posisi supinasi.^{4,13}

Kendornya Ligamentum Sendi^{4,14}

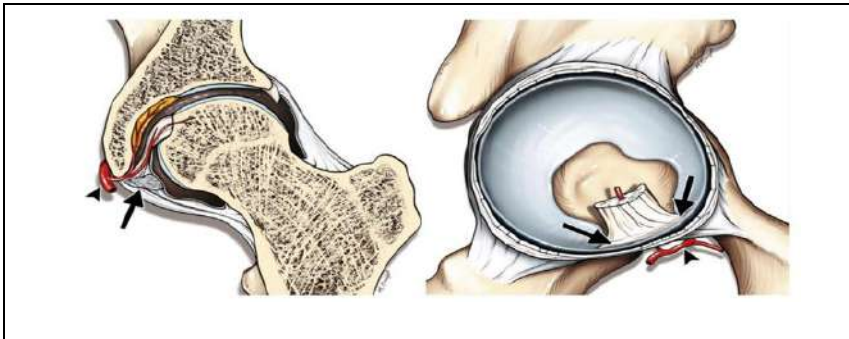
Stabilitas sendi panggul disokong oleh labrum, kapsul dan ligamentum; serta otot-otot iliopsoas anterior. Sehingga proses-proses mekanik, traumatik, maupun perubahan salah satu/ lebih struktur tersebut; akan memberikan dampak terhadap stabilitas sendi panggul. Penyakit Ehlers-Danlos, sindroma Down, and Marfan termasuk faktor resiko kendornya ligamentum ini disamping tear di asetabulumnya. Kendornya ligamentum ini juga disebabkan oleh kapsul anterior yang

kendor akibat gerakan eksorotasi dan ekstensi sendi panggul secara berulang, yang akan menyebabkan fungsi ligamentum iliofemoral terganggu. Selain itu keluhan nyeri juga dirasakan di bagian anterior, pada saat gerakan ekstensi maupun eksorotasi tersebut dan disertai keterbatasan LGS nya. Otot-otot iliopsoas menjadi kaku karena kompensasi terhadap instabilitas tersebut, nyeri lokal, maupun terasa kontraktur saat fleksi.

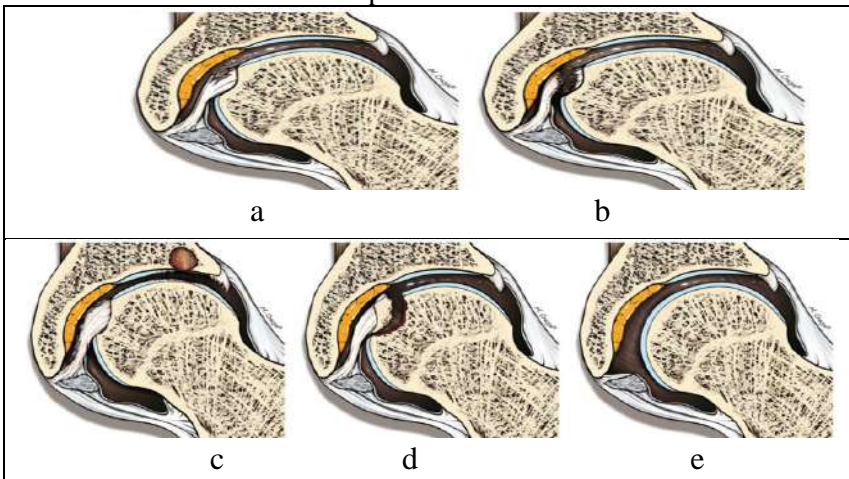
Tear Ligamentum Teres ^{4,15}

Ligamentum teres berasal dari ligamentum transversarium acetabulum di margo inferior, kemudian melekat pada periosteum di os iskhium dan pubis. Ligamentum ini terdiri dari 3 komponen: anterior, posterior (paling kuat dan tebal), dan medial (paling tipis). Tear ini dibagi menjadi 3 derajat : tear atau ruptur komplik (tipe I) biasanya pasca trauma, dislokasi sendi atau operasi, ruptur parsial (tipe II) pada nyeri subakut atau kronik di panggul atau paha, serta degeneratif (tipe III) yang terkait dengan osteoarthritis atau fragmen di kartilago. Pemeriksaan manuver *log roll* bermanfaat dalam mendiagnosis kelainan ini. Faktor resiko tear ligamentum teres antara lain: instabilitas panggul, displasia panggul, trauma berulang karena beban, osteoarthritis (OA) atau karena FAI. Secara klinis keluhan yang dirasakan tidak khas, seperti: sendi panggul yang tertarik, sendi panggul menonjol, rasa terkunci, ataupun seperti terlepas. Nyeri dirasakan saat ekstensi, fleksi ataupun endorotasi, serta sendi panggul yang terkunci atau seperti terlepas. Pemeriksaan *log roll*, *straight leg raise* (SLR) dengan tahanan, serta tes McCarthy (fleksi panggul dalam kondisi pasif dalam posisi endorotasi dan kemudian diikuti eksorotasi. Sindroma nyeri di pangkal paha menunjukkan OA atau FAI; instabilitas sendi panggul disebabkan oleh displasia; LGS yang terbatas disebabkan oleh OA, FAI, atau displasia; tes *log roll* (+)

menandakan OA atau FAI; serta nyeri gerak pasif sendi dalam posisi fleksi 90° serta endorotasi disebabkan oleh FAI.



Gambar 7. Struktur anatomi normal ligamentum teres: menyatu dengan ligamentum transversus asetabulum, melekat di os ishium dan pubis. Ligamentum teres masuk ke fovea kaput femur, mendapatkan vaskularisasi dari cabang anterior arteri obturatoria posterior.¹⁵



Gambar 8. Tear ligamentum teres: a) tear parsial, b) tear komplet, c) tear degeneratif atau traumatika, d) fraktur avulsi, e) ligamentum teres tidak dijumpai (kongenital).¹⁵

Degenerasi Kondral Sendi^{4,14}

Bagian kondral sendi bisa mengalami kerusakan atau penipisan di permukaan kartilago sendinya, disebabkan proses traumatik maupun non traumatik seperti: tear labrum, dislokasi, FAI, nekrosis avaskuler, displasia asetabulum, serta epifisis kaput femoris yang terlepas. Kerusakan kartilago sendi bagian anterior-posterior terkait dengan displasia, kelemahan sendi anterior, atau karena FAI. Keluhan nyeri tidak khas, terdapat rasa kaku dan penurunan LGS, serta tanda inflamasi. Pemeriksaan sendi panggul dalam keadaan abduksi, fleksi dan eksorotasi membantu diagnosis sinovitis atau efusi. Keadaan patologis ini berkaitan dengan aktifitas fisik dengan beban yang berlebihan seperti pada kelompok usia muda. Selain itu perlu juga diperiksa panjang tungkai yang berbeda, gaya berjalan, LGS serta tanda-tanda impingement.

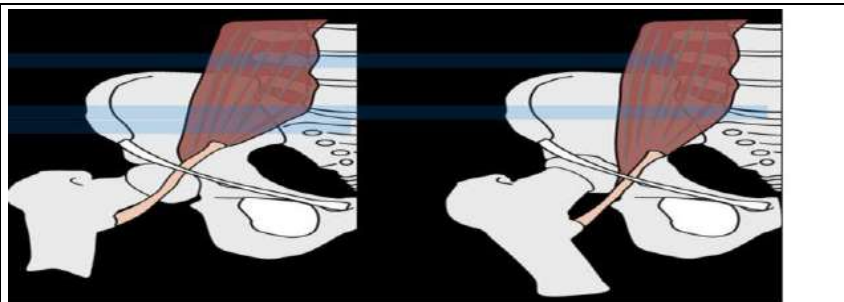
Nyeri Ekstrartikuler

Tendonitis Iliopsoas dan *Internal Snapping Hip*^{1,4,7,16}

Tendon otot-otot iliopsoas (iliakus, psoas mayor dan minor) merupakan bangunan kompleks muskulotendinosus yaitu: iliakus, psoas mayor dan minor. Posisi anatomis otot iliakus dan psoas ini memungkinkan terjadinya snapping. Kelainan tendon atau tendinopati dan bursitis iliopsoas atau *snapping hip* merupakan sindroma nyeri di daerah anterior panggul saat fleksi, dimana sendi panggul menggelincir dari posisi anatomisnya. Coxa saltans merupakan kondisi patologis panggul yang menggambarkan terjadinya *snapping* panggul (tendon iliopsoas), baik disebabkan kelainan ekstra maupun intraartikuler atau terhadap iliopectineal. Bagian posterior ITB yang menebal ataupun gluteus maksimus anterior bisa berada di atas trokhanter mayor ataupun minor, saat panggul dalam posisi fleksi, ekstensi, endo atau eksorotasi yang disertai nyeri dan

inflamasi bursa trokhanter. ITB ini berada di anterior terhadap trokhanter mayor pada saat fleksi sendi panggul, dan di posterior ketika ekstensi. Bersama dengan tensor fascia lata bersama berada di sisi lateral hingga lutut sebagai flektor, abduktor dan endorotator lutut. Snapping lainnya juga bisa terjadi pada ligamentum iliofemoral terhadap kaput femur, serta sublüksasi kaput longus otot bicip femur terhadap iskhium, dan kemudian berada di bagian anterior spina iliaca anterior inferior.

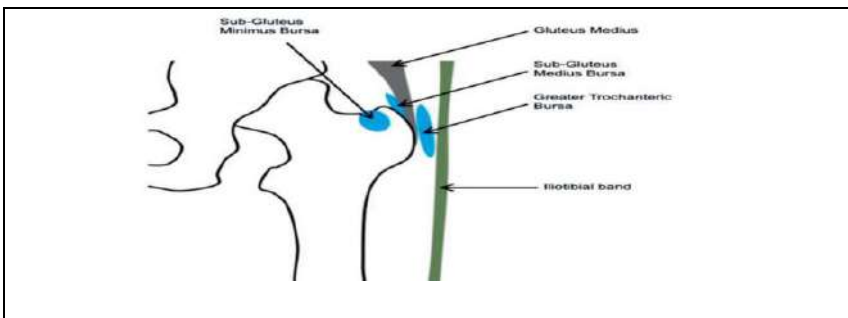
Terdapat 3 tipe *snapping* pada panggul, antara lain: *snapping* intraartikuler (kelainan labrum, massa tulang berkurang), *snapping internal* (tendon iliopsoas berada di eminensia iliopektineus, kapu femur, atau tokhanter minor), serta *snapping* eksternal (tendon ITB dan gluteus maksimus berada di trokhanter mayor). Nyeri dirasakan di bagian anterior paha saat fleksi sendi panggul, rasa terkunci atau sendi panggul tampak lebih menonjol, kadang terdengar suara klik, serta keluhan NPB. Terdapat *tenderness* di sekitar iliopsoas dan nyeri saat fleksi panggul, endorotasi maupun adduksi, serta tes FABER positif.



Gambar 9. Coxa saltans interna disebabkan oleh gerakan panggul ketika posisi fleksi, abduksi dan eksorotasi (kiri); menjadi ekstensi, adduksi dan endorotasi (kanan) menunjukkan tendon iliopsoas.¹⁶

Kelemahan otot gluteus medius sering dijumpai pada *snapping* panggul, tes FADIR ditujukan untuk memeriksa kelainan di labrum atau intrartikuler, sedangkan tes FABER (posisi supinasi) merupakan tes dinamis yang diikuti tes FADIR berguna untuk menilai ada tidaknya snapping di iliopsoas. Tes Ober adalah dengan berbaring lateral dengan sisi lesi di superior dan tungkai diangkat, bermanfaat dalam menilai tegangan pada ITB. Fleksi aktif sendi panggul yang diikuti ekstensi pasif dan abduksi, akan mendorong (jika terdapat kelainan) snapping di trokhanter mayor. Otot iliopsoas (iliacus, psoas mayor, serta minor) berperan penting terhadap kejadian nyeri panggul, di mana tendon iliopsoas sering mengalami inflamasi (tendonitis). *Great Trochanter Pain Syndrome (GTPS)*^{17,18}

Sindroma trokhanter mayor atau *great trochanteric pain syndrome* (GTPS) ditandai rasa nyeri dan kaku dirasakan di area trokhanter mayor (utamanya saat posisi lateral dekubitus), cukup sering dijumpai pada sekitar 10-25% populasi. Tes Trendelenburg positif. Fenomena ini melibatkan berbagai struktur anatomi, seperti: spasius peritrokhanter, penebalan ITB, bursitis, tendinopati atau tear otot gluteus medius dan minimus, snapping sendi panggul, serta coxa saltans externa. Lebih dari 60% mengalami pemulihan sendiri atau dengan terapi konservatif dan medikamentosa.



Gambar 10. Bursa trokhanter mayor.¹⁸

Bursitis *Iliotibial Band* (ITB), Trochanter Mayor dan Snapping Eksternal⁴

Angka kejadian kelainan di ekstrartikuler ini lebih jarang dibandingkan intraartikuler dan seringkali terkait dengan proses patologis di kolumna vertebra atau panggul. Friksi berulang trochanter mayor dan ITB menyebabkan bursitis trochanter. Nyeri dirasakan dari daerah trochanter mayor ke lateral paha, menyebabkan cara berjalan dan tidur di sisi ipsilateralnya terganggu. Manuver Ober dilakukan dengan cara penderita berbaring di sisi yang normal (sisi yang sakit di sisi tempat tidur) dengan fleksi lutut 90°, kemudian dilakukan gerakan abduksi dan adduksi. Pemeriksaan dalam posisi tidur berbaring ke sisi panggul yang normal, mempermudah memeriksa snapping ini. Pemeriksaan radiologis menunjukkan gambaran kalsifikasi di bursa, dan dengan USG dinamis akan menunjukkan snapping ITB terhadap trochanter mayor. Tendinopati atau bursitis otot gluteus bisa dijumpai bersamaan.

Cedera Otot Gluteus Minimus dan Medius⁴

Nyeri tumpul di daerah lateral panggul, disertai *tenderness* di daerah insersi otot gluteus dan gerak abduksi panggul berkurang. Tahanan sendi panggul ketika eksorotasi dalam keadaan fleksi panggul 90°, berdiri dengan satu kaki selama minimal 30 detik menjadi terbatas. Pemeriksaan radiologis menunjukan kalsifikasi di daerah tendon insersinya, biasanya dekat dengan trochanter mayor. Penebalan tendon dan akumulasi cairan tampak jelas dengan USG.

Fraktur Patologis^{4, 19}

Fraktur ini dibagi menjadi 2, yaitu: akibat kelelahan (tulang normal mengalami beban tekanan yang berulang), dan fraktur inkomplit (tulang dalam keadaan abnormal yang

mendapatkan beban tekanan normal). Kolum femoris merupakan bagian yang paling sering mengalami fraktur patologis ini, serta menyebabkan dislokasi sendi panggul. Keluhan nyeri dirasakan di panggul, pangkal paha maupun paha, serta bisa disertai radiasi nyeri ke arah lutut. Defisiensi vitamin D, osteomielitis, hipofosfatemia, osteomalasia maupun pemakaian biphosphonat jangka panjang merupakan tipe fraktur insufisiensi mineral. Fraktur patologis sering terkait dengan metastasis massa tumor atau merupakan primer. Fraktur stress sering dijumpai pada individu dengan latihan fisik yang berat, seperti olahragawan; dan mengenai os tibia, fibula, metatarsal, bagian distal femur, kolum femur, maleolus medial, radius bagian distal, serta olekranon.

Strain Otot Adduktor⁴

Otot aduktor longus berorigo di simfisis pubis dan insersio di sepertiga medial tulang femur, berfungsi sebagai fleksor sendi panggul. Otot ini merupakan salah satu stabilisator pelvis bersama dengan otot bagian bawah abdomen. Sehingga tarikan atau ketegangan pada otot aduktor longus bisa menjadi penyebab nyeri panggul, khususnya pada olahragawan. Kelemahan adduksi, keseimbangan abduksi-adduksi, atau menurunnya LGS panggul disebabkan oleh ketegangan otot adduktor longus ini. Nyeri dirasakan dari panggul dan bagian medial paha, *tenderness* teraba di sepanjang permukaan otot disertai tahanan dan kelemahan otot. Pemeriksaan MRI bermanfaat untuk membedakannya dengan osteitis pubis atau hernia.

Sindrom Piriformis^{1,4}

Keluhan nyeri punggung bawah (NPB) atau nyeri paha bagian posterior, seringkali disebabkan oleh kompresi saraf

skiatika atau iskhadikus dan iritasi di otot piriformis. Pada beberapa individu terdapat variasi topis anatomi saraf iskhadikus terhadap otot piriformis, hipertrofi otot atau spasme, serta fibrosis pasca trauma. Seringkali nyeri dan tenderness dirasakan di daerah sendi sakroiliaka ataupun sciatic notch, sehingga tidak sedikit yang salah mendiagnosis. Nyeri pada sindroma piriformis dirasakan sesuai distribusi saraf iskhadikus, dari pinggul sampai ke tumit dan kadang disertai rasa kesemutan atau baal, bahkan kekuatan yang berkurang saat berjalan. Palpasi di daerah trokhanter mayor atau *sciatic notch* terasa tenderness, atau otot yang teraba menggumpal. Tes Laseque, Freiburg dan Pace menunjukkan tahanan saat endorotasi dan abduksi maupun adduksi.

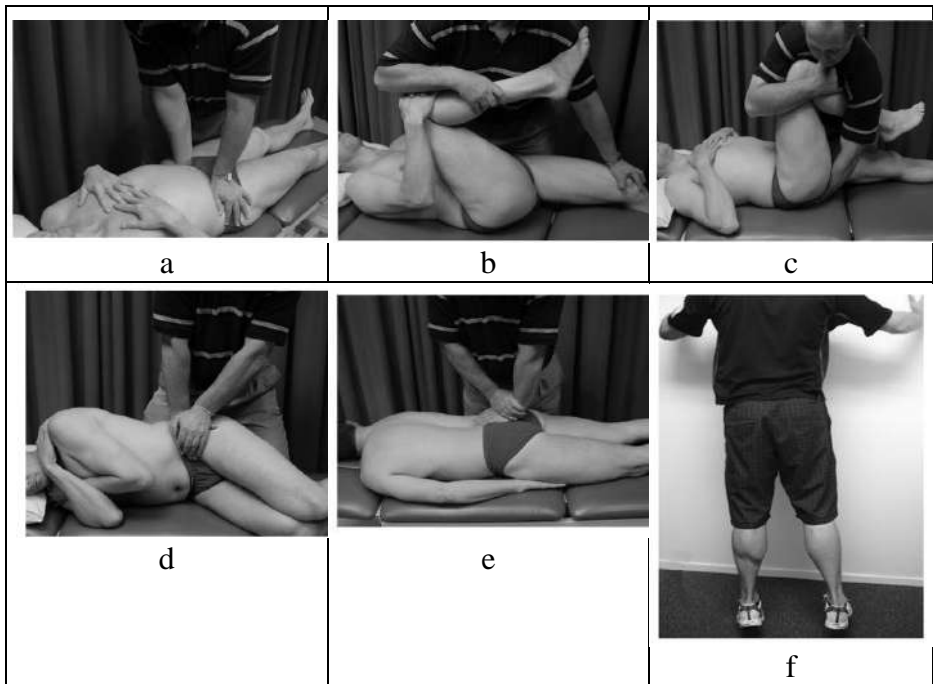
Nyeri Daerah Panggul

Kategori nyeri daerah panggul adalah sindroma klinis nyeri yang menyerupai nyeri panggul, akan tetapi etiologinya tidak berasal dari sendi panggul dan jaringan-jaringan sekitarnya.

Nyeri Sendi Sakroiliaka ^{4,15}

Sendi sakroiliaka merupakan jaringan sinovial yang dibungkus kapsul (jaringan fibrosus) di anterior dan posteriornya. Baik di anterior maupun posteriornya, kapsul sendi sakroiliaka ini diperkuat dengan ligamentum interosus di sisi posterior dan ligamentum sendi di sisi anteriornya yang menyatu dengan ligamentum iliolumbal. Nyeri sendi SI ini secara klinis adalah: nyeri dirasakan di regio sendi SI, atau nyeri yang berasal dari sendi SI (proses patologis yang mengenai sendi). Keluhan nyeri sendi ini seringkali terkait proses degeneratif karena pertambahan usia, dimana pada usia 50 tahanan celah sendi sinovial ini secara progresif menyempit. Etiologi lainnya yaitu terkait hipo atau hipermobilitas, trauma

berulang, proses artritis degeneratif, ketegangan di ligamentum, ataupun inflamasi (sakroilitis, artropati inflamatorik). Teraba *tenderness* di sepanjang permukaan sendi sakroiliaka, nyeri di bokong yang dirasakan menjalar hingga ke paha, sering salah diagnosis dengan skiatika akibat kelainan di diskus intervertebralis (nyeri diskogenik). Pemeriksaan klinis seperti: tes stabilitas sendi, berdiri di atas satu kaki lebih mendukung diagnosis dibandingkan pemeriksaan radiologis.



Gambar 10. Pemeriksaan fungsional sendi sakroiliaka (SI): a) tes distraksi, b) tes Gaenslen, c) tes *thigh trust* memeriksa sendi SI kanan, d) tes kompresi dilakukan pada sisi yang nyeri, e) tes saraf thrust menekan dan membandingkan area sendi SI yang nyeri, dan) tes drop yaitu berdiri di atas tungkai sisi sendi SI yang nyeri.⁴

Meralgia Paresthetika^{20,21}

Merupakan sindroma klinis nyeri disertai hipestesi di daerah anterolateral paha atas, akibat saraf *lateral femoral cutaneous* (LFCN). Saraf ini merupakan cabang dari pleksus lumbalis (segmen L2-3) dan merupakan saraf sensorik yang berjalan di sisi lateral otot psoas mayor serta menyilang krista iliaka. Saraf ini berakhir di ligamentum inguinalis di sisi medial dan inferior terhadap SIAS, selanjutnya ke inferior daerah paha (otot sartorius) bercabang menjadi : anterior dan posterior. Di regio paha ini memberikan persarafan untuk daerah anterolateral dan lateral. Faktor predisposisi dijumpai pada individu yang memiliki perut besar, perempuan hamil, duduk terlalu lama (melakukan perjalanan jauh), menggunakan ikat pinggang yang ketat, tumor retroperitoneal, atau cedera olah raga di daerah pangkal paha. Keluhan nyeri, baal, rasa terbakar, nyeri otot, kesemutan, atau rasa seperti getaran dering telepon seluler di daerah lateral atau anterolateral paha.



Gambar 11. Distribusi sindroma klinis meralgia paresthetika
Pubalgia Atletika, Sport Hernia atau Gilmore's Groin⁴

Aponeurosis pubis berfungsi untuk stabilisasi bagian anterior pelvis (otot rektus abdominis, otot adduktor longus) saat gerakan. Keadaan ini sering dijumpai pada olahragawan dengan sindroma klinis nyeri pangkal paha (inguinal), daerah pubis dan perut bagian bawah akibat cedera (hiperekstensi) otot rektus abdomen. Pada beberapa kasus bisa disertai dengan kelemahan otot ataupun tear atau hernia inguinalis. Nyeri dirasakan muncul sewaktu-waktu saat beraktifitas, batuk, bersin, gerakan sit up, menendang atau berlari, yang akan membaik saat istirahat. Nyeri dirasakan menjalar sampai otot adduktor femur, perineum, rektus, ligamentum inguinalis, bahkan testis.

Osteitis Pubis^{1,4,7}

Suatu keluhan LGS panggul, nyeri tajam di pangkal paha dan pubis, menyebabkan instabilitas pelvis, sebagai reaksi inflamasi pasca tindakan operatif di daerah parapubis atau retro pubis. Nyeri dirasakan menjalar ke otot perut bawah, perineum atau adduktor pangkal paha. Teraba *tenderness* di daerah simfisis dan pubis saat berdiri dari duduk dan meregangkan adduktor paha, serta instabilitas panggul dirasakan saat berdiri dengan satu kaki. Keadaan ini dialami oleh olahragawan yang mengalami cedera otot adduktor ataupun rektus femur, *overuse*, dan instabilitas anterior. Keadaan ini juga sering dijumpai pada perempuan hamil, pasca persalinan.

Sinovitis Transien dan Arthritis Septik¹

Nyeri panggul ini dilatarbelakangi proses infeksi fase akut atau pasca trauma di daerah anterior panggul, serta disertai penurunan berat badan. Arthritis septik sering dijumpai pada usia lanjut (lebih dari 80 tahun), riwayat arthritis reumatik, diabetes melitus, pasca operasi sendi panggul, maupun pemasangan implan. Di samping pemeriksaan penunjang MRI, juga

diperlukan laboratorium darah LED, CRP serta darah tepi. Aspirasi cairan purulen dilakukan ketika dengan USG maupun MRI terlihat sejumlah cairan yang terkumpul.

Osteonekrosis¹

Diagnosis Legg-Calvé-Perthes merupakan proses osteonekrosis pada anak-anak (usia 2 sampai 12 tahun) yang mengenai kaput femur, dengan perbandingan perempuan lebih sering dari pada laki-laki (14:4). Beberapa kelainan yang merupakan faktor predisposisi proses patologis ini, antara lain: systemic lupus erythematosus (SLE), penyakit *sickle cell*, akibat imunodefisiensi, infeksi virus, merokok, alkohol, serta penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang. Secara klinis ditandai nyeri yang insidental dan penurunan lingkup gerak sendinya (LGS), yang bisa memberat sejalan dengan progresifitas penyakitnya.

Osteoarthritis¹

Osteoarthritis merupakan suatu kondisi patologis yang ditandai dengan keterbatasan gerak sendi (LGS) panggul pada usia lanjut, yang terjadi secara bertahap. Nyeri yang dirasakan berintensitas tumpul, konstan, disertai rasa kaku saat gerakan; dimana keluhan ini memberat ketika berdiri lama atau mengangkat beban. Pemeriksaan penunjang radiologis menunjukkan penyempitan ruang sendi yang asimetris, terdapat gambaran osteofit, pembentukan kista, serta sklerosis daerah subkondral.

Penutup

Nyeri sendi panggul merupakan keluhan yang cukup banyak dijumpai dalam praktek sehari-hari, dimana terkait juga dengan aktifitas pekerjaan dan beban sehari-hari. Menentukan diagnosis etiologi nyeri panggul memerlukan kecermatan, dikarenakan terdapat beberapa komponen anatomi dan fungsional sendi panggul yang memiliki kemiripan satu dengan lainnya. Selain itu satu etiologi kelainan di sendi panggul bisa berlanjut menjadi kelainan anatomis dan fungsional lainnya.

Daftar Pustaka

1. Wilson JJ, Furukawa M. Evaluation of the Patient with Hip Pain. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):27-34
2. Lane NE. Osteoarthritis of the Hip. *NEJM*. 2001; 357:1413-21
3. William BS, Cohen SP. Greater Trochanteric Pain Syndrome: A Review of Anatomy, Diagnosis and Treatment. *Anesth Analg* 2009;108:1662–70
4. Tibor LM, Sekiya JK. Current Concepts Differential Diagnosis of Pain Around the Hip Joint. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2008;24(12):1407-21
5. Laslett M. Evidence-Based Diagnosis and Treatment of the Painful Sacroiliac Joint. *THE JOURNAL OF MANUAL & MANIPULATIVE THERAPY*. 2008;3(16):142-52
6. Iidaka T, et al. Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage* 24 (2016) 117-23
7. Quinn A. Hip and Groin Pain: Physiotherapy and Rehabilitation Issues. *The Open Sports Medicine Journal*, 2010;4:93-107
8. Poultsides LA, Bedi A, Kelly BT. An Algorithmic Approach to Mechanical Hip Pain. *HSSJ*. 2012;8:213–24
9. Groh MM, Herrera J. A comprehensive review of hip labral tears. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2009;2:105–17. DOI 10.1007/s12178-009-9052-9

10. Riviere C et al. Spine-hip relations add understandings to the pathophysiology of femoro-acetabular impingement: A systemic review. *Orthopedic & Traumatology: Surgery & Research.* 2017;103:549-57
11. Hegmann KT, et al. HIP AND GROIN DISORDERS GUIDELINE. Copyright © 2008-2016 by Reed Group, Ltd. Reprinted from ACOEM's Occupational Practice Guidelines, with permission from Reed Group, Ltd., www.mdguidelines.com. All rights reserved. Commercial use prohibited. Licenses may be purchased from Reed Group, Ltd. at www.mdguidelines.com
12. Rankin AT, Bleakly CM, Cullen M. Hip Joint Pathology as a Leading Cause of Groin Pain in the Sporting Population. A 6-Year Review of 894 Cases. *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. XX, No. X. DOI: 10.1177/0363546515582031
13. Volpon JB. Femoroacetabular impingement. *Rev Bras Ortop.* 2016;51(6):621-9
14. Enseki K, et al. Nonarthritic Hip Joint Pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014;44(6):A1-A32. doi:10.2519/jospt.2014.0302
15. Cerezal L, et al. Anatomy, Biomechanics, Imaging, and Management of Ligamentum Teres Injuries. *RadioGraphics* 2010; 30:1637-51
16. Yen YM, Lewis CL, Kim YJ Understanding and Treating the Snapping Hip. *Sports Med Arthrosc.* 2015 December;23(4):194-9. doi:10.1097/JSA.0000000000000095
17. Falótico GG, et al. Gluteal pain in athletes: how should it be investigated and treated? *rev b ras or top.*2015;50(4):462-8
18. Kidanu, et al. Greater trochanter is pain syndrome. *InnovAiT.* 2016;10(1):39-44. DOI: 10.1177/1755738016678645
19. Moreira and Bilezikian Stress Fractures: Concepts and Therapeutics *J Clin Endocrinol Metab*, February 2017;102(2):525-34

20. Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia paresthetica: a review of the literature. *The International Journal of Sports Physical Therapy* 2013; 8(6):883-93
21. Yeap PM, Robinson P. Ultrasound Diagnostic and Therapeutic Injections of the Hip and Groin. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2017;101(S2):6:1–12. DOI: <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.1371>

Cervical Pain Syndrome as Consequence of Computer Use in Daily Practice

Widodo Mardi Santoso

PENDAHULUAN

Nyeri muskuloskeletal leher merupakan masalah kesehatan pada masyarakat modern. Sebuah studi menunjukkan bahwa prevalensi kasus ini di masyarakat selama 1 tahun mencapai 40%. Dengan semakin meningkatnya industri serta teknologi komunikasi dan informasi maka jumlah dan tingkat penggunaan komputer dan peralatan komunikasi lain meningkat sangat cepat. Hal ini sangat berhubungan erat dengan gangguan muskuloskeletal seperti *Neck and shoulder pain* (NSP). Dari data asuransi selama 10 tahun terakhir di Swedia menunjukkan bahwa 18% pembayaran klaim diperuntukkan untuk gangguan muskuloskeletal leher dan bahu. Studi lain yang diambil dari lembaga asuransi di Amerika menunjukkan bahwa klaim kompensasi terhadap pekerja yang paling sering adalah gangguan pada leher dan bahu (Green N B, 2008).



Gambar 1. Semakin modern kehidupan manusia, aktivitas kehidupan yang berhubungan dengan perangkat elektronik semakin tinggi.(pullen JP, 2014; Reuters T, 2014)

Berbagai jenis pekerjaan dan aktivitas sehari-hari dapat mengakibatkan nyeri leher terutama bila dilakukan dengan posisi tubuh yang salah sehingga membuat leher berada dalam posisi tertentu dalam jangka waktu lama. Misalkan pekerja yang sepanjang hari hanya duduk bekerja dengan komputer, atau kegiatan sehari-hari seperti menonton televisi, menggunakan gadget yang dilakukan pada posisi leher yang salah (Palmer KT et al, 2001).

Data penelitian menunjukkan bahwa pasien yang mengalami nyeri leher kronik menggunakan pelayanan kesehatan dua kali lebih banyak dibandingkan rata-rata penggunaan pelayanan kesehatan di masyarakat pada umumnya. Pekerja dengan gangguan nyeri leher juga memiliki jumlah absensi yang sama dengan pekerja yang menderita nyeri pinggang. Sebuah penelitian yang dilakukan di Belanda menunjukkan bahwa total biaya tahunan untuk penderita nyeri leher yang diakibatkan karena penurunan produktivitas, cuti

sakit, cacat kronis dan biaya pengobatan adalah 2,1 miliar euro (868 juta USD). Lebih dari satu dekade ini, Institut Nasional untuk Keselamatan dan Kesehatan Kerja di Belanda memperkirakan bahwa biaya yang terkait dengan *work-related musculoskeletal disorders* (WRMD) adalah \$13 miliar per tahun, dan hal ini diperkirakan akan terus meningkat mencapai \$45 dan \$54 miliar (Green N B, 2008; Saeed A , Riaz H, 2018).

Patofisiologi terjadinya nyeri muskuloskeletal di leher masih belum banyak diketahui, apakah disebabkan oleh trauma atau kondisi pekerjaan. Diperkirakan nyeri muskuloskeletal di leher ini bersifat multifaktorial. Sehingga strategi pengobatan dan pencegahan juga bersifat multifaktorial dan komprehensif. Untuk meningkatkan pemahaman kita semua terhadap permasalahan ini maka tulisan ini akan membahas tentang patofisiologi nyeri leher dan bahu, diagnosis, penatalaksanaan, dan pencegahannya, dengan fokus hubungannya dengan penggunaan komputer dan alat komunikasi lain.

DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Work-related musculoskeletal disorders (WRMSD) adalah cedera atau gangguan sistem muskuloskeletal yang berhubungan dengan faktor risiko di tempat kerja. Istilah ini juga dikenal dengan berbagai terminologi seperti gangguan trauma kumulatif, cedera akibat regangan berulang, atau cedera akibat *overuse*. Pada orang-orang yang kesehariannya bekerja atau aktivitasnya sering menggunakan komputer dan alat komunikasi lain, maka WRMSD leher dan bahu adalah masalah yang paling sering dijumpai (Green N B, 2008).

Dalam makalah ini Istilah nyeri leher yang dimaksud adalah nyeri leher yang terkait dengan pekerjaan atau *work-related neck pain* (WRNP), sedangkan “komputer” mengacu pada komputer pribadi desktop, laptop atau notebook, unit

tampilan video, termasuk penggunaan *keyboard* dan perangkat penunjuk (seperti *mouse* dan *trackball*). Nyeri leher yang dimaksud dalam makalah ini adalah nyeri yang terjadi di daerah pangkal tengkorak (oksiput) sampai bagian atas punggung dan memanjang ke lateral sampai batas luar dan superior dari tulang belikat (skapula) (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Jadi istilah “*Cervical Pain Syndrome as Consequence of Computer Use*” dan *Neck and Shoulder pain related to computer use* (NSPRCU) adalah sama dan mengacu pada kondisi WRNP karena penggunaan komputer. Istilah “sakit leher dan bahu terkait penggunaan komputer” didefinisikan sebagai gangguan leher dan bahu yang disebabkan oleh pekerjaan yang menggunakan komputer yang berulang dan/atau terus menerus (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004, Skrijelj M K, 2008).

The NSP (neck and shoulder pain) yang berhubungan dengan penggunaan komputer adalah nyeri yang bersifat kronis. Berdasarkan beberapa studi, nyeri ini dapat dibagi menjadi: (1) gangguan leher dan bahu yang bersifat lokal, termasuk NSP non spesifik, degenerasi diskus servikal, kompresi akar saraf, dll; dan (2) gangguan leher dan bahu non lokal, dengan NSP yang bersifat menjalar (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004, Skrijelj M K, 2008).

EPIDEMIOLOGI

Insiden

Karena sebagian besar penelitian mengenai nyeri ini bersifat retrospektif maka sulit untuk memperkirakan insidennya terutama yang berhubungan dengan penggunaan komputer. Lebih banyak penelitian dilakukan pada populasi umum. Insiden nyeri leher selama satu tahun pada populasi umum di Inggris yang berusia 18-75 tahun adalah 17,9% (95% CI 16,0–19,7).

Untuk kasus yang bukan karena gangguan *whiplash*, Hogg-Johnson *et al*, melaporkan insidens pada populasi umum adalah 15,5-21 per 1000 orang/tahun. Insiden WRNP pada pengguna komputer berkisar antara 23,5%. Pada penelitian terbaru, pekerja kantor dan pengguna komputer mengalami insiden tertinggi mengalami nyeri leher dibandingkan dengan pekerja lain dengan insiden yang berkisar antara 36-57,5 per 100 pekerja/tahun (Wahlstrom J et al, 2004, Green N B, 2008).

Prevalensi

Sejumlah penelitian yang menampilkan data prevalensi telah dilakukan dengan seperti sampel dan kerangka waktu yang beragam. Untuk nyeri leher pada populasi umum diperkirakan prevalensinya adalah 70% dan 67%. Prevalensi nyeri leher satu tahun di antara orang dewasa berkisar antara 12,1% - 71,5% (Trinkoff AM, et al, 2002).

Dalam satu penelitian dilaporkan individu yang berusia > 30 tahun menderita dua kali lebih sering untuk mengalami WRNP (OR = 2,61, 95% CI 1,32-3,47) dibandingkan mereka yang lebih muda. Penelitian lain menunjukkan bahwa nyeri leher paling tinggi terjadi pada dekade keempat hingga kelima. Merokok juga merupakan faktor risiko untuk sakit leher. Penelitian yang dilakukan oleh Palmer, dkk di Inggris, Skotlandia, dan Wales pada 12.907 responden orang yang bekerja dengan menggunakan lengan atas dan bahu, lebih dari satu jam per hari, memiliki hubungan yang bermakna dengan rasa sakit leher. Dari sisi jenis kelamin didapatkan data, wanita lebih sering menderita penyakit ini dibandingkan pria dengan prevalens rasio (PR) = 1,3-1,7 pada wanita dan 1,2-1,4 pada pria (Trinkoff AM, et al, 2002, Sabeen F, 2013).

Faktor Risiko

Beberapa jenis pekerjaan yang berhubungan dengan nyeri leher adalah pergerakan lengan atas dan leher yang berulang-ulang, beban statis pada otot leher dan bahu, serta posisi leher yang ekstrem saat bekerja. Pada studi proseptif Ariens *et all* mendapatkan bahwa pekerja yang bekerja dalam posisi duduk yang statis > 95% dari lamanya waktu bekerja per hari merupakan faktor risiko terjadinya nyeri leher. Sebuah studi longitudinal menunjukkan lama kerja menggunakan tangan lebih tinggi dari bahu berhubungan dengan nyeri di leher. Pekerja yang sebagian besar waktunya selalu duduk menggunakan komputer mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami nyeri leher. Selain dari karakteristik fisik pekerjaan, terdapat hubungan antara nyeri leher dan tuntutan pekerjaan yang tinggi, dukungan rekan-rekan kerja yang rendah, dukungan supervisor yang rendah serta kepuasan kerja yang rendah. Karakteristik individu yang merupakan faktor risiko terjadinya nyeri leher adalah usia dan merokok (Leclerc A et al, 1999, Campeau B, 2006, Ariens GAM, 2010).

Patofisiologi

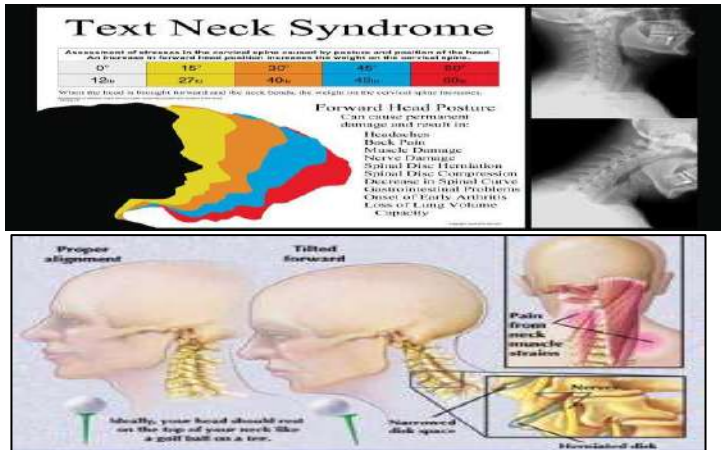
Beberapa struktur jaringan peka nyeri bisa menjadi sumber nyeri di daerah leher dan bahu. Saat teriritasi atau meradang, seperti saraf, otot, tulang, diskus, sendi facet dan ligamen mampu membangkitkan nyeri. Faktor risiko NSPRCU telah didokumentasikan oleh banyak penelitian, yaitu : (1) faktor-faktor yang berhubungan dengan pekerjaan (seperti gerakan berulang, tarikan atau ketegangan yang berlebihan, postur yang tidak tepat dan/atau posisi yang tidak ergonomis serta posisi kaki yang tidak nyaman, seperti fleksi, ekstensi atau deviasi yang tidak semestinya), (2) karakteristik pribadi, seperti

jenis kelamin dan massa tubuh, (3) faktor lingkungan, sosial budaya dan psikologis (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Pekerjaan Dan NSP

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa gerakan berulang, tarikan atau ketegangan yang berlebihan, postur yang tidak tepat dan/atau posisi yang tidak ergonomis serta posisi kaki yang tidak nyaman, seperti fleksi, ekstensi atau deviasi yang tidak semestinya dapat menyebabkan NSP pada pengguna komputer. Bekerja dalam waktu yang lama di depan komputer dan postur statis tubuh bagian atas menyebabkan leher menopang kepala, yang beratnya kira-kira 1/7 dari total berat badan. Untuk menjaga postur tersebut, otot-otot leher, bahu dan anggota badan bagian atas menjadi kelebihan beban dan akhirnya cedera. Pada postur yang tidak ergonomis karena sudut pandang yang kurang baik terhadap layar, posisi kursi serta meja yang kurang baik menyebabkan perpendekan jaringan lunak, ketegangan otot, dan kelelahan (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Telah didokumentasikan oleh beberapa peneliti bahwa ketegangan otot dan tekanan pada struktur tertentu dapat menyebabkan rasa sakit dan menjadi pemicu *circulus vitiosus* yaitu : (ketegangan otot > nyeri > peningkatan ketegangan > peningkatan nyeri). Misalnya, kondisi yang sering terjadi adalah duduk *kyphotic* dengan posisi kepala terlalu jauh ke depan, yang membuat otot-otot tulang belakang bekerja dua kali lebih keras dari biasanya. Pada posisi ini, otot leher sebagian akan kehilangan dukungan dari tulang belakang dan harus melakukan banyak tenaga untuk menjaga kepala tetap pada posisi yang buruk ini maka akan menjadi kelebihan beban dan berakibat timbulnya nyeri (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).



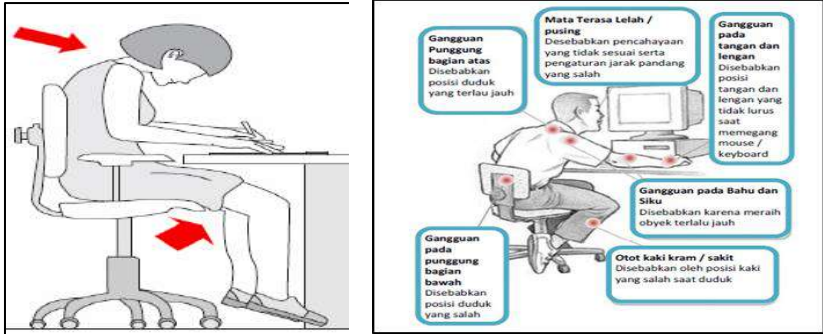
Gambar 2. Pada posisi yang kurang baik maka otot-otot leher dan seluruh jaringan penopang kepala termasuk sendi, diskus, ligamen, dll akan bekerja ekstra untuk menahan berat kepala. Semakin posisi tidak baik maka beban yang ditopang oleh struktur penunjang semakin berat. (Urbansky J, 2014; Hudson Valley, Moyo Foundation, 2014)

Bekerja di depan komputer juga akan membebani leher, bahu, dan otot tungkai atas dan beberapa sendi. Otot dan persendian menjadi stres begitu juga struktur pendukung yang lain akan mengalami kelemahan. Ketika jaringan tersebut terus kelebihan beban, cedera iskemik mulai terjadi, mungkin karena terjadi perubahan *xanthine dehydrogenase* menjadi *xanthine oksidase*. Dengan demikian, sebagai akibat dari peradangan yang berlebihan dan pembengkakan dapat menyebabkan kompresi saraf, kemunduran fungsi tendon dan ligamen dengan hasil akhir dapat menyebabkan nyeri. Selain itu, postur yang buruk dengan kelebihan beban pada leher dan otot bahu, dapat mengakibatkan tendonitis, kalsifikasi dan spondylosis servikalis. Saraf spinalis yang keluar dari sumsum tulang belakang melalui foramen intervertebralis juga dapat terkompresi sehingga NSP dan paresthesia dapat terjadi (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Karakteristik Pribadi Dan Lingkungan Pekerjaan

Faktor individual seperti usia, jenis kelamin, obesitas, keseimbangan hormon dan penyakit sistemik (seperti diabetes) juga berperan dalam menyebabkan NSPRCU. Perubahan jaringan seperti sarkopenia yang terjadi dengan seiring bertambahnya usia dapat juga menyebabkan nyeri leher. Diskus intervertebralis mulai menurun dan kehilangan kelenturannya. Diskus akan menyusut dan mempersempit ruang diantara vertebra. Perubahan itu dapat menyebabkan tidak hanya rasa sakit tetapi juga penurunan rentang gerakan leher. Degenerasi diskus intervertebralis sampai batas tertentu tidak dapat dihindari tetapi faktor-faktor seperti postur yang baik dan otot leher yang lentur dapat mengurangi risiko dan tingkat kompresi pada saraf. Namun bekerja di depan komputer dalam waktu yang lama dan intensif akan memperburuk nyeri leher dan bahu. Hubungan antara kelebihan berat badan dan NSP tidak jelas, beberapa peneliti percaya bahwa obesitas cenderung mengganggu kelenturan sistem muskuloskeletal dan kesulitan gerakan sehari-hari (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa NSP lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria. Banyak lingkungan tempat kerja yang kurang mengakomodasi aspek antropometri wanita karena ukuran tubuhnya yang relatif lebih kecil. Sebagian besar tempat kerja dirancang berdasarkan data antropometrik untuk pria, dan karenanya tidak ergonomis bagi wanita. Wanita mengalami paparan yang lebih besar terhadap stresor biomekanik ketika melakukan tugas yang sama dengan pria. Karena wanita memiliki bahu yang lebih kecil, ukuran *keyboard*, *mouse* dan *track-ball* rata-rata memaksa wanita untuk meregangkan otot dan sendi untuk bekerja (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).



Gambar 3. Perubahan usia, hormonal, dan penyakit sistemik dapat mengurangi daya toleransi terhadap lingkungan kerja yang kurang ergonomis. Juga banyak ditemukan lingkungan tempat kerja yang kurang mengakomodasi aspek antropometri wanita karena ukuran tubuhnya yang relatif lebih kecil. (Nuruddin M, 2013)

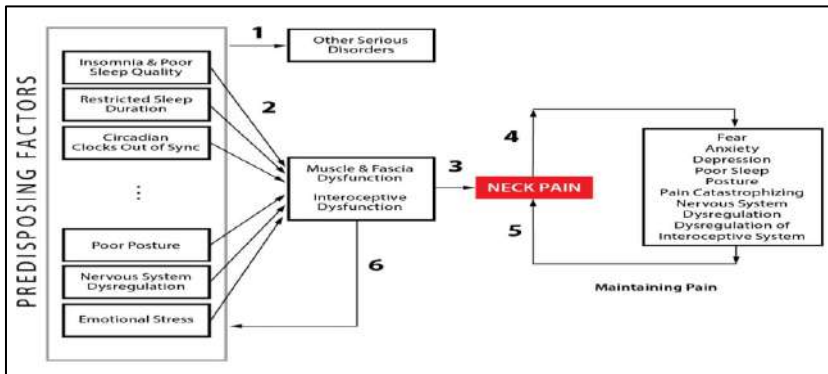
Ada juga faktor-faktor lain di lingkungan kerja yang berperan untuk menyebabkan NSPRCU seperti suhu ruangan yang rendah dan struktur tambahan seperti penggunaan *arm rest* yang akan mengurangi insiden NSP (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Faktor Sosial Budaya Dan Psikologis

Pengalaman nyeri adalah fenomena kompleks yang meliputi komponen somatik, psikologis dan budaya. Nyeri servicobrachial sangat terkait dengan faktor psikologis dan sosial. Faktor psikologis dan tipe kepribadian sangat mempengaruhi kondisi ketegangan otot. Kedua faktor tersebut berkontribusi terhadap kontraksi yang berkelanjutan seperti pada otot trapezius yang menyebabkan rasa sakit dan kekakuan. Pada observasi klinis yang berkelanjutan menunjukkan bahwa NSP kronis dapat disertai dengan gejala depresi (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Mekanisme antara NSP dan depresi memang masih dalam diskusi yang menarik, namun telah dikemukakan bahwa nyeri kronis merupakan ekspresi dari gangguan depresi yang mendasarinya. Pendapat ini didasarkan pada pengamatan bahwa ada beberapa gejala depresi yang khas digantikan oleh manifestasi somatik berupa rasa nyeri. Stres psikofisiologis akan meningkatkan ketegangan otot dan ketegangan otot yang tinggi meningkatkan risiko cedera (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Lundberg dkk, telah menyelidiki respon sistem saraf otonom di tempat kerja dan ketegangan otot trapezius. Hasil penelitian menunjukkan bahwa katekolamin dan kortisol urin, kortisol saliva, tekanan darah, denyut jantung, dan aktivitas EMG otot trapezius berada pada tingkat yang lebih tinggi di tempat kerja daripada saat istirahat. Tekanan darah sistolik dan diastolik juga secara signifikan lebih tinggi baik di tempat kerja maupun saat istirahat pada sample dengan nyeri berat dibandingkan dengan sample yang menderita nyeri ringan (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).



Gambar 4. Stres psikofisiologis akan meningkatkan ketegangan otot dan ketegangan otot yang tinggi meningkatkan risiko cedera. Nyeri kronis dapat terjadi karena adanya gangguan psikofisiologis berupa kecemasan dan gangguan depresi. (Targovitsky R, 2019)

Gejala Klinis

Gejala awal NSPRCU adalah kekakuan otot leher dan bahu, kelelahan, dan nyeri yang bersifat tumpul. Rasa sakit mungkin diperburuk dengan menggerakkan leher dan bahu, dan mungkin lebih berat di malam hari. Jika didapatkan juga herniasi diskus servikalis dengan saraf dan/atau kompresi akar saraf maka rasa sakit mungkin lebih kuat dan disertai dengan kelainan sensorik lainnya yang sesuai dengan distribusi saraf yang terkena (Green N B, 2008).

Gejala-gejala nyeri leher antara lain terasa sakit di daerah leher dan kaku, nyeri otot-otot leher yang terdapat di leher, sakit kepala dan nyeri kepala seperti migraine. Nyeri leher akan cenderung merasa seperti terbakar. Nyeri bisa menjalar ke bahu, lengan, dan tangan dengan keluhan terasa baal atau seperti ditusuk jarum. Nyeri yang tiba-tiba dan terus menerus dapat menyebabkan bentuk leher yang abnormal yaitu kepala menghadap ke sisi yang sebaliknya yang dikenal dengan istilah tortikolis (Andersen J, Kaergaard A, 2000).

Nyeri juga bisa menjalar ke kepala menyebabkan rasa sakit kepala pada satu sisi atau dua sisi. Otot-otot leher menjadi tegang, bila disentuh terasa perih dan keras. Nyeri bisa disertai dengan perasaan lemah pada bahu dan lengan. Bisa juga dirasakan kesemutan pada lengan dan jari-jari (Andersen J, Kaergaard A, 2000).

Diagnosis

Nyeri leher dan bahu adalah keluhan yang dapat disebabkan oleh beberapa kondisi. Terapi yang tepat selalu didasarkan pada diagnosis yang benar. Oleh karena itu riwayat medis dan gejala pasien saat ini harus diperiksa dengan cermat. Jika terjadi NSP tanpa ditemukan sebab yang spesifik atau gangguan sistemik lain, dan pasien tersebut memiliki riwayat

penggunaan komputer yang berulang maka diagnosis NSPRCU dapat dibuat (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Karena NSPRCU dapat disebabkan oleh gangguan leher dan bahu yang bersifat lokal dan juga non-lokal maka semua pasien yang mengeluh NSP harus dilakukan evaluasi minimum sebagai berikut: (a) riwayat nyeri pada lokasi tertentu dan penjarannya bila ada, posisi tubuh yang menyebabkan perburukan atau perbaikan rasa nyeri, litigasi, obat-obatan yang digunakan dan dosis yang diperlukan untuk menghilangkan rasa sakit, serta pengecualian dari kemungkinan adanya keganasan; (b) Pemeriksaan fisik, dengan perhatian khusus pada tanda-tanda infeksi sistemik, keganasan, nyeri lokal, kekakuan otot dan rentang gerak sendi; (c) Pemeriksaan neurologi meliputi afek-emosi, kelemahan otot, atrofi, fasikulasi, kehilangan sensorik, dan refleks tendon abnormal (bisept, trisept, dan refleks brachioradialis) dan (d) sinar-X untuk menyingkirkan trauma akut atau penyakit sistemik, studi elektromiografi, *magnetic resonance imaging* (MRI) dan pemindaian tulang untuk melihat adanya herniasi servikalis, kompresi sumsum tulang belakang atau saraf akar dan disfungsi saraf serta untuk menyingkirkan tumor dan penyakit sistemik (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Penatalaksanaan

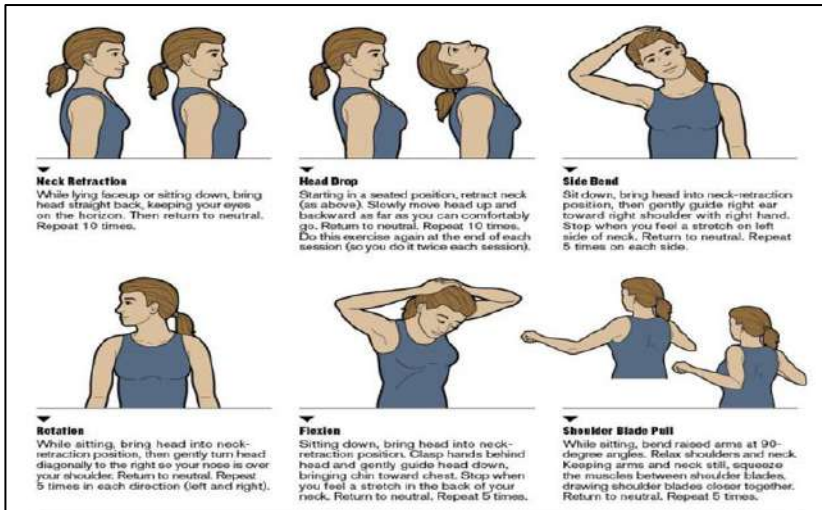
Kebanyakan kasus nyeri leher menghilang dengan sendirinya tanpa penanganan yang berarti atau hilang dengan analgetik ringan. Nyeri karena ketegangan atau keregangan otot maupun ligamentum tidak membutuhkan pemeriksaan dengan rontgen atau *scanning*. Jika nyeri leher tidak membaik setelah tiga bulan atau lebih, ini disebut nyeri leher kronik. Nyeri leher kronik membutuhkan pemeriksaan dan penanganan lebih lanjut yang lebih spesifik (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Pengobatan secara konvensional untuk nyeri leher meliputi obat-obatan, latihan fisik, *massage*, latihan otot-tot tubuh, *heat packs*, konsultasi ergonomi, traksi, *transcutaneous electro neuro stimulator* (TENS), *magnetic therapy*, edukasi penderita, injeksi steroid, *infrared light*, *ultrasound lasers*, *cooling spray* dan *stretching* (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Penatalaksanaan NSPRCU meliputi penghentian penggunaan komputer, menjaga posisi tubuh se-ergonomis mungkin dan pikiran tetap rileks. Beberapa metode terapi tradisional dan/atau intervensi fisik juga dapat digunakan. Pijat dan akupunktur dapat meringankan gejala nyeri. Latihan fisik, mobilisasi dini, termasuk berbagai latihan gerakan untuk leher dan bahu, juga dapat memberikan hasil yang baik dalam menghilangkan gejala. Jika rasa sakit masih tetap ada setelah lebih dari 1 minggu maka obat antiinflamasi non-steroid atau suntikan kortiko-steroid lokal dapat diberikan. Kadang-kadang prosedur pembedahan diperlukan ketika terjadi penekanan pada akar saraf atau saraf spinal (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004).

Pencegahan

Biasanya, NSPRCU dapat dicegah dengan: (1) mengkondisikan lingkungan kerja se-ergonomis mungkin; (2) mengubah kebiasaan kerja yang kurang baik; (3) meningkatkan latihan peregangan selama bekerja.



Gambar 5. Lakukan peregangan ringan selama anda bekerja didepan komputer. Beristirahatlah sejenak setelah bekerja secara terus menerus di depan komputer selama 1 jam, lakukan peregangan ringan dan mengalihkan pandangan dari layar komputer. (<https://id.pintres.com>)

Hal-hal berikut mungkin bermanfaat untuk mencegah NSPRCU : (Ming Z, Närhi M, Siivola J, 2004)

- Pertahankan postur se-ergonomis mungkin, terutama jika seseorang duduk bekerja sepanjang hari. Pada saat duduk, sudut sendi panggul harus melebihi 100° atau mendekati 135° supaya tekanan pada diskus hampir sama dengan posisi berdiri. Layar komputer harus disesuaikan, yaitu 15° di bawah level mata secara horizontal. Saat mengetik dengan sumber dari dokumen, maka dokumen harus diletakkan pada *document holder* sehingga ketinggiannya berada maksimal 15° di bawah garis sejajar pandangan mata. Ini mencegah agar tidak terus-menerus melihat ke atas dan ke bawah. Penopang lengan, keyboard, mouse, kursi, dll harus diposisikan se-

ergonomis mungkin. Terutama penopang lengan yang ergonomis dapat secara signifikan mengurangi beban otot leher dan lengan serta mencegah NSPRCU.

- Beristirahatlah sejenak dengan meregangkan leher setidaknya setiap jam untuk memulihkan sirkulasi dan relaksasi otot-otot yang menegang.
- Olahraga teratur untuk mencegah stres dan ketegangan yang tidak diinginkan.
- Latihan peregangan secara rutin sebelum atau disela-sela bekerja untuk leher dan tubuh bagian atas juga akan membantu.
- Posisi tidur harus tepat untuk leher dan bantal harus nyaman menopang kepala dan leher. Kasur harus nyaman untuk menopang bentuk tubuh.

Daftar Pustaka

1. Andersen J, Kaergaard A, Frost P, Thomsen J, Bonde J, Fallentin N, et al. Physical, psychosocial, and individual risk factors for neck/shoulder pain with pressure tenderness in the muscles among workers performing monotonous, repetitive work. *Spine* 2002;27:660-7.
2. Ariens GAM, Bongers PM, Douwes M, Miedema MC, Hoogendoorn WE, Van der Wal G, et al. Are neck flexion, neck rotation, and sitting at work risk factors for neck pain? Results of a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2001;58:200-7.
3. Campeau B. Watch out for multiple MSDS. *Occ Health Safety* 2006;75:100-3. (MEDICINA RISK)
4. Green N B. A literature review of neck pain associated with computer use: public health implications, *JACC* 2008; 52(3):161-168.
5. Kaergaard A, Andersen J. Musculoskeletal disorders of the neck and shoulders in female sewing machine operators: 188 prevalence, incidence, and prognosis. *Occ Environ Med* 2000;57:528-34.

6. Leclerc A, Niedhammer I, Landre M, Ozguler A, Etoire P, Pietri-Taleb F. One-year predictive factors for various aspects of neck disorders. *Spine* 1999;24:1455-62.
7. Ming Z, Närhi M, Siivola J. Neck and shoulder pain related to computer use, *Pathophysiology* 11, 2004:51–56.
8. Palmer KT, Walker-Bone K, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Coggon D, et al. Prevalence and occupational associations of neck pain in the British population. *Scand. J Work Environ Health* 2001;27:49-56.
9. Sabeen F, Prevalance of Neck Pain in Computer Users, *Annals* Apr-June 2013;19(2)
10. Saeed A , Riaz H, Risk Factors of Non-Specific Neck Pain in Students: Case Control Study, *JRCRS*. 2018;6(1):43-46.
11. Skrijelj M K. Cervical Pain Syndrome as Consequence of Computer Use in Daily Practice, doi: 10.5455/aim.2008.16.25-28.
12. Trinkoff AM, Lipscomb JA, Brown JG, Brady B. Musculoskeletal problems of the neck, shoulder, and back and functional consequences in nurses. *Am J Ind Med* 2002;41:170-8.
13. Wahlstrom J, Hagberg M, Toomingas A, Wigalus TE. Perceived muscular tension, joint strain, physical exposure, and associations with neck pain among VDU users: a prospective cohort study. *Occup Environ* 2004;61:954-5.

Pathomechanism and Pathway of Osteoarthritis

Suroto

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) adalah gangguan muskuloskeletal kronis yang sering terjadi. Menurut penelitian epidemiologik, diduga ada sekitar 43 juta penderita di Amerika Serikat saja, dan kira-kira 15% dari penduduk seluruh dunia. OA merupakan penyebab utama dari keterbatasan aktivitas serta penyebab utama absensi pada dewasa usia kerja, dan berhubungan secara bermakna dengan penurunan fungsi pada individu yang lebih tua. Pada kondisi ini OA juga menimbulkan beban ekonomi. Pemahaman tentang perubahan dini terjadinya osteoarthritis menjadi penting, dimana perubahan ini masih *reversible*, dan karenanya tindakan pencegahan dapat dimulai untuk mengembalikan atau memperlambat progresi penyakit lebih lanjut.

Semula OA hanya dianggap sebagai penyakit yang mengenai kartilago saja, namun penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa kondisi ini juga melibatkan seluruh sendi. Menghilangnya kartilago artikuler diduga merupakan perubahan primer, tapi kombinasi dari perubahan seluler dan stres

biokimiawi menimbulkan beberapa perubahan sekunder, termasuk *subchondral bone remodeling*, pembentukan osteofit, perkembangan lesi sumsum tulang, perubahan pada sinovium, kapsul sendi, ligamentum otot periartikuler, dan meniskus.

Perubahan Artilago Artikuler Pada OA

Kartilago artikuler normal pada orang dewasa terbuat dari matriks ekstraseluler (air, kolagen, proteoglikan, komponen yang sangat kecil dari garam kalsium) dan khondrosit. Kecepatan pertukaran dari kolagen relatif lambat, sementara pertukaran proteoglikan adalah cepat. Pertukaran yang normal dari komponen ini dimediasi oleh khondrosit, yang mensintesis komponen ini, serta enzim proteolitik yang bertanggung jawab atas kerusakannya. Sebagai gantinya, khondrosit dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti *polypeptide growth factors*, sitokin, stimuli fisik dan struktural dan bahkan komponen dari matriks sendiri.

OA merupakan akibat dari kegagalan khondrosit untuk mempertahankan homeostasis antara sintesis dan degradasi dari komponen matriks ekstraseluler. Tidak diketahui, bahan mana yang menginisiasi gangguan keseimbangan antara degradasi dan reparasi kartilago. Trauma yang menyebabkan *microfracture* atau inflamasi yang menyebabkan sedikit peningkatan aktivitas ensimatik memungkinkan terbentuknya partikel *wear* yang kemudian tertelan oleh makrofag setempat. Pada suatu saat tertentu, produksi *wear particle* ini menutupi kemampuan dari sistim yang mengeliminasinya, dan menjadi mediator inflamasi, menstimulasi khondrosit untuk melepaskan enzim degradasi. Molekul dari kerusakan kolagen dan proteoglikan juga diambil oleh makrofag sinovial, menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi seperti TNF α , IL-1 dan IL-6. Sitokin-sitokin ini dapat mengikat reseptor khondrosit sehingga lebih lanjut

menimbulkan pelepasan metaloproteinase dan penghambatan produksi kolagen tipe II, sehingga terjadi degradasi kartilago. Gangguan homeostasis ini mengakibatkan peningkatan kandungan air dan penurunan kandungan proteoglikan dari matriks ekstraseluler, memperlemah *collagen network* karena penurunan sintesis kolagen tipe II dan peningkatan kerusakan kolagen yang sudah ada sebelumnya. Lebih jauh, akan terjadi peningkatan apoptosis dari khondrosit.

Kartilago yang mengalami osteoartritik ditandai dengan peningkatan aktivitas anabolik dan katabolik. Mula-mula terjadi mekanisme kompensasi seperti peningkatan sintesis molekul matriks (kolagen, proteoglikan dan hialuronat) dan proliferasi dari khondrosit pada lapisan yang lebih dalam dari kartilago, yang mampu memelihara integritas dari kartilago artikuler; tetapi pada akhirnya khondrosit menghilang, perubahan matriks ekstraseluler menjadi dominan dan terjadilah perubahan osteoartritik.

Perubahan degeneratif awal pada kartilago artikuler memicu pelunakan kartilago, *fibrillation zone* di lapisan superfisial membuat celah dan membatasi ketebalan kartilago, dan perubahan ini menjadi lebih jelas dengan perjalanan waktu; kartilago menjadi tipis dan mengalami destruksi total, bahkan meninggalkan plat tulang subkhondrial dibawahnya yang menjadi terbuka sempurna. Perubahan pada kartilago artikuler ini sering disebut sebagai *chondropathy*.

Perubahan Tulang Subkhondrial Pada OA

Tidak jelas, apakah perubahan dalam tulang subkhondrial mendahului perubahan dalam kartilago artikuler atau terjadi selama progresi penyakit, sekunder terhadap proses adaptasi setelah proses biokimiawi yang terjadi dalam kartilago artikuler yang menutupnya. Yang jelas, dua proses tersebut

berkaitan erat, seperti ditunjukkan dengan adanya peningkatan secara bersama sama level dari *cartilage oligomeric matrix protein (COMP)* dan *bone sialoprotein (BSP)* individu dengan osteoarthritis dini.

Tulang subkhondrial terdiri dari plat (piring) tulang subkhondrial dan tulang trabekular serta sumsum tulang dibawahnya. Plat tulang subkhondrial sendiri terdiri dari tulang kortek yang dipindahkan dari kartilago artikuler oleh daerah kartilago yang mengalami kalsifikasi.

Properti tulang subkhondrial diatur oleh proses *modelling* dan *remodelling* yang diatur oleh sel. *Remodelling* tulang termasuk mekanisme kopel dengan resorpsi tulang dan membentuk tulang baru pada permukaan yang diresorpsi tadi, sementara *modeling* tulang adalah mekanisme yang mengatur perubahan arsitektur dan volume tulang melalui aposisi langsung pada permukaan tulang yang sudah ada. Selama proses osteoarthritis semua mekanisme tersebut mungkin terganggu pada suatu tahapan sehingga terjadi perubahan struktur tulang subkhondrial. Perubahan pada tulang berupa sklerosis dan terjadinya lesi sumsum tulang yang dapat dilihat dengan MRI, dan terjadinya *bone cysts* dalam ruang subkhondrial. Sehingga terjadi peningkatan ketebalan plat tulang subkhondrial yang progresif, modifikasi dari arsitektur tulang trabekuler subkhondrial pembentukan tulang baru pada tepi sendi yang disebut osteofit.

Pada subset penderita dengan OA, indeks resorpsi tulang menunjukkan menghilangnya jaringan trabekuler yang ditandai dengan peningkatan *cross-linked N-telopeptide* dari kolagen tipe I (NTx) dan *Ctelopeptide* (CTx), sehingga menimbulkan dugaan terjadinya penghilangan tulang trabekuler yang progresif, tidak spesifik tulang subkhondrial. Pada stadium yang lebih lanjut, proses *remodelling* yang berat terjadi di daerah destruksi

kartilago lanjut, terpisah dari sclerosis tulang yang ekstensif (deposisi osteoid), nekrosis tulang aseptik yang jelas, merupakan gambaran umum stadium lanjut. Pada area destruksi kartilago total (*eburnated bone plate*), cairan sinovial mendapatkan akses ke sumsum tulang dan memungkinkan terjadinya bone cysts yang sering terlihat pada stadium lanjut dari penyakit. Faktor pertumbuhan dari cairan synovial mungkin terlibat memicu perubahan fibrosistik dan bahkan khondrometaplastik, yang dapat menimbulkan "cartilage nodules" yang khas untuk stadium lanjut dari penyakit.

Pada tulang subkhondrial osteoarthritis, kolagen tipe I meningkat, tetapi kandungan kolagen ini tidak normal dan dapat menyebabkan mineralisasi abnormal. Pada tulang yang normal, kolagen tipe I terdiri dari rantai *heterotrimer* $\alpha 1$ dan $\alpha 2$ dengan rata rata perbandingan 2.4:1. Sedangkan pada tulang subkhondrial osteoarthritis, perbandingan ini bervariasi antara 4:1 dan 17:1 dan tampaknya bertanggung jawab atas terjadinya mineralisasi abnormal. Peningkatan kadar TGF $\beta 1$ pada osteoblast osteoarthritis, bertanggung jawab sebagian atas perbandingan abnormal kolagen I $\alpha 1$ terhadap kolagen I $\alpha 2$, dan atas produksi abnormal dari kolagen tipe I matur. Sehingga tulang subkhondrial osteoarthritis mempunyai peningkatan matriks kolagen osteoid dan mineralisasi abnormal sehingga terjadi hipomineralisasi jaringan ini. Meskipun jaringan tulang subkhondrial mengalami hipomineralisasi pada OA, peningkatan jumlah dan volume trabekula mengkompensasi keadaan ini, sehingga memberikan struktur lebih kaku yang semu. Dengan keadaan ini, tulang subkhondrial menjadi kurang mampu menyerap dan membuang energi, sehingga meningkatkan kekuatan untuk meneruskan ke sendi dan merupakan predisposisi permukaan articular untuk deformasi. Erosi tulang subkhondrial dapat disebabkan karena pemuatan

mekanik yang terganggu sehingga terjadi remodeling subkhondrial dan ini berhubungan dengan lesi sumsum tulang yang menyertai. Erosi tulang dapat dievaluasi dengan radiologi konvensional sebagai menghilangnya densitas tulang, atau dengan MRI sebagai *flattening/depression* kortek artikuler. Pemeriksaan MRI menunjukkan bahwa lesi tulang ini sendiri berhubungan dengan terjadinya dan perburukan menghilangnya kartilago.

Lesi sumsum tulang merupakan lesi degeneratif yang berupa edema, nekrosis sumsum tulang, fibrosis dan kelainan trabekuler. Ada *marker* untuk peningkatan aktivitas metabolik, dan adanya marker tersebut berhubungan dengan kerusakan kartilago lokal. Adanya lesi sumsum tulang, insidensi serta progresinya, berhubungan dengan kejadian dan perburukan dari menghilangnya kartilago, termasuk di lokasi yang berdekatan dengan lesi sumsum tulang.

Penyebab yang pasti dari *subchondral cyst-like lesion* masih harus dijelaskan, tetapi saat ini diduga bahwa ini merupakan akibat dari intrusi cairan sinovial, sebagai konsekuensi dari peningkatan tensi intra artikuler. Ini dapat berada di dalam atau di dekat lesi sumsum tulang.

Perubahan Membran Sinovial

Masih belum jelas, apakah perubahan morfologis yang terjadi pada membran sinovial osteoarthritis adalah primer, atau merupakan akibat dari inflamasi sendi, degradasi kartilago dan lesi tulang subkhondrial. Secara histologis, membran sinovial dan sendi osteoarthritis yang umumnya memicu hiperplasia lapisan sel yang membatasi, kadang-kadang disertai infiltrasi limfosit dan monosit pada *sublining layers*. Diduga bahwa sinusitis diinduksi oleh produk degradasi proteolitik matriks kartilago yang memproduksi *wear particle* dan *soluble*

cartilage-specific neo-antigen, dan juga faktor faktor lain seperti mikrokrystal dan stres mekanik abnormal. Komponen-komponen ini dilepaskan ke dalam cairan sinovial dan difagositosis oleh *synovial lining macrophages*, mengabadikan inflamasi dari membran sinovial melalui sintesis mediator, yang mengalami difusi melalui cairan sinovial ke kartilago, dan terjadi sirkulus vitiosus, dengan peningkatan degradasi kartilago dan lebih banyak inflamasi. Ini juga menjelaskan peningkatan jumlah *CD68-positive type A synoviocytes (macrophage-like)* dalam *synovial lining layer*, yang mempunyai kemampuan fagositosis. Penderita OA mengalami penebalan *synovial lining cell layer*, peningkatan vaskularisasi dan infiltrasi sel inflamasi dari membrane sinovial, dimana perubahan yang paling jelas terjadi pada stadium lanjut. Penelitian menunjukkan bahwa jumlah deposit fibrin dan derajat infiltrasi leukosit berhubungan dengan beratnya penyakit.

Sel sinovial dan khondrosit osteoarthritis keduanya menghasilkan jumlah besar *matrix metalloproteinases* (MMPs), seperti MMP-1, MMP-3, MMP-9 dan MMP-13. Sel sinovial tidak hanya mampu mensekresi enzim, tetapi juga sitokin pro inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α) yang diduga merupakan mediator progresi dan nyeri yang berhubungan dengan penyakit ini. Adipokin, seperti resistin, juga diekspresikan oleh sinovium selama terjadi OA. Jaringan sinovial tampaknya merupakan sumber utama adipokin sendi OA. Osteopontin, sitokin yang peningkatan level ekspresinya berhubungan dengan beratnya penyakit, diekspresikan dalam jumlah besar dalam jaringan sinovial dari penderita OA. Sinovium juga memproduksi *chemokines* dan *metalloproteinases* yang mendegradasi kartilago, meskipun kartilago sendiri juga memproduksi hampir semua molekul destruktif tadi dalam pola *vicious* parakrin dan otokrin. Sebaliknya, produk kerusakan kartilago akibat destruksi

mekanik dan enzimatik, dapat memicu pelepasan kolagenase dan enzim hidrolitik lain dari sel sinovial dan menyebabkan terjadinya hiperplasia vaskular dalam membran sinovial osteoarthritis.

Neovaskularisasi sinovial mungkin dikendalikan juga oleh sinovitis, karena sel inflamasi seperti makrofag sendiri dapat mensekresi faktor angiogenesis, dan dapat juga mensekresi faktor yang menstimulasi sel lain seperti sel endotel dan fibroblas untuk menghasilkan *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, yang lebih lanjut akan memicu angiogenesis. Kemudian permeabilitas pembuluh darah dan *up-regulation* dari molekul adhesi yang merupakan bagian dari angiogenesis akan memantapkan respons inflamasi. Angiogenesis dalam sinovium berhubungan erat dengan sinovitis kronis dan dapat terjadi pada semua stadium dari OA.

Konklusi

OA merupakan penyakit sendi keseluruhan yang multi faktor, dengan patomekanisme yang kompleks yang melibatkan interaksi antara jaringan sendi multipel. Pemahaman tentang proses kompleks yang menimbulkan OA adalah penting untuk pengembangan metoda diagnosis dan terapi baru.

Pathway Diagnosis OA

Diagnosis osteoarthritis secara klinis berdasarkan:

- Anamnesis
- Pemeriksaan fisik
- Pemeriksaan laboratorik dan radiologis untuk menyingkirkan artritis inflamatorik, OA sekunder dan penyebab nyeri sendi non artikuler.

Pendekatan diagnostik yang praktis untuk penderita yang datang dengan dugaan osteoarthritis adalah dengan menanyakan 3 pertanyaan:

1. Sumber nyerinya artikuler atau non artikuler
2. Bila artikuler, apakah berbasis patologi osteoarthritis
3. Bila osteoarthritis, patogenesisnya primer (idiopatik) atau sekunder

Diagnosis banding untuk OA perlu dipikirkan, seperti;

- Arthritis reumatoid
- Gout
- CPPD (*Calcium pyrophosphate crystaldeposition disease*)
- *Septic Joint*
- Polimialgia reumatika

Gambaran Klinis Osteoarthritis

- Nyeri
- Spasmus otot
- Kekakuan (*stiffness*)
- Inflamasi
- ROM (*Range of Movement*) berkurang
- Hambatan dan atrofi otot
- Instabilitas sendi
- Krepitus
- Deformitas
- Gangguan fungsi

Nyeri pada penderita OA:

- Nyeri merupakan hal yang paling penting dan sering dikeluhkan pada penderita OA
- Nyeri dirasakan lebih buruk pada malam hari, karena meningkatnya penekanan pada tulang subkhondral

- Nyeri sering meningkat pada pergerakan, dan berkurang dengan istirahat
- Beberapa struktur dapat meningkatkan nyeri pada osteoarthritis: jaringan lunak periartrikular: seperti peregangan ligamentum dan kapsul sendi; elevasi dari periosteum sekunder akibat peningkatan penekanan inatraosseus; nyeri dan kelemahan otot; inflamasi dan peregangan berlebihan dari sinovium; penjaralan dari spinal; kegagalan proses *copying* terhadap nyeri.

Distribusi kelainan dan nyeri pada osteoarthritis primer, khas mengenai sendi-sendi pada lokasi yang tertentu seperti sendi panggul, sendi lutut, kaki, spinal, tangan (sendi interfalangeal). Kekecualian dapat terjadi., tapi biasanya memicu pertimbangan akan adanya penyebab sekunder dari osteoarthritis. Sedangkan yang tidak biasa terkena osteoarthritis primer adalah sendi bahu, pergelangan tangan, sendi siku, sendi metakarpofalangeal, sendi temporomandibuler, sendi pergelangan kaki.

Spasmus otot

- Spasmus otot merupakan mekanisme protektif; karena pergerakan akan menyebabkan nyeri, maka tubuh berusaha untuk menghentikan gerakan
- Namun demikian, spasmus yang berkepanjangan sendiri akan menimbulkan spasmus karena tertimbunnya hasil metabolisme, dan kelelahan
- Pemendekan otot karena adaptasi juga dapat menimbulkan nyeri.

Kekakuan (*stiffness*)

Kekakuan dapat mengganggu pergerakan yang normal. Beberapa hal sering disebutkan menjadi penyebab kekakuan, seperti penyembuhan *microfracture* subkondral dan pembentukan kalus, yang dapat menghambat pergerakan sendi dan menimbulkan kekakuan.

Peradangan (inflamasi)

Peradangan tidak selalu terjadi, bila sendi tidak melakukan aktivitas yang berlebihan. Gejala dan tanda dari peradangan dan efusi meliputi: panas, eritema, nyeri tekan, efusi, rasa tidak enak (*discomfort*), rasa nyeri.

Gangguan pada ROM (*Range of motion*)

Kombinasi dari nyeri pada sendi, kekakuan, dan mungkin juga adanya efusi, sering menimbulkan terjadinya keterbatasan ROM. Persendian tertentu dapat menunjukkan *capsular pattern* dengan keterbatasan ROM tertentu.

Tabel 1. Capsular pattern pada OA:

Panggul	Kontraktur aduksi -karena peningkatan beban pada tepi lateral asetabulum
Lutut	Kontraktur fleksi
Ankle	Keterbatasan inversi dan supinasi – karena peningkatan beban valgus
Jempol kaki	Abduksi terbatas - <i>hallux valgus</i>
Bahu	Abduksi terbatas, rotasi lateral dan medial – krn sering terjadi kapsulitis adhesiva
Tangan	Sendi kecil jari sering terlibat
DIP	<i>Heberden's nodes</i> – pada 70% penderita
PIP	<i>Bouchard's nodes</i> – pada 35% penderita
MCP	Pada 10% penderita
CMC	Pada 60% penderita

Hambatan dan atrofi otot

Efusi akan menghambat otot-otot disekitar sendi. Ini mungkin merupakan mekanisme penyelamatan karena tekanan intra artikuler relatif menjadi positif; misalnya kontraksi otot kuadrisep menyebabkan rupturnya kapsul sendi lutut. Hambatan otot secara menahun sering menimbulkan nyeri kronik dan menyebabkan atrofi dan kelemahan.

Instabilitas sendi.

Otot disekitar sendi menjadi lemah dan tidak seimbang; episode nyeri tidak dapat diprediksi, sehingga sendi menjadi *give away*; proses ini, bersamaan dengan peregangan jaringan lunak yang menahun akan mengganggu *alignment* sendi dan akan menimbulkan instabilitas dan mungkin subluksasi.

Krepitus

Kartilago yang terkelupas dan akhiran tulang yang tergerus bergesekan satu sama lain menimbulkan suara yang khas. Suara gesekan yang ringan (*mild creaking*) menunjukkan adanya sinovitis, sedangkan suara gesekan yang kuat (*loud cracking*) menunjukkan adanya penyakit yang lanjut.

Deformitas

Pertumbuhan osteofit akan mengurangi instabilitas sendi dengan meningkatkan area permukaan artikuler perifer; perubahan demikian lebih nyata pada OA yang lanjut, tapi tidak tumbuh ekuil pada medial dan lateral; ini mungkin yang berkontribusi untuk terjadinya deformitas vagus dan varus. Bersamaan dengan terjadinya kelemahan jaringan lunak, deformitas tadi akan mengganggu biomekanik sendi.

Gangguan fungsi sendi

Semua gambaran klinis yang diuraikan diatas dapat berakibat sendi kesulitan menjalankan fungsinya. Masalah yang sering dikeluhkan adalah: berjalan jauh, naik tangga, bangkit dari kursi, menulis, membuka guci dan sebagainya. Tetapi kebanyakan penderita mengkompensasi dengan cara lain untuk melakukan aktivitasnya.

Pemeriksaan Radiologik pada OA

Perubahan gambaran radiologik yang dapat terjadi pada penderita OA adalah

- Ruang antar sendi menyempit
- Sklerosis
- Bentuk akhiran tulang berubah
- Osteofit

Daftar Pustaka

1. ACR OA Guidelines Non-pharmacological - Knee and Hip September 2009
2. Ali Mobasheri, Mark Batt. An update on the pathophysiology of osteoarthritis *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 59, 2016:333–339
3. Christian Egloff, Thomas Hügle, Victor Valderrabano Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13583
4. Johanne Martel-Pelletier Pathophysiology of osteoarthritis *OsteoArthritis and Cartilage* 2004;12,S31–S33
5. Lee JH, Ort T, Ma K, Picha K, Carton J, Marsters PA, Lohmander S, Baribaud F, Song XYR, Blake S. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro, *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(5):613-620.

6. Man GS and Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint. *Journal of Medicine and Life* January-March 2014;7(1):37-41
 7. W.B. van den Berg Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms *Osteoarthritis and Cartilage* 19, 2011:338-341
- Wise C. Osteoarthritis, In Dale DC, Federman DD eds, *ACP Medicine* section 15, chap. 10, 2010, New York, WebMD, 1-12

Spine Scanning by Ultrasound

Yusak MT Siahaan

PENDAHULUAN

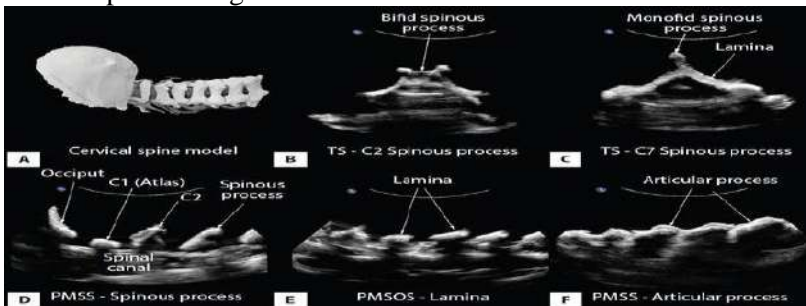
Berdasarkan panduan NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), penggunaan pindai vertebra dengan USG neuroaksial direkomendasikan pada prosedur kateter epidural dan spinal untuk mendapatkan pencitraan yang tepat. USG neuroaksial merupakan teknik lanjut yang digunakan pada pasien dengan anatomi tulang belakang yang sulit, akibat beberapa komorbid seperti obesitas, usia lanjut, dan riwayat pembedahan tulang belakang sebelumnya. Identifikasi dengan USG dinilai lebih akurat dibanding dengan asesmen klinis, karena dapat mengukur kedalaman dari ruang epidural atau kantong tekal secara akurat. Penggunaan USG dinilai menguntungkan karena mengurangi jumlah tusukan serta meningkatkan nilai kesuksesan akses epidural pada tusukan pertama sehingga meningkatkan kenyamanan pasien selama prosedur berlangsung. Sedangkan regimen yang diinjeksikan dapat berupa anestesi lokal, kortikosteroid, dekstrosa, PRP (Platelet-rich plasma), dan ablasi radiofrekuensi. Efektivitas dari jenis regimen yang diinjeksikan sangat bergantung pula pada ketepatan pencitraan dan

intervensi yang dilakukan

Pengenalan pola sonoanatomi vertebra didasarkan pada kedalaman dan gambaran bayangan akustik yang menghalangi visualisasi terkait struktur anatomi yang dicari. Penting untuk diingat bahwa gambaran permukaan tulang berupa struktur garis hiperekoik (putih) dengan bayangan densitas akustik (hitam) di bawah struktur yang lebih dalam. Struktur jaringan penyokong seperti ligamen dan membran fascial juga hiperekoik, meskipun impedansi akustiknya lebih rendah dibandingkan tulang sehingga struktur lebih dalam bisa terlihat. Sedangkan lemak dan cairan dengan impedansi akustik lebih rendah menghasilkan gambaran hipoekoik yang lebih gelap.

SERVIKAL

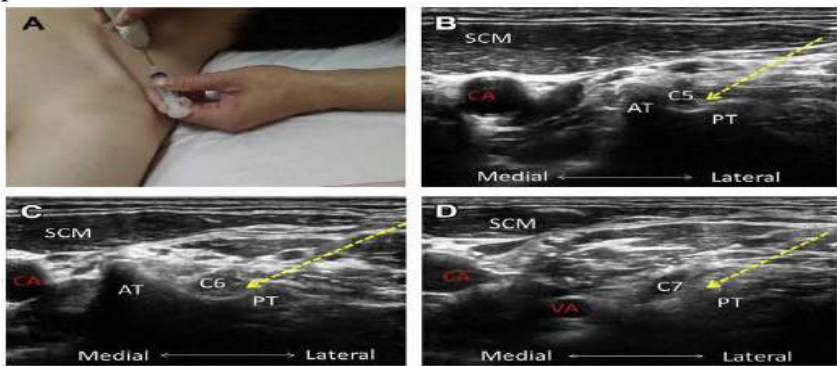
Sonoanatomi dari vertebra servikalis cukup kompleks dan membutuhkan pengalaman oleh operator. Beberapa lokasi anatomi yang vital pada area servikal antara lain trakea, arteri karotis, arteri vertebralis, saraf vagus, dan spinal cord. Selain itu resiko thrombosis oleh karena administrasi intravaskular dengan kortikosteroid kristaloid penting untuk diingat dalam intervensi area servikal. Beberapa jenis terapi injeksi pada vertebra servikalis antara lain blok akar servikalis selektif, blok pleksus servikalis superfisialis, blok ganglion Stellate, blok cabang medial servikalis, blok saraf oksipitalis mayor, dan blok saraf oksipitalis ketiga.



Gambar 1. Bayangan tulang belakang servikalis didalam air. TS – Transverse scan, PMSS – Paramedian sagittal scan, PMSOS – Paramedian sagittal oblique scan

Akar servikalis selektif

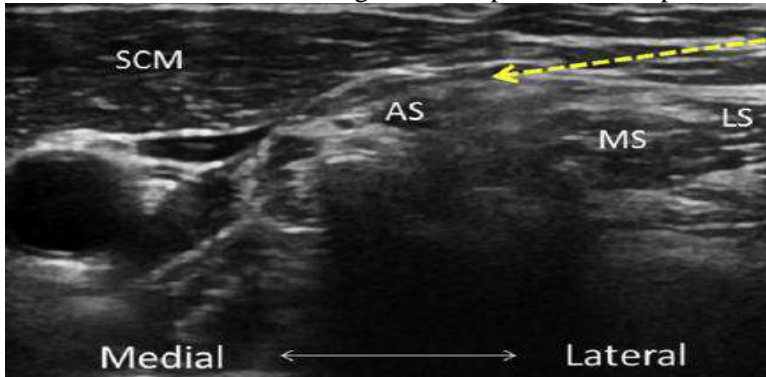
Prosedur ini dilakukan pada penderita radikulopati servikal dengan diskus herniasi atau penyempitan foraminal osseous. Untuk sonoanatominya area ini, pasien diposisikan terlentang dengan kepala dirotasikan ke arah kontralateral. Transduser diletakkan pada fossa supraclavikula pada bidang sagital dengan visualisasi pembuluh darah subclavian dan pleksus brakialis. Pleksus brakialis terlihat sebagai bayangan bipoekoik seperti anggur atau berkelompok. Terletak pada dorsal dan superior dari arteri subclavian. Transduser kemudian diarahkan lebih kranial, sehingga tampak pleksus brakialis yang diikuti arah intercalende dimana cabang saraf servikal diatur diantara otot scalene anterior dan medial. Pada posisi tersebut, cabang saraf C5 paling superfisial sedangkan cabang saraf T1 paling profunda. Pergerakan transduser menuju kepala, prosesus transversus C7 dapat dengan mudah terlihat dengan ditemukan 1 tuberkel posterior yang tajam. Oleh karena arteri vertebral memasuki foramina transversal pada level C6, lokasi arteri dipastikan pada level C7 dengan pencitraan USG.²



Gambar 2. Blok akar servikal selektif. Pasien diposisikan terlentang dengan pergerakan leher ke arah kontralateral (A) dan transduser diletakkan horisonral ketika jarum (panah kuning) dimasukkan dari lateral ke medial, mengarah ke (B) C5 (C) C6 dan (D) C7. AT – Anterior tubercle; CA – carotid artery; PT – posterior tubercle; SCM – sternocleidomastoid; VA – vertebral artery²

Pleksus servikalis superfisialis

Prosedur blok pleksus servikalis superfisialis diindikasikan pada pasien dengan rencana endarterektomi karotis dan pembedahan leher superfisialis, atau dengan nyeri leher dan telinga yang disebabkan oleh jepitan pleksus servikal superfisialis. Pasien diposisikan terlentang dengan leher dirotasi kontralateral. Jarum dimasukkan dari lateral ke medial dengan pendekatan in-plane. Transduser diletakkan secara aksial pada vertebra C4, dengan level yang sejajar dengan kartilago tiroid. Pleksus servikalis superfisialis ditemukan sebagai kelompok struktur bulat hipoeoik yang terletak pada otot sternocleidomastoid superfisial dan sisi anterior atau media dari otot skapula dan *scalene*. Prosedur ini perlu dihindarkan pada pasien dengan gangguan respiratori oleh karena anestesi lokal dapat terdistribusi kearah anterior mengakibatkan paralisis saraf phrenic.²

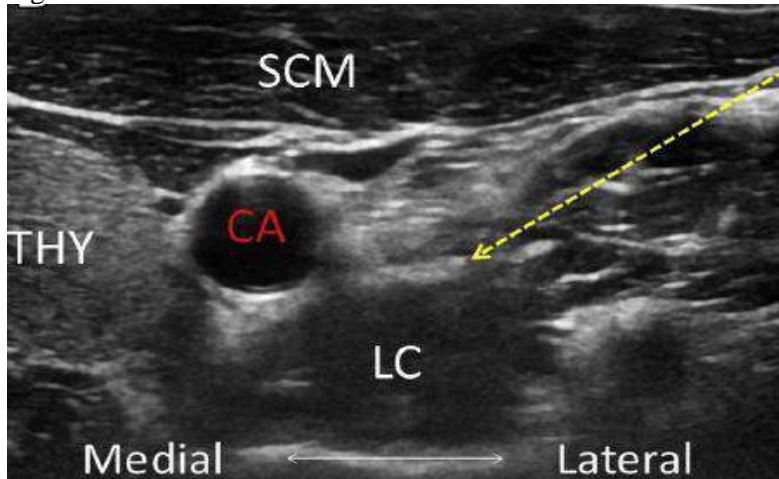


Gambar 3. Pleksus servikalis superfisialis. AS – anterior scalene muscle; LS – levator scapulae muscle; MS – middle scalene muscle

Ganglion Stellate

rosedur blok ganglion *stellate* diindikasikan pasien dengan sindrom nyeri pada kepala, leher, dan anggota gerak atas karena diregulasi aktifitas saraf simpatik. Dalam melakukan prosedur ini, pasien diposisikan terlentang dengan leher dirotasikan kearah kontralateral. Transduser diletakkan aksial di aspek anterolateral dari leher kemudian dipindahkan secara kranial dan kaudal untuk

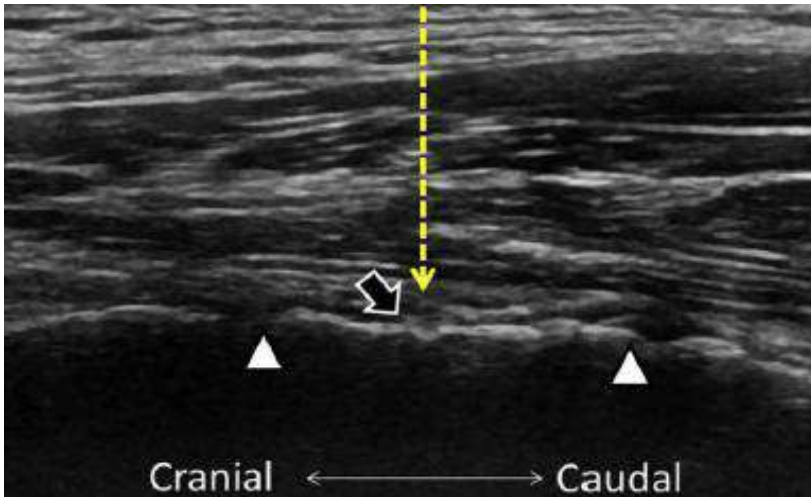
mengenal vertebra C6 dan C7.²



Gambar 4. Ganglion stellate. Transduser diletakkan horizontal dengan jarum (panah kuning) dimasukkan dari lateral ke medial, diarahkan menuju fascia prevertebral anterior ke otot longus coli (LC) dan Thyroid gland (THY)²

Cabang medial servikalis

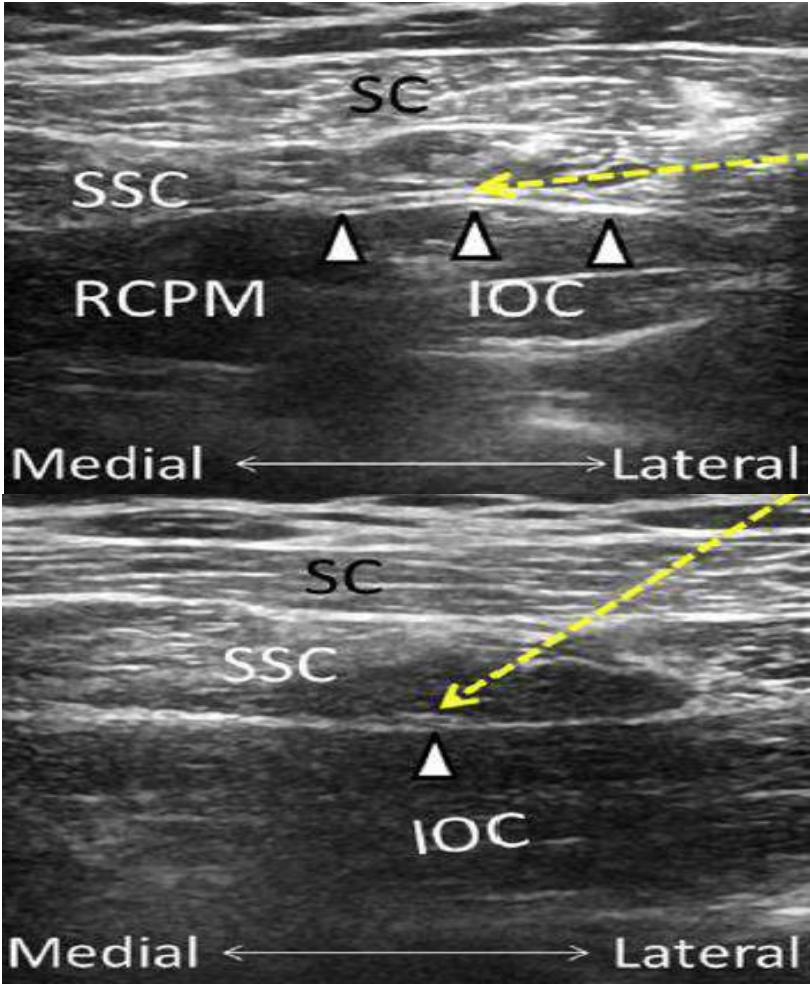
Area ini diidentifikasi dalam prosedur blok cabang medial servikalis yang diindikasikan pada kondisi nyeri terkait dengan sendi faset servikalis. Pasien diposisikan miring pada satu posisi dengan menunjukkan leher lateral. Transduser diletakkan pada aksis panjang, dengan visualisasi dimulai dari prosesus mastoid dari tulang temporal. Proses transversus tajam pada vertebra C1 terlihat sebagai hiperekoik kecil dengan sendi atlantoksipital terdapat antara prosesus transversalis dan prosesus mastoid. Transduser diarahkan ke posterior dan caudal untuk melihat prosesus artikularis inferior dari C2 sebagai gelombang tulang oblik yang menghubungkan prosesus artikularis superior dari C3. Gambaran sonoanatomi pada area lateal dari artikularis servikal terdapat puncak gelombang yang menunjukkan sendi faset.²



Gambar 5. Cabang medial servikalis (panah hitam)²

Saraf oksipitalis mayor

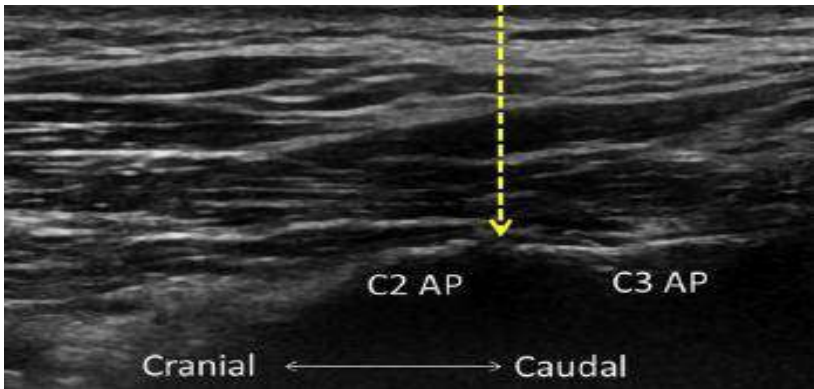
Blok saraf oksipital mayor diindikasikan pada neuralgia oksipital akibat jepitan pada area GON (Greater Occipital Nerve). Dalam melakukan blok GON diperlukan identifikasi terlebih dahulu. Teknik sonoanatominya dalam mengidentifikasi GON antara lain pasien diposisikan tengkurap dengan menekuk leher secara ventral. Transduser diletakkan dahulu secara aksial di atas garis nuchal superior dan kemudian dipindahkan secara kaudal. Cincin posterior pada atlas akan tampak sebagai struktur semisirkular hiperekoik. Transduser digerakkan lebih kaudal sehingga tampak prosesus spinosus pada vertebra servikal kedua dengan lamina di kedua sisi tampak seperti sayap burung. Sedangkan pada aksis pendek GON tampak seperti titik hipoeoik yang berlokasi pada otot kapitis semispinalis profunda dan superfisialis.²



Gambar 6. GON; IOC – Inferior obliquus capitis; RCPM – Rectus Capitis posterior major; SC – splenicus capii; SSC – Semispinalis capitis²

Saraf oksipitalis ketiga

Prosedur blok TON (Third occipital nerve) diindikasikan pada nyeri kepala oksipital akibat nyeri alih dari faset sendi C2-C3. Untuk mengidentifikasi TON, pasien diposisikan pada satu sisi dan operator menggunakan transduser pada aksis panjang di leher lateral untuk menemukan gambaran artikularis yang bergelombang. Kemudian transduser dipindahkan pada bagian paling kranial hingga atas prosesus artikularis inferior pada vertebra servikalis kedua. Jarak tulang antara prosesus artikularis inferior C2 dan prosesus artikularis superior C3 yakni sendi faset C2-C3.⁶

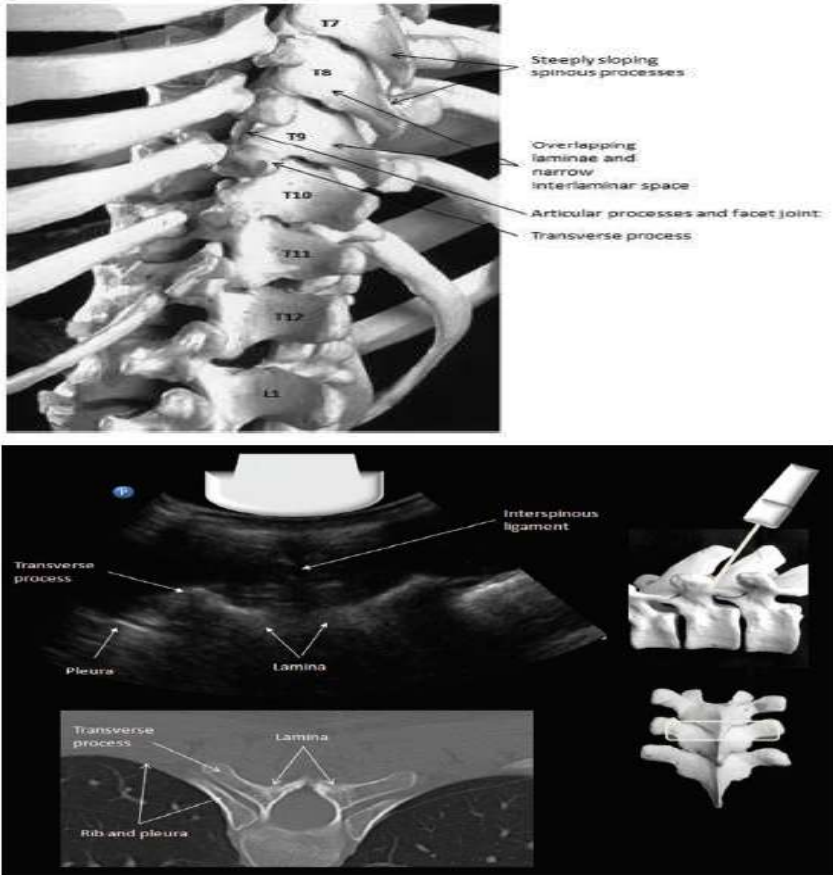


Gambar 7. Aksis pendek dari TON²

TORAKAL

Gambaran USG untuk vertebra toraks tidak berbeda jauh dengan vertebra lumbal, kecuali ruang interlaminar cenderung lebih sempit. Vertebra T1-T4 memiliki kemiripan dengan vertebra servikal tetapi berasal dari prosesus artikularis dan prosesus spinosus secara vertikal yang terproyeksi secara posterior. Vertebra T9-T12 lebih sesuai dengan vertebra lumbal, prosesus artikularis diproyeksi secara lateral, dan prosesus spinosus luas, datar dan diproyeksi secara posterior. Sedangkan T5-T8 terproyeksi secara posterior pada sudut inferior. Lamina vertebra toraks juga berlapis menghasilkan ruang

interlaminar yang sempit dan sulit diakses.³



Gambar 8. Pencitraan vertebra toraks tengah dan bawah³

LUMBAL

Pada USG, kontur pada permukaan posterior tulang pada area lumbal menghasilkan pola unik berupa bayangan akustik sebagai interpretasi sonoanatominya dari tulang belakang lumbal. Visualisasi kanal vertebra hanya mungkin ditemukan melalui jaringan lunak di

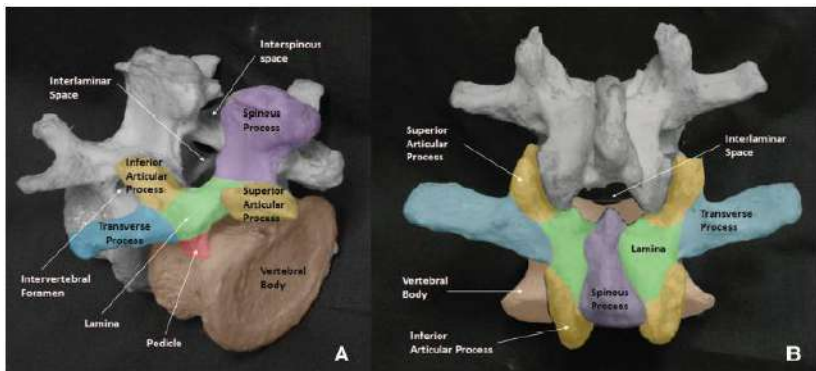
antara interlamina dan ruang interspinosus. Secara sistematis terdapat 5 gambaran untuk melakukan pemindaian tulang belakang lumbar menggunakan USG antara lain:¹

1. Prosesus transversus parasagitalis (*parasagittal transverse process*)
2. Prosesus artikularis parasagitalis (*parasagittal articular process*)
3. Interlamina/ Oblik parasagitalis (*parasagittal oblique*) - PSO
4. Prosesus spinosus transversalis (*transverse spinosus process*)
5. Interspinosus/ interlamina transversalis (*transverse interlaminar*) –

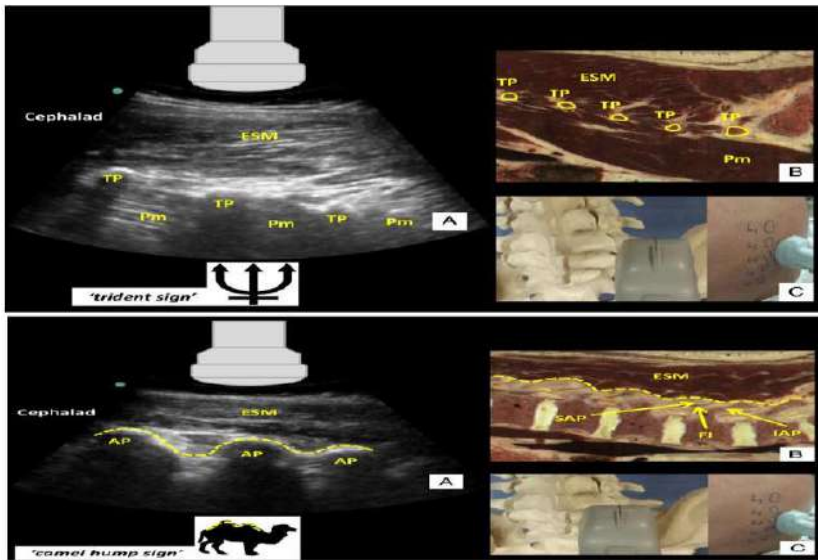
TI

Pencitraan PSI dan TI merupakan jenis yang paling umum digunakan dalam praktek klinis karena menampilkan struktur neuroaksial dengan bayangan akustik yang jelas. Struktur yang terlibat antaralain ligamentum flavum, dura posterior, spinalis kanalis, dura anterior, dan ligamen longitudinalis posterior.¹

Prosesus transversus parasagitalis (*parasagittal transverse process*) Probe diletakkan pada sisi sagital sekitar 3-4 cm lateral dari garis tengah dari tulang belakang lumal, sedikit ke arah sefalik dari sakrum untuk mengidentifikasi bayangan akustik dengan gambaran seperti jari pada prosesus transverses.¹

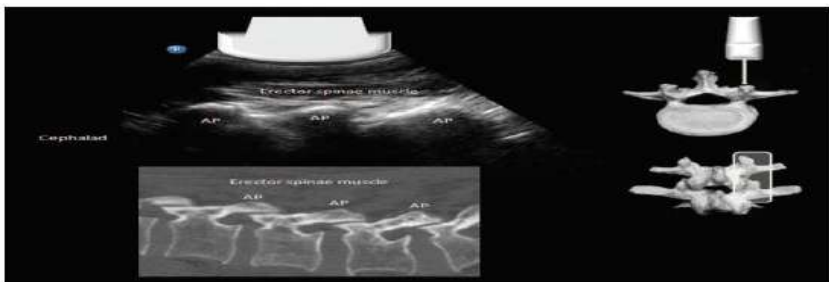


Gambar 9. Anatomi vertebra lumbar dengan pandangan (A) oblik dan (B) posterior.³



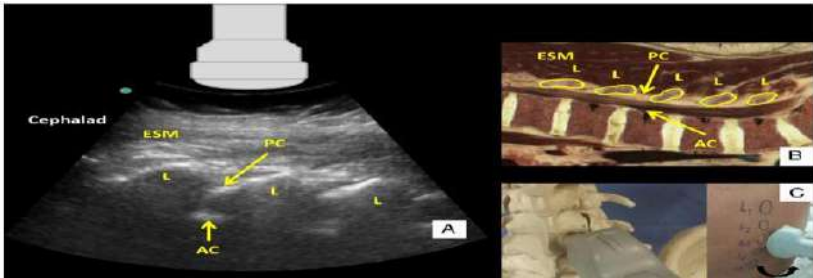
Gambar 10. Pencitraan vertebra lumbal dari prosesus transverses parasagital¹

Prosesus artikularis parasagitalis (*parasagittal articular process*) Probe diletakkan pada sisi medial dengan mengatur orientasi parasagital. Observasi transisi dari proses transversalis secara berkelanjutan, garis hiperekoik terbentuk dari prosesus artikularis.¹



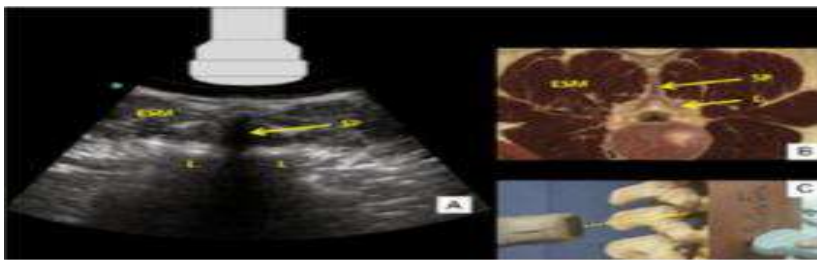
Gambar 11. Pencitraan vertebra lumbal dari prosesus artikularis¹

Interlamina/ Oblik parasagitalis (*parasagittal oblique*) – PSO Dari prosesus artikularis parasagitalis, probe dimiringkan secara oblik dengan beam USG secara medial dari kanal vertebra. Observasi transisi dari bentuk bulat seperti ‘punuk’ pada prosesus artikularis hingga tampak bayangan akustik seperti gigi gergaji di lamina dengan kompleks hiperekoik anterior dan posterior.¹



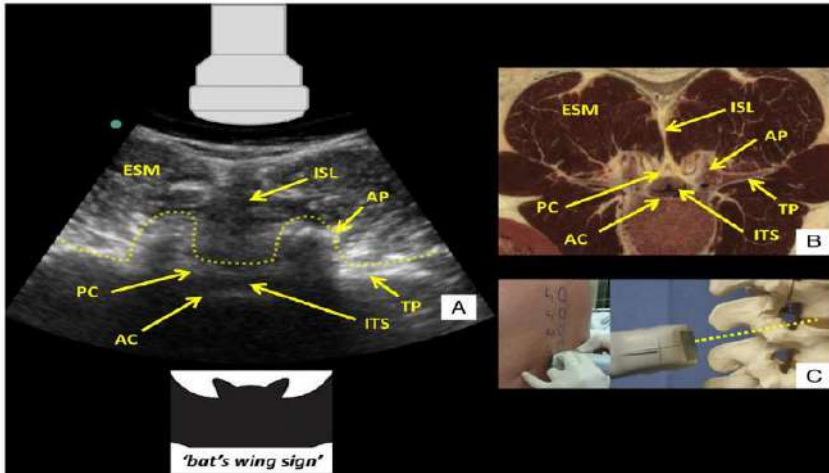
Gambar 12. Pencitraan vertebra lumbal dari oblik parasagitalis¹

Prosesus spinosus transversalis (*transverse spinous process*) Probe diletakkan secara horizontal dengan pusat probe di garis tengah. Apabila beam USG diletakkan pada prosesus spinosus, ujungnya menimbulkan gambaran hiperekoik bentuk kepala yang melebihi densitas panjang. Pada prosesus spinosus lateralis, otot spinae erektor divisualisasi dengan lamina pada vertebral menghasilkan bayangan garis anterior pada otot spinae erecto.¹



Gambar 13. Pencitraan vertebra lumbal dari prosesus spinosus transversalis¹

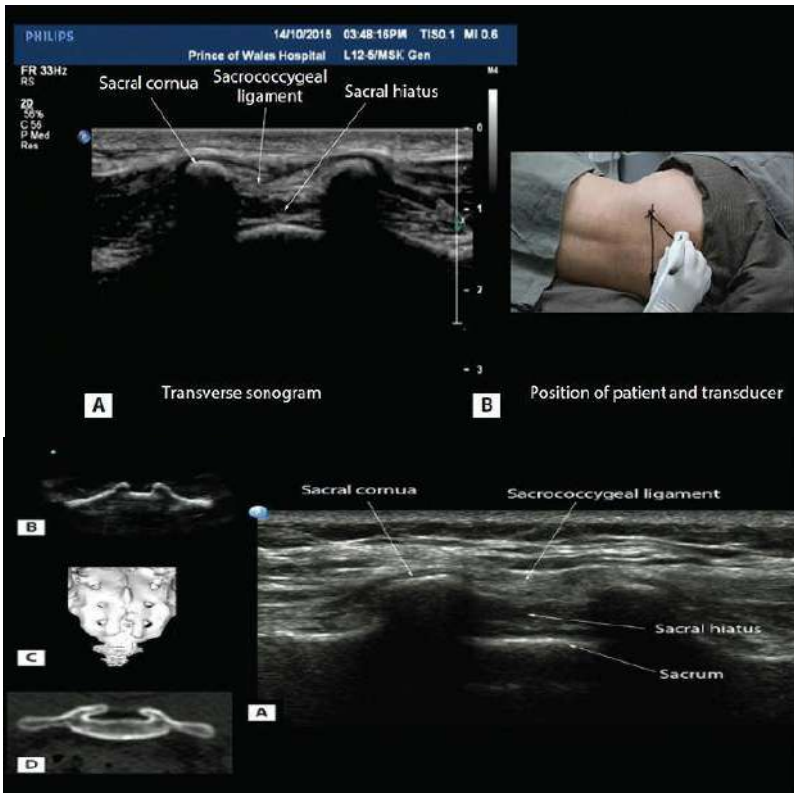
Interspinosus/ interlamina transversalis (*transverse interlaminar*) – *TI* Arahkan probe 90° dari orientasi transversa dan arahkan ke sefalik atau kaudal untuk melihat gambaran *TI* pada ruang antar lumbal. Kompleks anterior lebih utama sebagai penanda USG dibandingkan posterior. Miringkan probe sefalik dan beam untuk meningkatkan kualitas gambar, khususnya pada ruang sempit.¹



Gambar 14. Pencitraan vertebra lumbal dari interlamina transversalis¹

SAKRAL

Area sakrum ditutupi oleh ligamen sakrokoksigeal, dengan sisi lateral dibentuk oleh dua kornu sakral. Pada USG transversal kornu sakral akan terlihat hiperekoik seperti dua struktur berbentuk U terbalik, salah satu terletak pada garis tengah.⁴



Gambar 15. Pencitraan transversalis pada vertebra sakrum⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghosh SM, Madjdpour C, Chin KJ. Ultrasound-guided lumbar central neuraxial block. *BJA Education*. 2016;16(7):213-20.
2. Chang KV, Wu WT, Ozxakar L. Ultrasound-guided interventions of the cervical spine and nerves. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2017;29(1):1-11.
3. Chin KJ, Karmakar MK. Ultrasonography of the adult thoracic and 217 lumbar spine for central neuraxial blockade. *Anesthesiology*. 2011;6:1459-85

4. Karmakar MK, Soh E, Chee V, Sheah K. Ultrasound imaging of the spine: basic considerations. Dalam Atlas of sonoanatomy for regional anesthesia and pain medicine. McGraw Hill. 2018.252-75
5. Squarcia M, Pineda C, Moreno MJ, Vas D. Cervical spine ultrasound: what should the radiologist know to perform interventional procedure. ESR. 2015:1-12.

Injection Technique of Shoulder and Spine

Yusak MT Siahaan

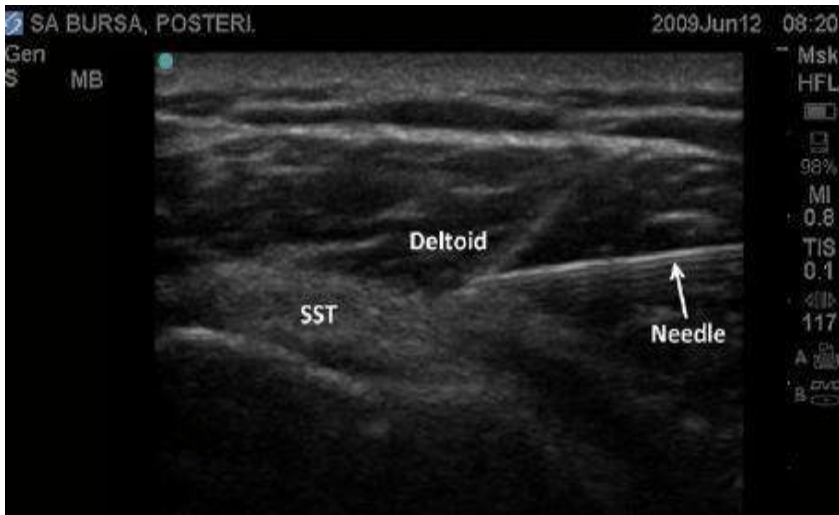
BAHU

Nyeri bahu menjadi tantangan bagi klinisi untuk mendiagnosa karena struktur anatomi yang kompleks. Insidensi nyeri bahu pada praktik klinis sangatlah tinggi dengan angka kejadian sebesar 35 banding 1000 pasien per tahun dengan dominasi sekitar 60% pada perempuan. Dari keseluruhan kasus, 60% penderita mengalami perbaikan setelah 1 tahun tetapi nyeri bahu cenderung berulang dari waktu ke waktu. Etiologi nyeri bahu umumnya disebabkan oleh trauma yang memicu inflamasi pada sendi bahu dan jaringan lunak di sekitarnya. *Osteoarthritis, kapsulitis, sindrom rotator cuff*, dan gangguan degeneratif merupakan diagnosa yang umum ditemukan. Tatalaksana pada nyeri bahu dapat berupa tata laksana pembedahan (pada kasus berat) dan non pembedahan. Tatalaksana non pembedahan dapat berupa tata laksana konservatif seperti pemberian obat NSAID dengan atau tidak dikombinasikan dengan terapi fisik. Salah satu terapi invasif yang cukup aman dilakukan adalah terapi injeksi dengan panduan USG.¹ Injeksi pada bursa subakromial (SAB,

Subacromial bursa) dan sendi glenohumeral (*GHJ, Glenohumeral joint*) umum dilakukan pada pasien dengan nyeri dan disfungsi bahu. Pada pasien dengan *rotator cuff* dan impingement syndrome, injeksi SAB membantu perbaikan temporer dan meningkatkan mobilitas bahu, sehingga membantu konfirmasi diagnosis. Sedangkan pada pasien tendonitis atau arthritis pada GHJ dapat menjadi terapi.² Injeksi bursa subakromial Injeksi SAB dengan pendekatan posterior umum digunakan, terutama pada kasus osteolisis dan osteoarthritis.⁴ Injeksi SAB dilakukan dengan meletakkan jarum pada 1-2 cm inferior dari sudut akromion dan ditujukan langsung ke prosesus korakoid secara anterior.² Lengan pasien diposisikan dalam keadaan crass position yakni siku ditekuk sebesar 90°, lengan disupinasi dan telapak tangan diletakkan pada ipsilateral dari panggul. Posisi ini akan membantu visualisasi dari SAB dan mengoptimalkan insonasi dari tendon supraspinatus. Operator berdiri tepat di belakang pasien dengan monitor diletakkan depan pasien sehingga dapat dipandang langsung oleh operator. Prosedur ini menggunakan transduser linear yang sejajar dengan aksis longitudinal dari tendon supraspinatus untuk dapat menemukan akromion, otot deltoid, dan tendon supraspinatus. Kemudian transduser dipindahkan untuk dapat melihat pergerakan tendon menuju tuberositas mayor dari humerus. (Gambar 1)² Dengan transduser linear diletakkan antara akromion dan tuberositas mayor, transduser dirotasi sebesar 90° untuk memvisualisasi secara *cross-sectional* area deltoid dan tendon supraspinatus profunda. Area injeksi disterilkan, kemudian menggunakan jarum spinal ukuran 22G dengan 3,5 inci diinjeksikan menuju bursa melalui pendekatan inline. (Gambar 2).²



Gambar 1. Injeksi SAB pendekatan posterolateral. *SST – Supraspinatus tendon*²



Gambar 2. Injeksi dengan panduan USG pada bursa subakromial menggunakan pendekatan posterolateral. SST – Supraspinatus tendon²

Injeksi sendi glenohumeral

Pasien dengan kapsulitis adhesive (*frozen shoulder*) atau *osteoarthritis* atau *rheumatoid arthritis* GHJ memiliki keuntungan jangka pendek dengan penggunaan injeksi steroid intra-articular.⁴ Pasien diposisikan tengkurap dengan bantal diletakkan dibawah bahu yang bermasalah atau dengan posisi duduk dan lengan atas menyilang tubuh dan tangan ipsilateral menyentuh siku kontralateral sehingga terjadi rotasi internal dari humerus. Prosedur injeksi pada glenohumeral dapat menggunakan pendekatan anterior maupun posterior. (Gambar 3) Prosedur ini menggunakan transduser linear yang diposisikan pada aksis panjang dari *myotendinous junction* dari otot infraspinatus. Operator mencari permukaan hiperekoik dari kepala humerus, lingkaran glenoid posterior, dan labrum berbentuk segitiga medial. Glenoid merupakan struktur fibrokartilago sehingga muncul dengan gambaran hiperekoik. Teknik steril dilakukan dengan menggunakan jarum spinal 22G ukuran 3.5 inci dengan pendekatan

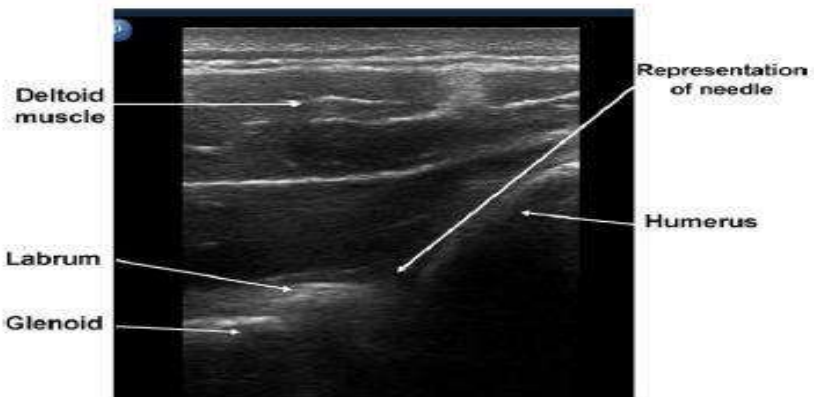
inline. Jarum dimasukkan diantara kaput humerus dan labrum pada sendi glenohumeral. Ketika menemukan kapsul ligamen, akan terasa hilangnya resistensi atau “pop”. Setelah aspirasi negarif, injeksi agen terapi yang telah ditentukan (Gambar 4)²



A

B

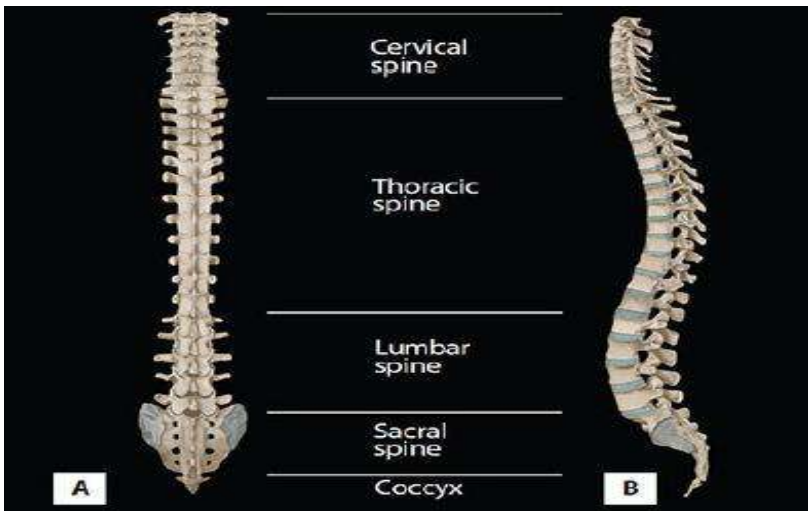
Gambar 3. Injeksi Glenohumeral dengan pendekatan anterior (A) dan posterior (B)⁴



Gambar 4. Injeksi GHJ. Jarum terletak diantara caput humerus dan labrum²

TULANG BELAKANG/ VERTEBRA

Susunan tulang belakang atau spine terdiri dari bagian servikal, torakal, lumbal, dan sacral (Gambar 5). Setiap bagian dari tulang belakang memiliki identitas sonoanatomi yang berbeda. Sonoanatomi dari tulang belakang umumnya menggunakan USG dengan frekuensi rendah sekitar 5-8MHz dan transduser lengkung karena kedalaman lokasi anatomi vertebra.⁵



Gambar 5. Kolumna vertebra (A) posterior (B) lateral⁵

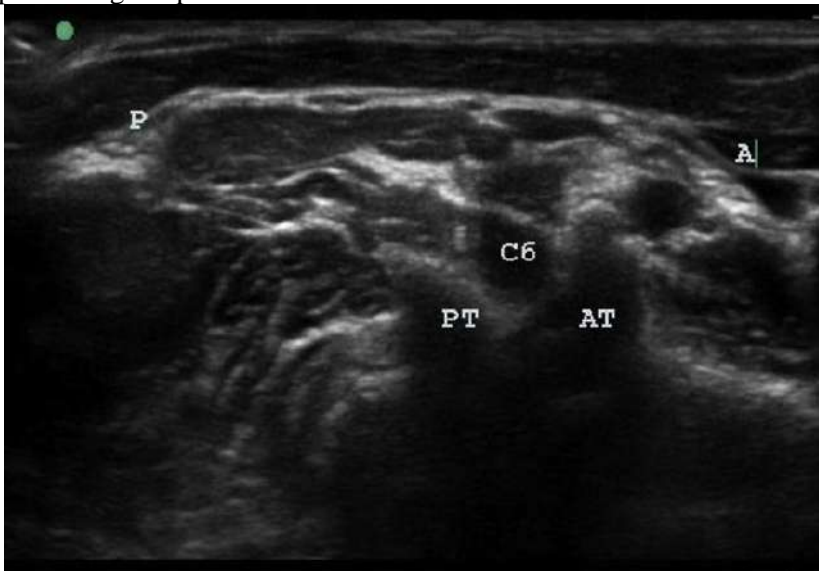
SERVIKAL

Sonoanatomi dari vertebra servikalis cukup kompleks dan membutuhkan pengalaman oleh operator. Beberapa lokasi anatomi yang vital pada area servikal yakni trakea, arteri karotis, arteri vertebralis, saraf vagus, dan spinal cord. Generator nyeri pada setiap level servikal termasuk korpus vertebra, faset, akar saraf, dan diskus. Area faset servikalis dan cabang medial paling banyak diakses pada pasien yang diakses dengan panduan USG. Pada level C2- C3 faset dapat memberikan nyeri alih ke TON (*Third occipital nerve*). Faset

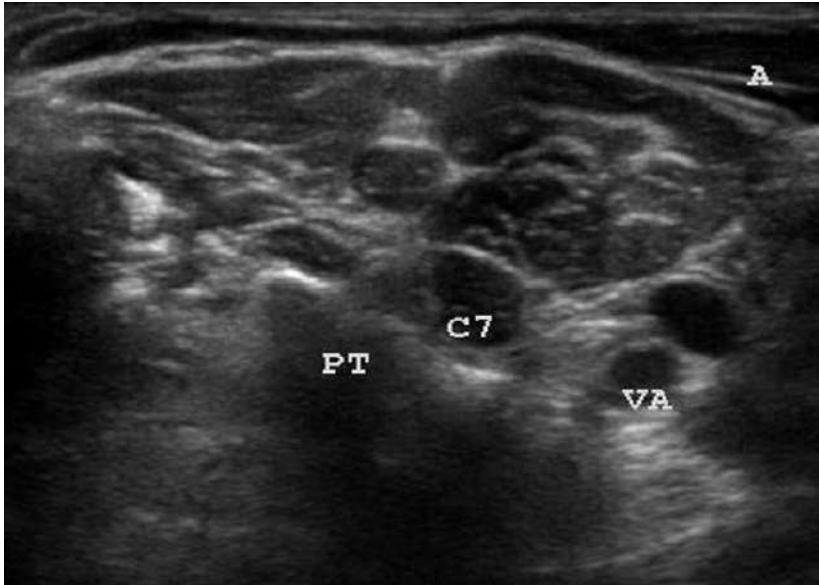
servikalis menghasilkan nyeri pada kedua oksipital dan leher posterior. Nyeri dapat pula diasosiasikan dengan OA dan injuri *whisplash*.

Teknik blok faset servikalis

Pasien diposisikan lateral dekubitus dengan area leher yang diinjeksi menghadap keatas. Umumnya menggunakan transduser linear dengan frekuensi tinggi >10 MHz dengan bidang aksial untuk dapat memvisualisasi area lateral leher. Kemudian identifikasi area tuberkel posterior dan foramen C7. Jarum dimasukkan secara inline menggunakan pendekatan anterior ke posterior. Pendekatan posterior akan menggunakan transduser lengkung dengan frekuensi rendah pada posisi tengkurap.



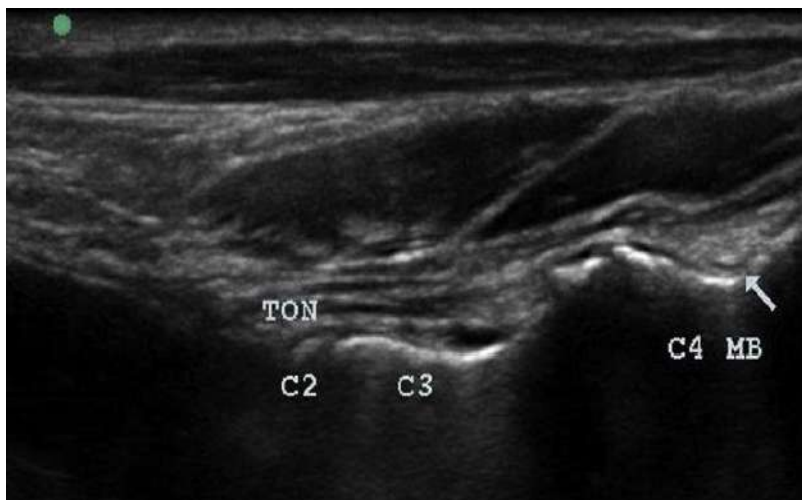
Gambar 6. Gambaran USG pada bidang aksial di level C6. A – Anterior, AT – Anterior Tubercle, C6 – cabang saraf C6, P –Posterior, PT – Posterior tubercle⁷



Gambar 7. Gambaran USG pada bidang aksial di level C7. A – Anterior, AT – Anterior Tubercle, C7 – cabang saraf C7, PT – Posterior tubercle, VA –Vertebral artery²

Teknik blok cabang servikalis medial dan blok TON

Pada blok TON, pasien diposisikan decubitus lateral dan transduser diletakkan pada bidang koronal dengan ujung transduser pada prosesus mastoid. Transduser dipindahkan sekitar 5- 8mm secara posterior hingga pilar articular C2 terlihat. Transduser digerakkan ke kaudal hingga artikulasi C2-C3 dan TON tampak. Pada USG, prosesus artikularis dan sendi tampak seperti puncak hiperekoik dengan sebuah celah sedangkan cabang medial tampak seperti gambaran bukit hiperekoik. Dengan pendekatan outplane, jarum 25G dimasukkan dari anterior ke posterior dengan target titik terdalam dengan gambaran jembatan yang hiperekoik. Kemudian injeksi regimen sambil tetap melakukan observasi untuk menghindari organ vital pada area servikal.⁷



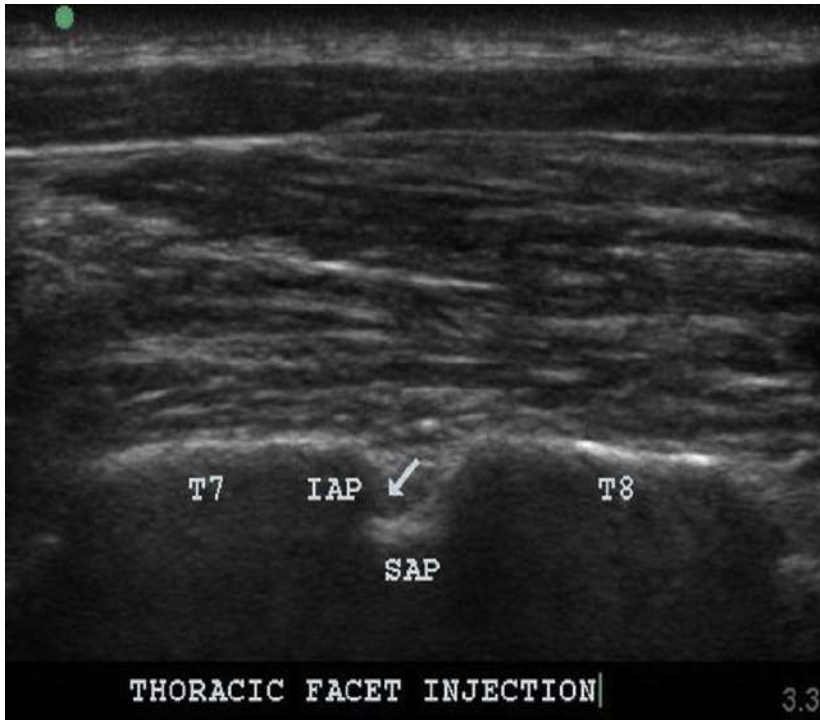
Gambar 8. Gambaran USG bidang koronal dari TON.⁷

TORAKAL

Vertebra torakal terdiri dari 12 susunan vertebra. Nyeri pada area torakal lebih jarang ditemukan dibandingkan nyeri pada area servikal maupun lumbal. Nyeri pada area ini umumnya lebih berat dan kronik. Sumber nyeri pada area torakal meliputi diskus, faset, dan cabang saraf, serta sendi kostovertebra dan kostotransversalis. Penggunaan USG dapat dilakukan pada injeksi sendi kostotransversalis dan faset.

Teknik injeksi faset torakal

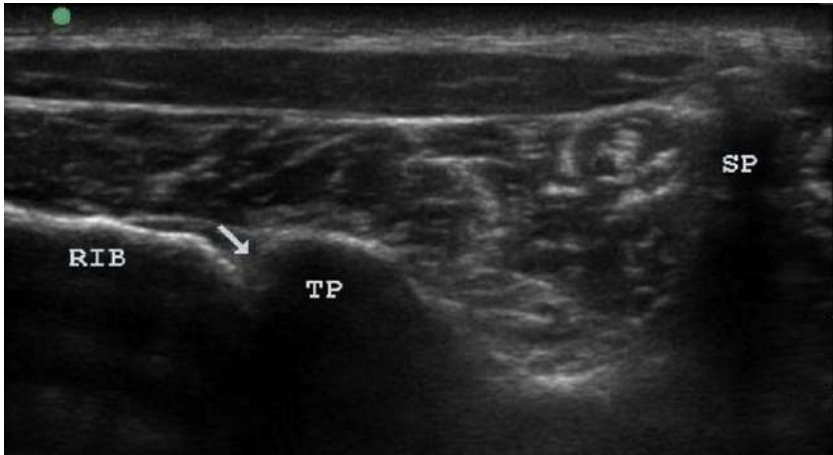
Visualisasi dari kaudal ke kranial untuk memastikan iga ke 12 dari sisi yang dikeluhkan. Setelah menemukan iga 12 telusuri ke medial hingga menemukan sendi kostotransversalis. Bayangan lamina hiperekoik akan tampak, kemudian dipindahkan ke arah sefalik hingga level yang diharapkan. Dengan bidang sagital, transduser digerakkan ke medial dan menunjukkan pola gergaji pada faset. Kemudian sterilisasi area injeksi, masukkan jarum dari arah kaudal.



Gambar 9. Injeksi faset torakal⁷

Teknik injeksi sendi kostotransversalis

Pasien diposisikan tengkurap, kemudian dilakukan langkah seperti injeksi faset dari kaudal ke kranial dan bidang sagital untuk mengidentifikasi iga ke 12. Trasduser dirotasi langsung pada iga lalu terlihat sendi kostotransversalis di medial. Area yang akan diinjeksi dibersihkan, kemudian menggunakan jarum spinal 22G dimasukkan dengan pendekatan inplane dari lateral ke medial.



Gambar 10. Sendi prosesus kostotransveersalis. RIB –thoracic rib, SP –
*spinous process*⁷

LUMBAL

Vertebra lumbal terdiri dari 5 tingkat vertebra yang terpisah oleh diskus pada sisi anterior. Diskus ini dapat menjadi sumber nyeri karena menekan cabang saraf terdekat dan menimbulkan nyeri neuropatik. Injeksi dengan panduan USG pada area lumbal diindikasikan pada kasus artritis atau inflamasi.

Teknik injeksi faset dan blok cabang medial

Pasien diposisikan tengkurap dengan diberikan bantal untuk mengganjal abdomen bawah sehingga lumbal terfleksi dan memudahkan visualisasi. Transduser yang digunakan adalah transduser lengkung dengan frekuensi rendah (<10MHz) untuk mendapatkan penetrasi yang sesuai. Transduser diletakkan pada garis tengah di bidang sagital pada ruang lumbosakral untuk menemukan prosesus spinosus lumbal dan puncak S1. Transduser digerakkan ke lateral hingga ditemukan pola gergaji. (Gambar 11) Aksis panjang pada tulang belakang menunjukkan gambaran faset superfisial bulat

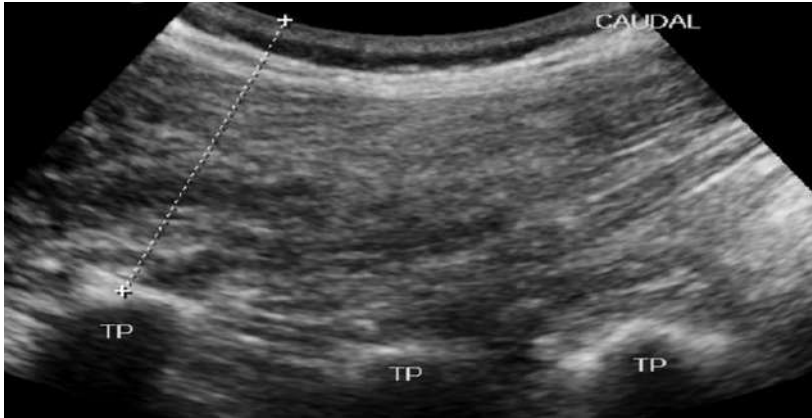
hiperekoik. (Gambar 12) Sedangkan pada sisi lateral dari faset dengan bidang yang lebih dalam, tampak prosesus transversalis medial. (Gambar 13) Setelah mengidentifikasi dan memberikan tanda pada lumbal, transduser dirotasikan 90° untuk melihat bidang aksial. (Gambar 14)



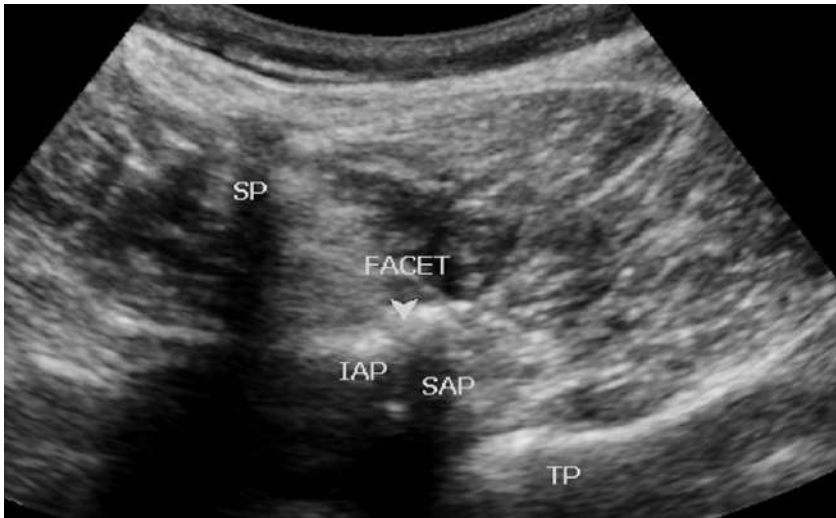
Gambar 11. Vertebra lumbal dengan pandangan parasagittal dengan lamina terlihat seperti pola gergaji⁷



Gambar 12. Sendi faset lumbal dengan bidang parasagittal. FJ – Lumbal facet joint⁷

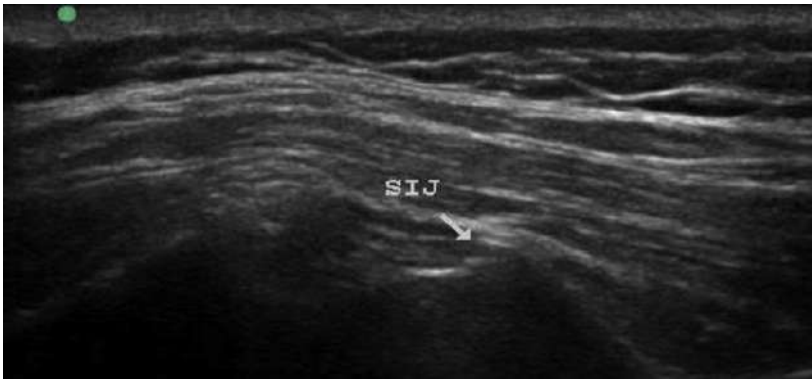


Gambar 13. Pencitraan usg Lumbal dengan bidang parasagital⁷



Gambar 14. Faset lumbal pada usg dengan bidang aksial. IAP – Inferior articular process, SP – spinosus process⁷

Teknik injeksi sendi sakroiliak (SIJ – *Sacroiliac joint*) Pasien diposisikan tengkurap dengan memperlihatkan area yang akan diinjeksi. PSIS (*Posterior superior iliac spine*) dipalpasi dengan tulang paling menonjol sebagai penanda, kemudian transduser digerakkan sedikit ke lateral dari garis tengah untuk menemukan ruang lumbosakral. SIJ ditemukan pada area kaudal antara sacrum dan ilium. Konfirmasi SIJ dengan menggerakkan transduser ke arah sefalik hingga ilium terlihat. Gunakan jarum spinal 22G dengan pendekatan inplane dari medial.⁷



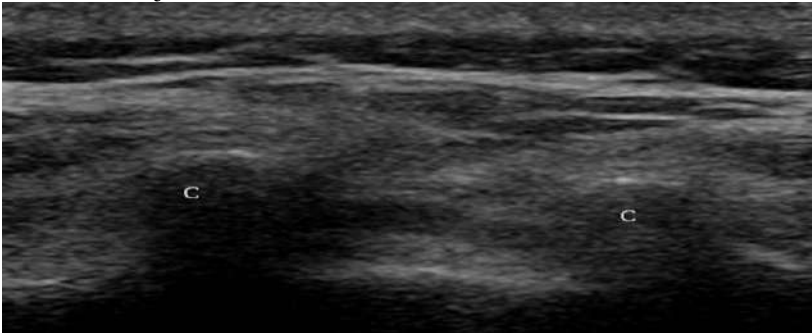
Gambar 15. SIJ inferior pada usg dengan bidang aksial⁷

SAKRUM

Sacral hiatus terletak diantara level S4 dan S5 sepanjang garis tengah dari sakrum posterior. Korna sakrum membentuk batas lateral dari hiatus dimana sacrum posterior membentuk dasarnya. Hiatus juga dilapisi oleh ligament sakrokoksigeal pada area distal. Ruang epidural berada di sepanjang sacral hiatus dimana dura hanya berada hingga level S2. Komponen anterior dari ruang epidural sakrum cenderung memiliki vaskularisasi terbanyak. Injeksi epidural kaudal diindikasikan pada pasien dengan nyeri pelvis, kaki, ataupun lumbosakral difus dan kronik.

Teknik injeksi epidural kaudal

Teknik injeksi dimulai dengan memposisikan pasien tengkurap, kemudian mengidentifikasi kornu sakrum dengan memalpasi sisi lateral dari garis tengah sacrum distal. Kemudian dengan menggunakan transduser linear frekuensi tinggi (>10MHz), mencari struktur osseous hiperekoik yang menonjol yang dihubungkan oleh 2 ligamen sakrokoksigeus tipis hiperekoik. (Gambar 16) Kemudian transduser diputar 90° dengan menjaga gambaran tengah antar kornu. (Gambar 17) Jarum spinal 22G dimasukkan secara inplane diantara dorsal sacral plate dan sacrum anterior menuju kanal sacrum⁷



Gambar 16. Kornu sakrum dengan usg bidang aksial⁷



Gambar 17. Sakrum posterior dengan usg bidang sagital. SCL – *sacrococcygeal ligamen*⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Hugyen F, Patijn J, Rohof O, Lataster A, Mekhail N, Klee MV, dkk. Painful shoulder complaints. Dalam Zurdert JV, Patijn J, Hartrick C, Huygen F, Mekhail N, Kleef MV. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnosis. 2012. John Wiley&Sons. 55-61.
2. Cheng PH, Modir JG, Kim HJ, Narouze S. Ultrasound-guided shoulder joint injections. Techniques in regional anesthesia and pain management. 2009;13:184-90.
3. Sekizkardes M, Aydin G. Ultrasound-guided shoulder injection or ultrasound guides the shoulder injection? American journal of physical medicine & rehabilitation. 2018:1-3.
4. Sekizkardes M, Aydin G. Ultrasound-guided shoulder injection or ultrasound guides the shoulder injection? American journal of physical medicine & rehabilitation. 2018:1-3.
5. Tallia AE, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. AAFP. 2003;67(6):1271-8.
6. Karmakar MK, Soh E, Chee V, Sheah K. Ultrasound imaging of the spine: basic considerations. Dalam Atlas of sonoanatomy for regional anesthesia and pain medicine. McGraw Hill. 2018.252-75
7. Chang KV, Wu WT, Ozxakar L. Ultrasound-guided interventions of the cervical spine and nerves. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2017;29(1):1-11.
8. Hurdle, MFB. Ultrasound-guided spinal procedures for pain a review. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2016;27:673-86.

Management of Neuropathic Pain in Chronic Low Back Pain

Susi Aulina

PENDAHULUAN

Nyeri neuropatik (NN) dan nyeri punggung bawah kronik (NPBK) merupakan dua tipe nyeri kronik yang paling lazim ditemukan. Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang timbul akibat konsekuensi langsung dari lesi atau penyakit yang mengenai sistem somatosensorik.^(1,2) Definisi baru IASP mengeluarkan kata '*dysfunction*'. Nyeri punggung bawah kronik didefinisikan sebagai nyeri yang menetap lebih dari tiga bulan, atau berlangsung lebih lama dari masa penyembuhan yang diharapkan dan berlokasi di bawah liga terbawah di atas lipatan gluteal terendah, dengan atau tanpa terlibatnya komponen neuropatik.⁽¹⁻⁵⁾

Pada NPB keterlibatan komponen neuropatik sering luput dari diagnosa dan terapi, umumnya NPBK neuropatik ini dikaitkan dengan gejala klinik yang berat, adanya penyerta komorbiditas (berupa cemas, depresi, panik, dan gangguan tidur), dan rendahnya kualitas hidup serta membebani

kesejahteraan karena masalah ekonomi. ^(2,3) Akhir-akhir ini semakin banyak ahli yang berpendapat bahwa NPBK merupakan sindrom nyeri campuran, terdiri dari komponen nosiseptif dan neuropatik. ⁽⁴⁾

Mengingat kompleksitas masalah NPB ini, evaluasi diagnostik menjadi sangat menantang dan membutuhkan penetapan keputusan klinik yang rumit. Faktor kunci keberhasilan penatalaksanaan kasus NPBK ialah terjawabnya pertanyaan apa yang menjadi *pain generator* diantara beberapa struktur yang potensial terlibat pada NPBK. ⁽³⁾

PREVALENSI DAN BEBAN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK NEUROPATIK

Life time prevalence NPB diperkirakan lebih dari 70% di negara industri dan *1 year prevalence* 15-45%, oleh karenanya pada kebanyakan orang akan mengalami beberapa kali NPB sepanjang hayatnya. ⁽⁴⁾ *The point prevalence* NPBK pada usia 20-69 tahun sebesar 13,1% di Amerika Serikat. Prevalensi NPB akut dan kronik terus meningkat secara dramatik dalam dekade terakhir pada populasi lanjut usia, dapat mengenai laki-laki dan perempuan pada semua kelompok etnik. ⁽³⁾

Estimasi prevalensi NN pada populasi umum berkisar 1 sampai 7-8% yang bila kondisi diabetes (26%), herpes zoster / simpleks (19%) dan *post surgical pain* (10%) turut diperhitungkan maka insidensinya lebih tinggi. Beberapa penelitian melaporkan angka 16-53% pasien dengan NPBK yang mempunyai kemungkinan terlibatnya komponen neuropatik. Rentang angka yang besar ini disebabkan oleh perbedaan dalam metodologi terutama dalam penggunaan definisi nyeri neuropatik, *pain assessment tools*, dan regio tubuh yang dinilai. ^(4,6) Proporsi pasien NPB dengan komponen nyeri neuropatik berkisar antara 8% di daerah lumbal, 15% pada

pasien dengan nyeri yang menyebar ke proksimal lutut, 39% pada pasien dengan nyeri yang menyebar sampai ke bawah lutut tanpa tanda defisit neurologis, dan 80% pada pasien dengan nyeri yang menyebar sampai ke arah kaki sesuai distribusi dermatomal (khas untuk radikulopati). Pada sebuah studi di Jerman dilaporkan biaya perawatan kesehatan pasien NPBK 67% lebih tinggi pada mereka yang memiliki komponen NN dibanding yang tidak. ⁽⁴⁾

Selama beberapa dekade penyebab NPB dipandang tidak spesifik, sehingga berpendapat keliru bahwa 80-90% kasus NPB penyebabnya tidak diketahui. ⁽³⁾

MENCARI PAIN GENERATOR

Mengidentifikasi sumber nyeri menjadi dasar penting dalam menetapkan pendekatan terapeutik. ^(3,7) NPB dapat berasal dari berbagai sumber seperti akar saraf, otot, struktur fasial, tulang, persendian, diskus intervertebra dan organ dalam kavum abdomen. ^(3,5) Dalam mendiagnosa NPB, klinisi perlu juga memikirkan pengaruh faktor psikologis seperti stres, depresi, dengan atau tanpa cemas, demikian pula riwayat penggunaan obat-obat, riwayat penyakit secara rinci, pekerjaan, kebiasaan dan faktor psikososial. ^(3,5,7,8)

Informasi klinis penting untuk dijadikan kesimpulan awal. Sedang MRI patut dipertimbangkan jika ditemukan elemen klinis yang tidak jelas, atau ditemukannya defisit neurologis atau kondisi medis lain. ^(3,7) *The American College of Radiology* tidak merekomendasikan pemeriksaan *imaging* pada kasus-kasus NPB dalam masa 6 minggu kecuali terdapat tanda-tanda *red flags* yaitu riwayat mengalami trauma pada usia 50 tahun, turunnya berat badan dan demam tanpa penyebab yang jelas, terapi immunosupresi, ada riwayat penyakit kanker,

penggunaan kortikosteroid jangka panjang, osteoporosis, usia 70 tahun adanya defisit neurologis progresif.

Temuan pemeriksaan imaging berhubungan lemah dengan gejala klinik. Dari salah satu penelitian *cross sectional*, melibatkan orang berusia 60 tahun ke atas, asimtomatik, 30% memperlihatkan herniasi diskus, 21% stenosis spinalis dan lebih dari 90% memperlihatkan degenerasi diskus atau tulang. Pada NPB dapat dijumpai secara bersamaan *multiple pain generators*, oleh karenanya diperlukan pendekatan multidisiplin dan multimodal.⁽³⁾

KLASIFIKASI NYERI PUNGGUNG BAWAH

The Quebec Task Force on Spinal Pain mengklasifikasi NPB berdasarkan karakteristik klinik dan patofisiologi yang mendasarinya. Terdapat 11 subgroup, 4 pertama didasarkan lokasi nyeri dan ada tidaknya defisit neurologis; I. NPB saja, II. NPB dan nyeri di atas lutut, III. NPB dan nyeri di bawah lutut, IV NPB dan nyeri di atas dan di bawah lutut, serta ada tanda keterlibatan akar saraf.

NPB nosiseptif dipahami sebagai nyeri yang berasal dari kolumna vertebra dan adnexanya, ditimbulkan oleh stimulasi noksius struktur di vertebrae lumbal atau dari jaringan lunak di bagian dalam punggung (otot dan fascia torakolumbal), stimulasi noksius di tempat ini dapat juga menyebabkan *referred pain* (nyeri alih). *Referred pain* didefinisikan sebagai nyeri yang diterima seolah terjadi di daerah tubuh yang secara topografi berbeda dengan regio dimana sumber nyeri yang sesungguhnya berlokasi. Mekanisme *referred pain* (*convergence-projection model*) ialah terpusatnya input dari dua jaringan ke neuron spinal yang sama dan sensasi nyeri yang dihasilkan diproyeksikan ke jaringan yang salah, bukan ke jaringan dimana *injury* berlokasi.

Radikulopati dan nyeri radikular berbeda dengan *referred pain*. Radikulopati merupakan tanda objektif hilangnya fungsi sensorik dan atau fungsi motorik akibat kerusakan pada akar saraf tanpa atau dengan disertai nyeri (*painful radiculopathy*). Berdasarkan *The Proposed NP Grading System* yang dikembangkan oleh NeuPSIG (*Neuropathic Pain Special Interest Group*), suatu *painful radiculopathy* dikategorikan sebagai *definite NP* bila ditemukan defisit sensorik, *probable NP* jika hanya ditemukan defisit motorik, dan *possible NP* jika nyeri dirasakan di ekstremitas atau di batang tubuh sesuai distribusi satu atau lebih dermatom.

Painful radiculopathy dapat dikualifikasi mempunyai komponen neuropatik jika lesi atau penyakit neurologis yang mendasarinya terkonfirmasi dengan tes-tes, jika terdapat defisit sensorik di daerah distribusi nyeri, atau jika ditemukannya kedua elemen diatas.

Sciatika adalah gejala *disc herniation* yang merupakan penyebab tersering dari *lumbar-sacral-radicular pain*, dimana nyeri spesifik di belakang paha, terkadang turun ke betis dan kaki, menyebar sepanjang nervus sciaticus.

Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) ialah suatu terminologi yang digunakan untuk menjelaskan nyeri punggung dan atau tungkai kronik yang menetap atau terjadi setelah *spinal surgery* terutama laminektomi. FBSS dapat melibatkan komponen neuropati, dapat juga tidak. Radikulopati dan nyeri radikular sering dipergunakan secara tidak konsisten dan dipertukarkan .

MEKANISME NPB NEUROPATIK

Sejumlah mekanisme patofisiologi telah diimplikasikan pada NPB neuropatik. Pada NPB kronik, NN dapat disebabkan oleh lesi nosiseptif yang bertunas ke dalam *degenerated disc*

(NN Lokal). Melalui kompresi mekanik akar saraf (*mechanical neuropathic root pain*) atau melalui efek mediator inflamasi yang berasal dari *degenerative disc* menghasilkan inflamasi dan kerusakan pada akar saraf. ^(3,4) Pada kasus-kasus lain NPB disebabkan oleh *pain generator* yang berbeda dengan karakteristik khusus seperti nyeri radikular, *facet joint*, *sacroiliac*, diskogenik dan stenosis spinal. ⁽³⁾

DIAGNOSIS NPB NEUROPATIK

Secara klinis penting untuk membedakan nyeri nosiseptif dari nyeri neuropatik pada NPB mengingat strategi penatalaksanaan yang berbeda. Penyebab NN sangat banyak, secara umum dapat dikategorikan penyebab perifer dan sentral. Jika stimulus noksius menetap, proses sensitasi perifer dan sentral dapat terjadi sehingga mengubah proses akut menjadi kronik. ^(2,4,6) Penyebab NN perifer meliputi, *diabetic peripheral polyneuropathy*, *chemotherapy induced peripheral neuropathy*, *radicular pain* dan *post surgical chronic neuropathic pain (PSCP)*. Penyebab NN sentral antara lain, *multiple sclerosis*, *post stroke pain*, *spinal cord injury - related pain*, *Post Herpetic Neuralgia (PHN)*, *Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)* , dan *Trigeminal Neuralgia (TN)*. ^(3,5,6,9)

Namun demikian sampai saat ini belum ada pendekatan baku emas untuk mendiagnosa NPB maupun NN. Langkah pertama, berfokus pada anamnesa dan pemeriksaan klinis. Dalam mendiagnosa banding, muncul kecurigaan kondisi NN bila terdokumentasi distribusi nyeri, adanya defisit sensorik atau motorik di daerah tersebut, riwayat penyakit atau lesi neurologis yang mendasari. ^(3,4,6,7) Gejala dan tanda nyeri hebat yang muncul di daerah yang berubah sensoriknya merupakan *hallmark* dari NN walaupun gejala dan tanda NN dapat berbeda

antar pasien bahkan berbeda pada satu individu dari waktu ke waktu. ^(3,6)

Gambaran kardinal NN umumnya berupa nyeri spontan, alodinia, hiperalgesia, nyeri spontan dapat paroksismal (contoh seolah tertembak, tertekan atau tersetrum listrik), disestetik (sensasi abnormal yang tidak nyaman saat disentuh seperti seolah tertusuk duri/pin/jarum, seolah ada sesuatu yang merayap) atau disertai sensasi suhu abnormal (rasa terbakar atau rasa dingin/es). ^(2,3,6) Pada hampir 50% pasien nyeri muskuloskeletal, mereka menggunakan kata yang lazim dikaitkan dengan NN, untuk menggambarkan sensasi nyeri yang dirasakannya (seperti '*shooting*' dan '*tingling*') dan sebanyak 30% pasien dengan non NN memakai istilah '*burning*' sehingga sangat sulit untuk mengandalkan riwayat penyakit dan deskripsi nyeri pasien untuk mendiagnosa NN. Tanda dan gejala tersebut dapat *co-exist* di area yang hilang sensasi aferennya (*numbness*). Tidak ada tanda atau temuan fisik tunggal untuk mendiagnosa NN. ⁽⁶⁾ Fakta ini berdampak konsekuensi dilakukannya pemeriksaan yang menyeluruh dan sangat rumit untuk menetapkan keberadaan NN. Pemeriksaan fisis pada kecurigaan NPB neuropatik seyogyanya terfokus untuk mengidentifikasi kemungkinan letak lesi, konsisten dengan distribusi anatomi dan tipe gejala yang dijelaskan pasien. Oleh karenanya, penilaian yang teliti sistem sensorik, motorik, dan otonom harus dilakukan, demikian pula sistem muskuloskeletal, palpasi vertebra sebagai upaya mengidentifikasi disfungsi neurologis atau kelainan struktural.

Hasil pemeriksaan klinik dipergunakan sebagai penuntun pemeriksaan-pemeriksaan penunjang selanjutnya dan menyingkirkan diagnosa banding. Perangkat (*tools*) yang dipergunakan tidak dapat menggantikan pemeriksaan fisis. Tanda NN dapat dinilai secara *bedside sensory test* bila lesi

disebabkan oleh kompresi akar saraf atau inflamasi tetapi tidak dapat dinilai bila lesi disebabkan oleh pertunasan saraf yang secara patologis menginervasi diskus intervertebra.

Hanya perangkat-perangkat Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), PainDETECT (PD-Q) dan *Standardized Evaluation of Pain* (StEP) yang merupakan *screening tools* yang divalidasi secara spesifik untuk pasien NPB. ⁽³⁾ DN4 mempunyai sensitivitas dan spesivitas yang tinggi dalam mendeteksi NPB neuropatik, terdiri dari pertanyaan-pertanyaan dan tes fisik. Kuesioner PD-Q menyaring tanda dan gejala khas NN, pola perjalanan nyeri dan adanya penyebaran nyeri. Kuesioner ini mudah diterapkan, memiliki sensitivitas, spesivitas, dan akurasi yang tinggi pada pasien NPBK. StEP mencakup 6 pertanyaan wawancara dan 10 tes fisik, mampu membedakan nyeri radikuler dan NPB non neuropatik dengan sensitivitas dan spesivitas tinggi.

Selain itu, ada kuesioner *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms* (LANSS), yang mempunyai sensitivitas 82-91% dan spesivitas 80-94%. ⁽⁶⁾

Asesmen neurologis dan radiologis lebih rinci mungkin saja dibutuhkan oleh sebagian pasien, meliputi *Quantitative Sensory Testing* (QST) yang dipakai untuk mengungkap tanda patologis NN. *Elektroneuromiografi* (contoh kecepatan hantar rangsang saraf) dapat berguna untuk membedakan lesi perifer dari kecurigaan NPB neuropatik. Defisit sensorik nosiseptif dapat didokumentasikan secara obyektif menggunakan *laser evoked potential*. MRI terutama membantu mendiagnosa banding pasien NPB neuropatik, perlu berhati-hati menginterpretasikan *asymptomatic degenerative disorder*. Saat ini belum ada algoritma untuk menilai NPB neuropatik yang akan menuntun pemilihan terapi yang rasional.

OPSI PENATALAKSANAAN

Tujuan penatalaksanaan NPBK ialah mengurangi nyeri, mempertahankan fungsi dan mencegah eksaserbasi.^(4,6)

Sejumlah *guideline* yang ada menganjurkan pendekatan multidisiplin dan multimodal, menggabungkan terapi farmakologis dan non farmakologis seperti aktivitas fisik dan intervensi psikososial/perilaku. Namun *guideline-guideline* tersebut tidak merekomendasikan terapi spesifik untuk penatalaksanaan NPB neuropatik.⁽⁴⁾ Demikian pula *guideline-guideline* praktek klinik untuk penatalaksanaan nyeri neuropatik yang ada pun tidak secara khas mencakup semua bentuk NPB neuropatik, sebagaimana *guideline* yang disusun oleh *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) yang hanya membahas nyeri punggung dengan radikulopati. Kebanyakan RCT menyangkut terapi obat neuropatik telah dilakukan untuk pasien *Post Herpetic Neuralgia* (PHN) atau *Painfull Diabetic Peripheral Neuropathy* (PDN) dan upaya pengembangan lebih lanjut dari studi-studi ini belum diketahui apakah dapat meramalkan kemungkinan dapat diberlakukan juga untuk kondisi-kondisi neuropati lainnya termasuk NPBK.⁽⁴⁾

Pilihan pengobatan seyogyanya bersifat individu tergantung sumber dan keparahan gejala, keberadaan kondisi komorbid (seperti depresi atau gangguan tidur), potensi efek samping dan interaksi obat, risiko penyalahgunaan obat dan harga. Berdasarkan pengalaman klinis, tidak lebih dari 50% pasien yang mempunyai pengurangan nyeri dengan mengkonsumsi obat-obat yang tersedia saat ini.^(2,4)

Penatalaksanaan Non Farmakologi

Opsi penatalaksanaan ini diterapkan dalam konteks multimodal dan multidisiplin dimana fisioterapist dan Cognitive

Behavioral Therapist berkontribusi penting. Opsi lain pendekatan non invasive seperti *Transcutaneous Electrical nerve Stimulation* (TENS) dan prosedur invasive meliputi *Epidural Steroid Injections* (ESIs) dan *Spinal Cord Stimulation* (SCS). TENS relatif aman, mudah digunakan oleh pasien mandiri di rumah, walau manfaatnya masih kontroversi. ESIs umumnya dilakukan pada pasien radiculopathy walau manfaat jangka pendeknya (≤ 3 bulan) tergolong *modest evidence*. Sejumlah penelitian mendukung *efficacy* dan *cost effectiveness* SCS untuk *Failed Back Surgery Syndrome* (FBSS).

Perawatan Tim Multidisiplin

Penatalaksanaan nonfarmakologis dan nonintervensi (psikologi, fisioterapi, *exercise*, dan *massage*) harus dimulai sedini mungkin untuk mengatasi depresi, cemas, nyeri yang menyengsarakan (*Pain Catastrophizing*), gangguan tidur. Penurunan skala nyeri ≥ 2 poin segera terlihat pasca treatment, namun hanya pada 49% pasien terpelihara skala ini sampai 3 bulan follow up. Direkomendasikan batasan durasi 6-8 minggu pasien dibiarkan tanpa terapi (baik farmakologis maupun intervensi). Bila setelah kurun waktu tersebut, belum tercapai penurunan nyeri, maka terapi lini pertama harus segera dimulai.⁽⁶⁾

Penatalaksanaan Farmakologi

Terdapat sejumlah *guideline* / rekomendasi nasional maupun internasional untuk assessment penatalaksanaan NN, namun kesemuanya hanya tinggal sebatas konsensus/kesepakatan menyangkut penatalaksanaan farmakologis (terutama opioid), *neurostimulation* atau *targeted drug therapy*, oleh karenanya Bates D. et al tahun 2019 mempublikasikan suatu algoritma komprehensif untuk

penatalaksanaan nyeri kronik, nyeri neuropatik non kanker dengan menggabungkan guideline / rekomendasi tersebut di atas dan mengintegrasikannya dengan data mutakhir yang diperoleh dari *review-review* sistematis, trial-trial kontrol acak dan laporan-laporan kasus.⁽⁶⁾

Algoritma tersebut menyediakan alur penatalaksanaan yang komprehensif mulai dari *assessment* sampai ditetapkan terapi lini satu sampai enam untuk kondisi di pelayanan primer.

Terapi Lini Pertama

Perawatan konservatif multidisiplin dan obat-obatan non opioid (*Tricyclic anti depresants/TCA, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors/SNRIs, gabapentinoids, obat-obatan topikal dan transdermal.*^(1,2,10) Terapi lini kedua, merupakan kombinasi terapi lini pertama dengan tramadol dan tapentadol. Terapi lini ketiga ialah *Serotonin-Spesific Reuptake Inhibitors/anti konvulsans/NMDA Antagonis* dan terapi intervensi. Neurostimulasi merupakan terapi lini keempat, opioid dosis rendah (tidak lebih dari 90 morphin equivalen unit) merupakan terapi lini kelima. Dan terapi lini keenam ialah *targeted drug delivery* untuk pasien dengan nyeri refrakter.

Pada prinsipnya obat-obatan merupakan dasar terapi NN lini pertama dan kedua.^(4,6) Terapi paracetamol dan NSAID dipakai untuk komponen nosiseptif tidak berefek untuk NPB neuropatik. Obat-obat yang tersedia saat ini untuk NPB neuropatik efikasinya masuk dalam kategori sedang (*modest evidence of efficacy*). *Response rate* obat-obatan hanya sekitar 30-50% pada pasien NN klasik dan mungkin lebih rendah pada NPBK.⁽⁴⁾ Untuk menilai efektivitas obat-obat yang dipakai, dibutuhkan waktu coba 3-8 minggu, dengan mereview efektivitasnya di pertengahan dan tahap akhir percobaan. Jika pasien tidak memperoleh pengurangan nyeri yang signifikan

atau mengalami efek samping, dosis obat perlu disesuaikan atau dicoba mengganti dengan obat alternatif atau mengkombinasinya, atau pasien dipertimbangkan menjalani neurostimulasi.

TCA efektif untuk neuropati perifer, PHN, NN *post spinal cord injury*. TCA terbatas efeknya pada radikulopati, HIV, *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. TCA memiliki beberapa cara kerja, efek terpenting dalam meredakan nyeri ialah dengan menghambat *reuptake* serotonin dan noradrenalin. Selain itu TCA memblok histamin, adrenalin, asetilkolin dan saluran ion Na. Efek meredakan nyeri TCA tidak tergantung dari efek anti depresannya dapat tercapai dengan dosis 20-30% dari dosis anti depresannya. Penggunaan TCA pada orang tua dan orang lemah (rentan) perlu berhati-hati guna menghindari efek samping jatuh, aritmia jantung, ortostatik, retensi urin, dan mulut kering.

SNRI (duloxetine dan ventalatixine) bekerja memfasilitasi inhibisi desenden melalui penghambatan *reuptake* serotonin dan noradrenalin efektivitasnya terlihat pada *peripheral diabetic neuropathy*, *painful peripheral neuropathy* dan akhir-akhir ini pada NN akibat *multiple sclerosis*. Selain itu juga efektif untuk osteoarthritis, NPBK, fibromyalgia dan depresi.

Gabapentanoid (gabapentin dan pregabalin) kelompok antikonvulsan yang bekerja memblok saluran *Ca alpha-2-delta ligands* presinaptik di kornu dorsalis, menghambat dilepaskannya neurotransmitter. Gabapentinoid terbukti efektif pada PHN dan *diabetic peripheral neuropathy* juga *Spinal Cord injury* dan selain mengurangi nyeri juga bermanfaat untuk komorbiditas depresi, cemas, dan gangguan tidur sehingga memperbaiki kualitas hidup, tetapi tak ada data terkait penggunaannya pada NPBK.⁽¹¹⁾ Studi Romano 2009 melaporkan

pada NPBK pregabalin paling efektif bila dikombinasikan dengan celecoxib. Efek samping tersering ialah somnolen, fatigue, dizziness dan edema ekstrimitas bawah.

Topical-Lidocaine, capsaicin dan substansi transdermal. Topical Lidocaine bekerja melalui pengurangan *ectopic firing* saraf tepi. Lidocain patch 5% efektif untuk PHN juga untuk NPB sedang sampai berat, penggunaan selama 6 minggu terbukti menurunkan intensitas nyeri dan memperbaiki kualitas hidup.^(4,6) Lidokain plaster ini ditempelkan sendiri oleh pasien setiap hari selama 12 jam perhari. Penelitian Casale et al 2014 terhadap 24 pasien NPB neuropatik terapi tambahan dengan Lidocain 5% patch berhasil menurunkan skor nyeri setelah 3 bulan. Cara kerja capsaicin melepaskan substansi P dan mendepolarisasi saraf. Capsaicin dosis tinggi (8%) direkomendasikan sebagai terapi lini ke tiga dan empat; pada awal pengolesannya terasa nyeri hebat dan efektivitasnya tergantung keteraturan penggunaannya. Dari studi Cochrane, efektivitas capsaicin 8% terlihat pada minggu ke 12, yaitu pada 30-50% kasus PHN, 10% kasus *diabetic peripheral neuropathy* dan *HIV peripheral neuropathy*. Capsaicin ini ditempelkan sekali setiap 3 bulan, selama 30 menit atau 60 menit di bawah pengawasan klinis. Data bermunculan bahwa kedua obat topikal ini efektif juga untuk NPBK neuropatik juga FBSS, dianjurkan untuk mulai dipergunakan lebih cepat untuk mendapatkan manfaat yang baik. Kedua obat topikal ini ditempelkan langsung di daerah kulit yang paling nyeri, bila perlu beberapa lembar untuk menutupi area nyeri.

Transdermal substances. Ketamine 10% terbukti efektif pada CRPS, diclofenac dapat menurunkan rasa terbakar pada PHN dan CRPS. Clonidine menurunkan nyeri sampai 30% pada penderita *diabetic peripheral neuropathy*.^(4,6)

Terapi Lini Kedua

Terapi Kombinasi. Tidak ada satu obat pun yang efektif untuk semua pasien. Tidak mengherankan 45% pasien NN memergunakan 2 atau lebih obat. Terapi kombinasi dapat meningkatkan efektivitas dan dosis rendah masing-masing obat menurunkan efek samping. Sekitar 10% pasien akan memperoleh manfaat dari terapi kombinasi. ⁽⁶⁾

Tramadol dan Tapentadol. Tramadol dipertimbangkan menjadi terapi lini kedua pada kebanyakan *guidelines*, tetapi pada PHN, *cancer-related neuropathic pain* dan *intermittent exacerbations of neuropathic pain* tramadol merupakan terapi lini pertama. Tramadol terutama bekerja sebagai agonis opioid μ lemah dan menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin, efek sedatifnya lebih rendah tetapi cenderung disalahgunakan dibanding opioid lain. ^(2,6,12) Tapentadol merupakan agonis reseptor opioid μ lemah yang baru dan penghambat *reuptake* norepinefrin. Tapentadol merupakan terapi lini ketiga dan keempat oleh karena potensinya lebih tinggi dibanding tramadol. Tapentadol efektif untuk DPPN dan untuk NPB campuran, efektivitasnya setara oxycodone untuk terapi NPBK. ⁽⁴⁾

Terapi Lini Ketiga

SSRI/anti konvulsan/NMDA antagonis dipakai untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi atau gagal menurunkan nyeri dengan terapi Lini pertama dan ke dua dan direkomendasikan untuk merujuk ke klinik spesialis nyeri.

Terapi intervensi meliputi injeksi epidural, radio frekuensi, *adhesiolysis*, *sympathetic blockade*, dan radio frekuensi denervasi.

Terapi Lini Keempat: *Neurostimulation*

Spinal cord stimulation menghasilkan pengurangan nyeri yang lebih baik dibanding terapi obat-obatan pada pasien dengan nyeri kronik tulang belakang dan nyeri kaki. Teknik neuro modulasi baru meliputi *high-frequency* dan *burst spinal cord stimulation* dan *dorsal root ganglion stimulation*, terbukti menurunkan nyeri lebih besar daripada *spinal cord stimulation*.

Terapi Lini Kelima

Dosis rendah opioid direkomendasikan sebagai terapi lini kedua, ketiga dan keempat untuk NN. Oxycodone, morpin, methadone, dan levorphanol memperlihatkan efektivitas pada pasien dengan bermacam-macam kondisi NN.

Terapi Lini Keenam

Targeted Drug Delivery (TTD) dipakai untuk mengantarkan obat-obat langsung ke tempat kerjanya di kornu dorsalis dengan melewati sawar darah otak. Cara ini meningkatkan potensi obat-obatan secara bermakna dengan dosis yang lebih kecil. Saat ini morfin dan ziconotide yang telah diakui oleh FDA untuk TDD. Pada algoritme ini TTD merupakan opsi dalam penatalaksanaan pasien nyeri refrakter. Nyeri disebut refrakter -apapun etiologinya- jika : (1) Terapi biomedik multiple berbasis bukti yang digunakan dalam klinik gagal mencapai tujuan pengobatan, meliputi penurunan nyeri yang adekuat dengan atau tanpa kemajuan dalam fungsi keseharian atau menghasilkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi. (2) Gangguan psikiatrik dan faktor psikososial yang dapat mempengaruhi luaran nyeri telah diatasi.⁽⁶⁾

KEBUTUHAN YANG BELUM TERCAPAI DAN PERSPEKTIF MASA DEPAN

Menatalaksana NN merupakan suatu tantangan oleh karena nyeri pada pasien NPBK biasanya refrakter terhadap obat-obatan yang ada. NPBK umumnya memiliki nyeri campuran sehingga diperlukan kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda namun belum ada penelitian yang mendukungnya. Bermunculan data yang menyarankan agar pada pasien NPBK sebaiknya dibuatkan profil abnormalitas sensorik yang dialaminya, yang kemungkinan besar merefleksikan perbedaan mekanisme patofisiologi yang mendasarinya. Analisa epidemiologi dan data klinis dari 2094 pasien *painful radiculopathy* memperlihatkan bahwa, *touch-evoked allodynia* dan *thermal hyperalgesia* relatif jarang ditemui dibanding sindrom NN klasik lainnya, seperti pada PDN dan PHN. Perbedaan ini mungkin berkaitan dengan fakta bahwa topis lesi saraf pada radikulopati berlokasi di proksimal dari ganglion radiks dorsalis. Profil sensorik pasien radikulopati berupa serangan-serangan nyeri hebat, nyeri tekan, nyeri spontan ringan, alodinia mekanik ringan dan hiperalgisia termal. Serangan nyeri hebat pada pasien ini dapat dijelaskan melalui munculnya *compression induced ectopic discharges* dari *dorsal root* dan bukan dari kerusakan saraf. Perbedaan fenotipe sensorik antara kondisi NN yang berbeda, sebagian dapat menjelaskan mengapa beberapa obat efektif pada PDN dan PHN tetapi gagal untuk NPBK. Membuat profil fenotip sensorik pasien dengan NPBK merupakan data yang menjanjikan untuk pemilihan terapi secara individu, sehingga memperbaiki luaran dan dapat membantu mengembangkan lebih banyak lagi *targeted drug therapies*.⁽⁴⁾

RINGKASAN

Banyak ahli berpendapat bahwa nyeri pada NPBK merupakan nyeri campuran antara komponen neuropatik dan nosiseptif umumnya NPBK neuropatik dikaitkan dengan gejala klinik berat, disertai komorbiditas sehingga mempengaruhi kualitas hidup pasien, terlebih dengan fakta bahwa, hanya kurang dari 50% pasien merasakan manfaat dari terapi yang ada. Sampai saat ini belum ada pendekatan baku emas untuk mendiagnosa NBP maupun NN. Sejumlah guideline yang ada menganjurkan pendekatan multidisiplin dan multimodal, menggabungkan terapi farmakologis dan non farmakologis. Bates D., et al, 2019, mempublikasikan suatu algoritma komprehensif untuk penatalaksanaan nyeri kronik, nyeri neuropatik non kanker mulai dari asesmen sampai ditetapkannya lini ke satu sampai ke enam untuk kondisi di pelayanan primer. Para ahli merasakan bahwa masih terdapat kebutuhan yang belum tercapai dan menyarankan agar di masa depan dibuatkan profil fenotip sensorik pasien NPBK agar pemilihan terapi disesuaikan secara individual.

Daftar Pustaka

1. Amescua-Garcia C, Colimon F, Guerrero C, Iskandar AJ, Cook MB, Bonilla P, et al. Most relevant neuropathic pain treatment and Chronic Low Back Pain Management guidelines: A Change Pain Latin America advisory panel consensus. *Pain Med (United States)*. 2018;19(3):460–70.
2. Siddall, Phillip HA. Neuropathic pain: diagnosis and treatment today | NPS MedicineWise. Neuropathic pain diagnosis Treat today [Internet]. 2017;(March):1–5.
3. Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Research*. 2016;5:1530.
4. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede

- RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(6):861–73.
5. Li J, He J, Li H, Fan BF, Liu BT, Mao P, et al. Proportion of neuropathic pain in the back region in chronic low back pain patients -a multicenter investigation. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–7.
 6. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy K V., Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019;20(1):S2–12.
 7. Society P. Clinical Guidelines Diagnosis and Treatment of Low Back Pain : A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American. 2016;(July 2007).
 8. Caroline Schaefer AS. Burden of Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Pain Component: Retrospective Chart Review and Cross-sectional Survey among Adults Seeking Treatment in the United States. *J Pain Reli*. 2015;03(05).
 9. Adele Giamberardino M, McGrath PA, Pain Canada Rajagopal PM, Smith MT, Sommer C, Germany Harriët Wittink NM, et al. Low Back Pain Conceptual Models for Low Back Pain. 2010;XVIII(6).
 10. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017;6(S1):35–42.
 11. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: A systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2018;190(26):E786–93.
 12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Moore A, Raja SN, Rice ASC. Profile of Visitors To the Philippines From Selected Markets , 2014. 2014;14(1):162–73.

Normal and Pathological Sonography (US) Findings of Knee Pain

Hanik Badriyah Hidayati

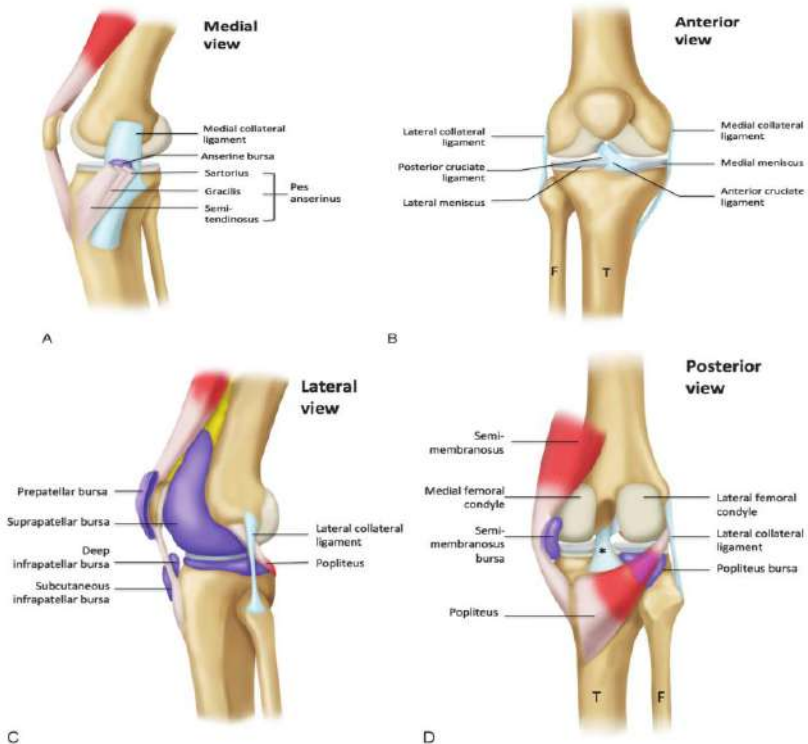
PENDAHULUAN

Nyeri lutut merupakan penyakit muskuloskeletal yang umum ditemui di praktek.¹⁻³ Nyeri lutut meningkat terkait dengan epidemi obesitas, meningkatnya populasi tua dan perubahan gaya hidup. Hampir separuh penduduk dengan usia lebih dari 50 tahun mengalami nyeri lutut. Sepertiga di antaranya datang ke dokter untuk mencari pertolongan medis.^{1,2} Nyeri adalah keluhan tersering pada OA lutut. Nyeri dapat berasal dari membran sinovial, kapsul sendi, otot periartikular, ligamen, periosteum, tulang subchondral, serta dari sumber lain.²

Ultrasonografi (USG) merupakan salah satu alat radiologis yang bisa membantu untuk mengevaluasi sistem muskuloskeletal termasuk lutut.^{4,5} USG muskuloskeletal dengan frekuensi tinggi mampu memberi gambaran tendon, saraf, arteri, vena, otot, tulang, dan jaringan lain yang normal maupun yang abnormal.⁴⁻⁸ Berbagai patologi bisa mengenai lutut, termasuk di antaranya: cedera akibat pemakaian berlebihan (*overuse*), tendinopati, *sprain* ligamen, cedera saraf, bursitis, robekan meniskus, lesi tendon, kista dan berbagai artritis.^{3,9}

Ultrasonografi lutut memiliki reliabilitas intra- dan interobserver saat digunakan untuk mengevaluasi patologi lutut.⁹

Lutut dapat diperiksa dari permukaan anterior, medial, lateral, dan posterior (Gambar 1) untuk mengidentifikasi berbagai macam struktur normal dan patologinya. Transduser linear dengan frekuensi 6-12 MHz ideal digunakan untuk memeriksa lutut. Frekuensi yang lebih tinggi digunakan untuk memeriksa struktur yang lebih superfisial secara detail.¹⁰



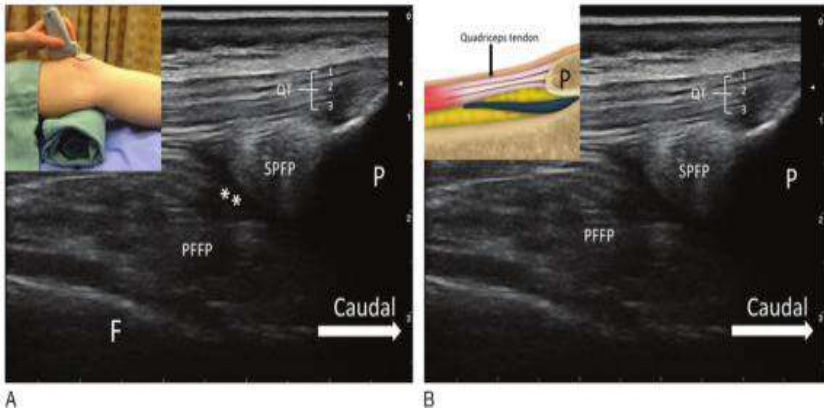
Gambar 1. Empat sudut pandang lutut yang menunjukkan ligamen dan bursa. A: sudut pandang anterior, B: sudut pandang lateral, C: sudut pandang lateral, D: sudut pandang posterior, *medial head* dari gastroknemius dibuang untuk mendapatkan struktur intra artikular (IA).¹⁰

Saat ini dokter menggunakan USG muskuloskeletal untuk melengkapi diagnosis klinis dan atau radiologis serta untuk memberikan obat (terapi).^{1,11} Meskipun MRI lebih superior dibandingkan USG untuk banyak kondisi klinis, seperti untuk mengevaluasi meniskus, ligamen *cruciate* atau kartilago tibial dan patellar, namun USG di tangan ahli USG (sonologist) yang sangat berpengalaman akan memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang sangat tinggi.⁹ Pengetahuan tentang gambaran ultrasonografi normal dan abnormal dari struktur muskuloskeletal penting dimiliki oleh seorang dokter.¹² Makalah ini akan membahas sonogram normal dan abnormal dari struktur muskuloskeletal yang kami khususkan pada regio lutut.

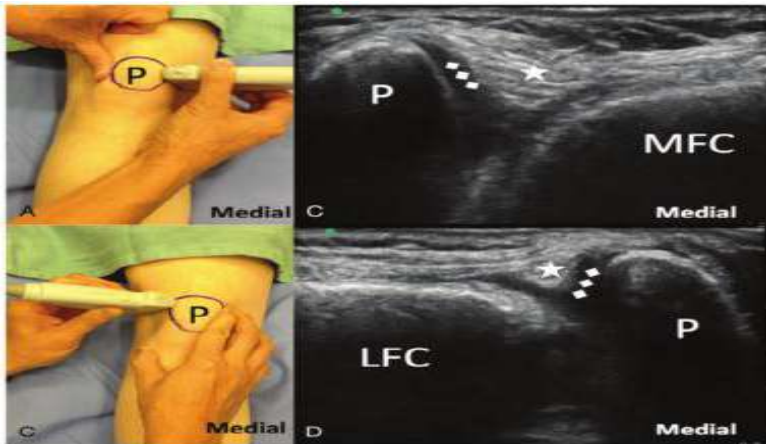
SONOGRAM LUTUT NORMAL

Area lutut merupakan area yang tersering mengalami gangguan muskuloskeletal, area tersering dikeluhkan oleh pasien, menjadi penyebab disabilitas tersering dan tempat tersering target untuk dilakukannya injeksi intra artikular.¹³⁻¹⁵ Gambaran sonogram lutut normal akan membantu untuk membedakan dengan lutut abnormal. Berikut di bawah ini beberapa gambaran sonogram normal pada area lutut (Gambar 2 sampai dengan Gambar 8).

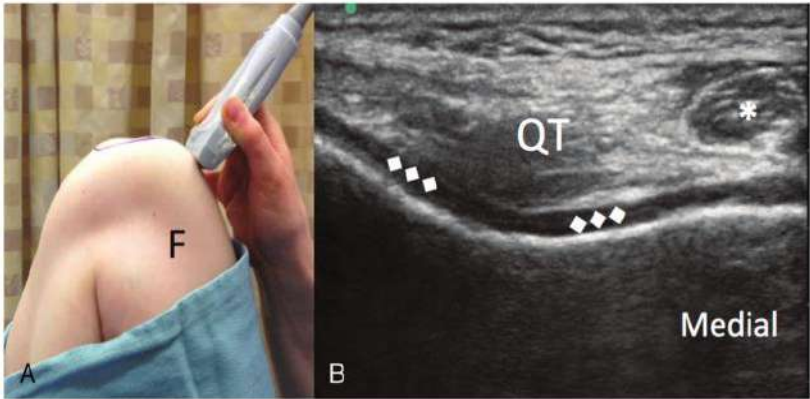
Quadriceps femoris diperiksa dari supra patella (Gambar. 2). Tepat di bawah tendon *quadriceps femoris* adalah bursa suprapatellar yang tampak sebagai garis *hypoechoic* tipis. Kontraksi *volunter quadriceps* dapat membantu mengidentifikasi efusi yang lebih kecil. *Prefemoral fat pad* berlokasi di atas tendon *quadricep*.¹⁰



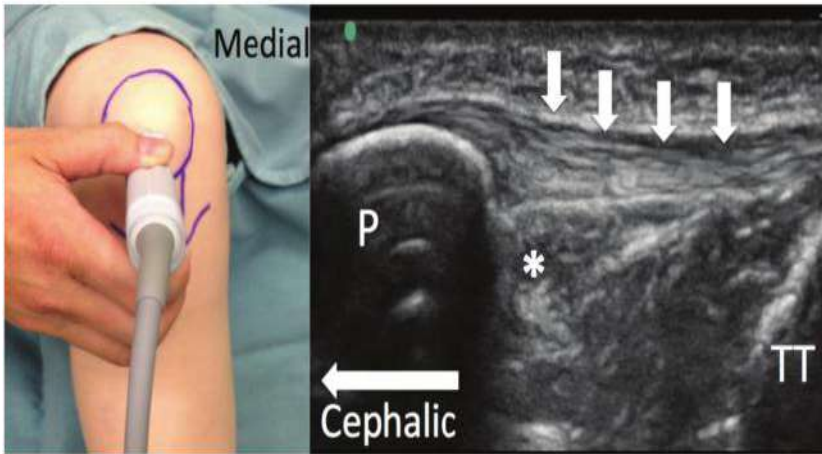
Gambar 2. Sonogram lutut normal *suprapatellar*. Sisipan: posisi pasien dan *probe* USG. B: Sonogram detail tendon *quadriceps*. QT: *quadriceps* tendon; SPFP: *suprapatellar fat pad*; PFFP: *prefemoral fat pad*; P: *patella*; F: *femur*.¹⁰



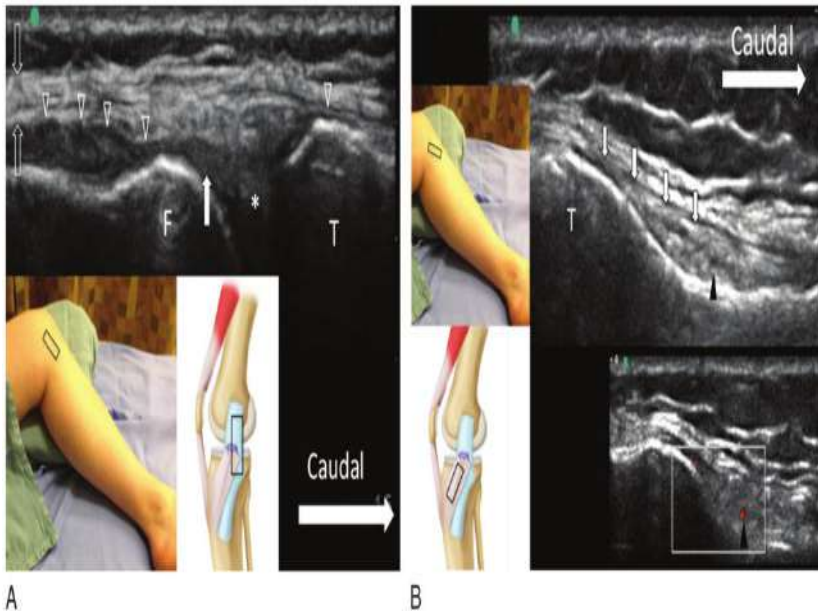
Gambar 3. A dan C: posisi *probe* USG dan modulasi patela oleh pemeriksa. Patella didorong ke sisi medial dan lateral pada A dan C. B dan D: berturut-turut menunjukkan pandangan medial dan lateral. LFC: *lateral femoral condyle*. Bintang: *Hoffa fat pad*; rantai trapesium: tulang rawan (kartilago).¹⁰



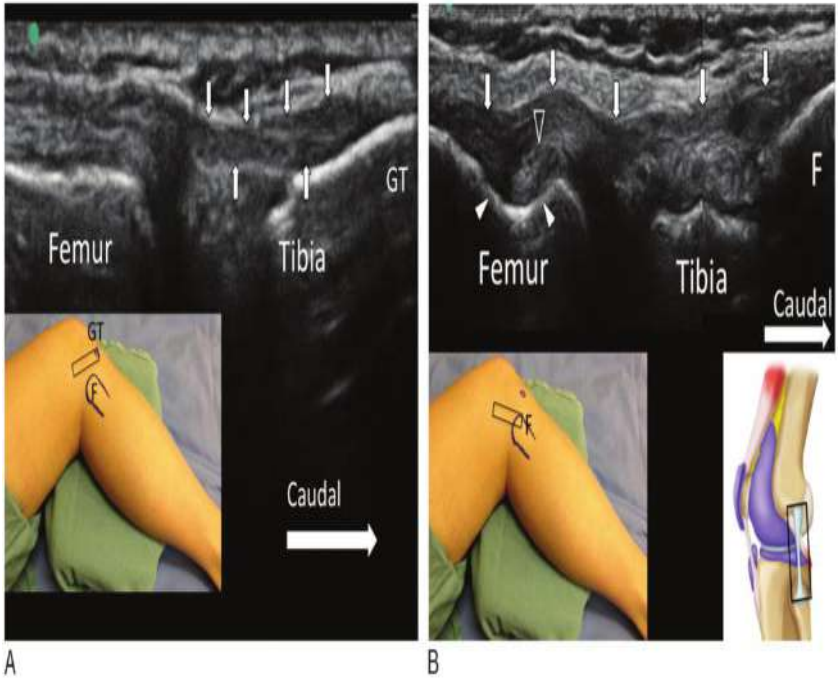
Gambar 4. Sonogram kedua kondilus *femoralis*. Kiri: posisi lutut dan *probe* USG. Trapesium: tulang rawan hialin. QT: tendon *quadriceps*. *: Otot vastus medialis.¹⁰



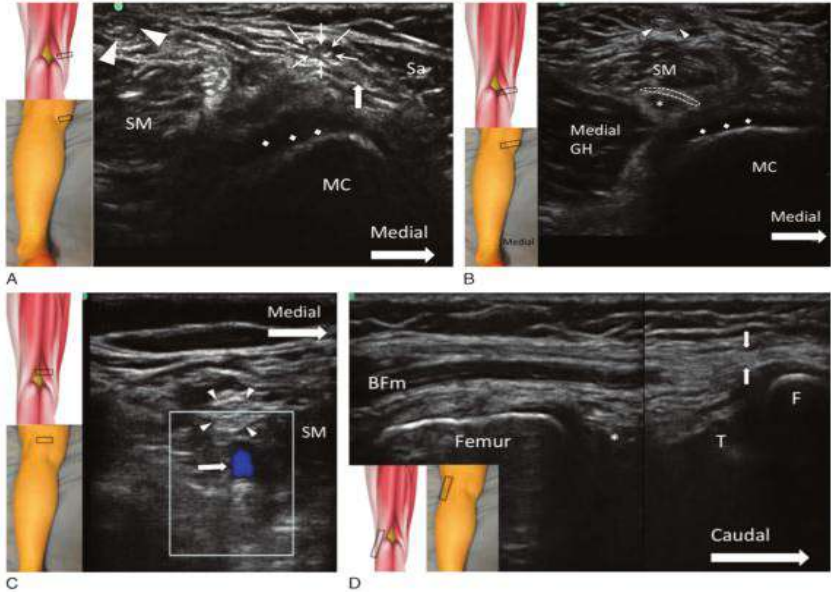
Gambar 5. Sonogram *regio infrapatellar*. Gambar kiri: posisi *probe* USG. Tanda panah: tendon patela, *: *Hoffa fat pad*. T: tibia; TT: *tuberositas tibialis*.¹⁰



Gambar 6. A: Sonogram sudut pandang *long-axis* dari *medial collateral ligament*. Panah terbuka: lapisan superfisial dari *collateral ligament*, yang berada di dalam fasia superfisial (panah terbuka); panah tertutup: ligamen *meniscofemoral* dalam menghubungkan meniskus (*) dengan tulang femur (F). B: Sonogram *long-axis view* dari kompleks pes anserinus berinsersi ke dalam aspek anterolateral dari metafisis tibialis. Pada level ini, 3 tendon dari sartorius, gracilis, dan semitendinosus tidak dapat dibedakan satu terhadap lainnya. Diagram bawah: *color Doppler* menunjukkan arteri genikular inferiormedial (panah gelap). Sisipan: posisi *probe* dan pasien serta struktur anatomi yang sesuai di dalam sonogram. Tungkai diputar secara eksternal dan diletakkan di atas bantal kecil.¹⁰



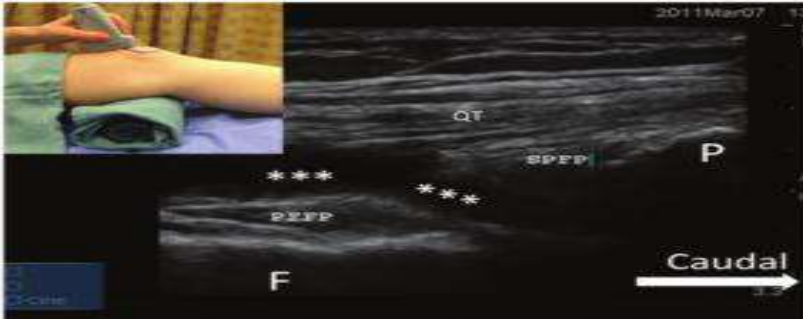
Gambar 7.A: Sonogram *long-axis view* iliotibial band (struktur *hyperechoic* ditunjukkan oleh panah) berinsersi ke dalam *Gerdy tubercle* (GT). GT dan fibula (F) melekat pada kulit. B: Sonogram *long-axis view* dari *lateral collateral ligament* (panah) berinsersi ke dalam *fibular head*. Tendon popliteus (panah terbuka) terlihat *deep* terhadap *collateral ligament* pada tingkat ini dan berinsersi ke dalam fossa kecil (panah tertutup) yang terletak pada aspek lateral dari *lateral femoral condyle*. Sisipan: posisi *probe* dan posisi pasien. Tungkai dirotasikan secara internal dengan meletakkannya di atas bantal kecil.¹⁰



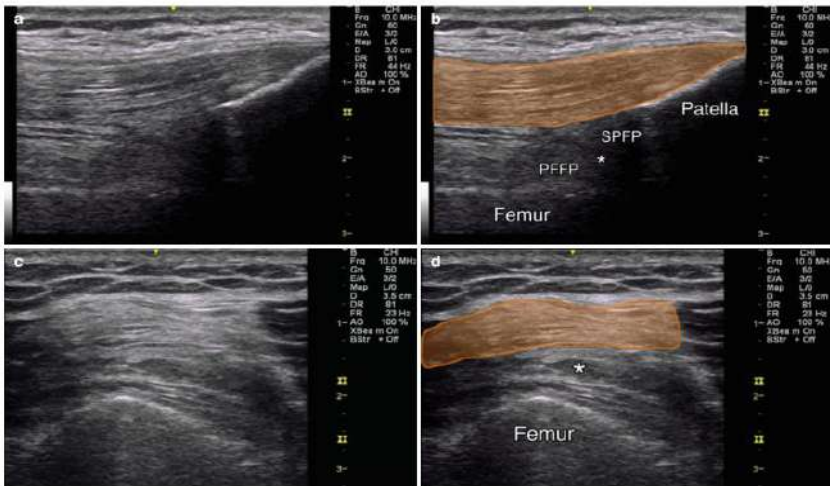
Gambar 8. A: Sonogram otot dan tendon di posteromedial lutut. Jauh di dalam ada otot sartorius (Sa), tendon gracilis (panah) dan saraf *saphenous* (panah garis). Tendon semitendinosus (panah tertutup): struktur *hyperechoic* bundar yang bertumpu pada *semimembranosus muscle* (SM), mirip dengan "a cherry on the cake." B: Dengan menggerakkan USG lateral terhadap *medial femoral condyle* (MC), bisa dilihat *medial head* dari *gastrocnemius* (GH) dan tendonnya (tanda bintang). Di antara *medial head gastrocnemius* dan otot *semimembranosus*: *semimembranosus* atau *semimembranosus-gastrocnemius bursa* (garis putus-putus), yang tampak *hypoechoic* dalam keadaan normal karena adanya dinding sinovial. Karena dalam keadaan normal kekurangan cairan, tekanan yang sangat ringan ke *probe* USG akan mengungkap keberadaannya. Kartilago hialin ditunjukkan oleh rhombi putih. C: Sonogram dari bagian tengah lutut posterior. *Color Doppler*: arteri poplitea (struktur biru yang ditunjukkan oleh panah). Saraf skiatik: posterior terhadap arteri. D: Sonogram dari biceps femoris di daerah posterolateral lutut. *Biceps muscle* (BFm) berlanjut sebagai tendon (panah) berinsersi ke dalam *fibular head* (F) sebagai struktur *hyperechoic* yang jelas. *: *lateral meniscus*; T: tibia. Sisipan pada setiap gambar: posisi pasien, posisi *probe*, dan struktur anatomi yang sesuai dengan sonogram.¹⁰

GAMBARAN SONOGRAFI LUTUT ABNORMAL

Lutut adalah sendi yang paling sering mengalami gangguan muskuloskeletal.¹³⁻¹⁵ Banyak patologi bisa terjadi di lutut.^{3,9} Berikut di bawah ini beberapa gambaran sonogram lutut abnormal (Gambar 9 sampai dengan Gambar 14).

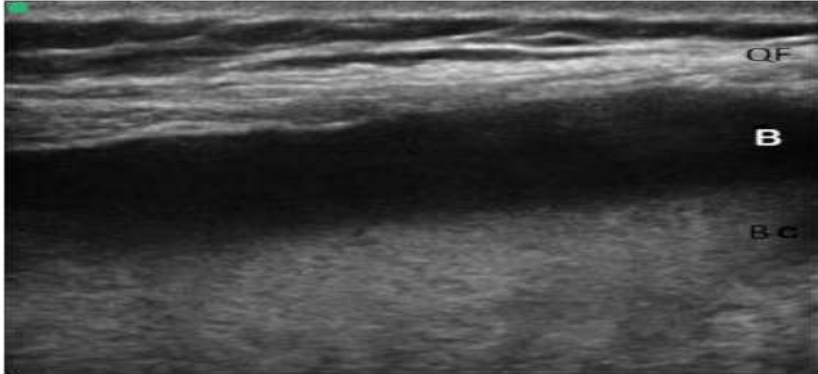


Gambar 9. Sonogram suprapatellar efusi lutut. Sisipan: posisi pasien dan probe USG. Efusi cairan mengisi ruang di antara *prefemoral fat pad* dan *quadriceps tendon*. SPFP: *suprapatellar fat pad*; PFFP: *prefemoral fat pad*; P: patella; F: femur. **: SPR.¹⁰

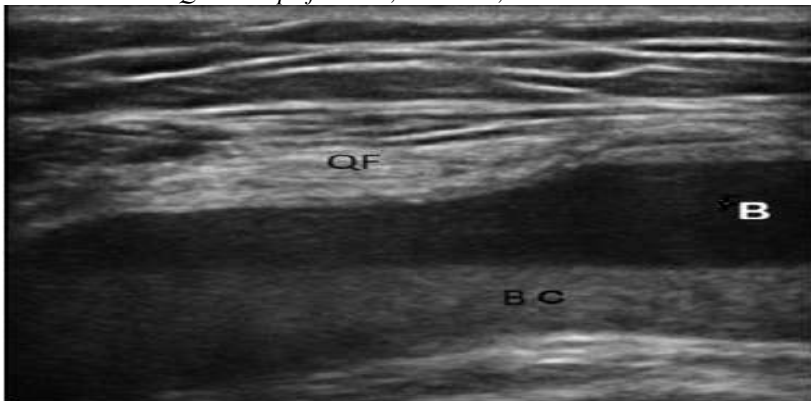


Gambar 10 (a) Sudut pandang sagital di atas *suprapatellar joint recess*. (b) Oranye: tendon quadriceps, SPFP: *suprapatellar fat pad*,

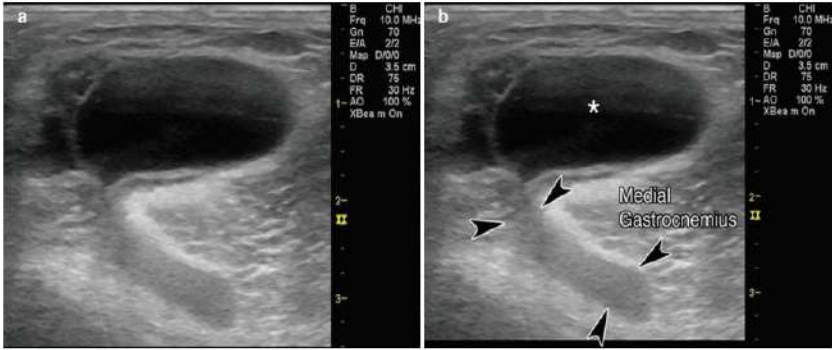
PFFP: *pre-femoral fat pad*, tanda bintang: *joint recess*, patella dan femur berlabel. (c) Sudut pandang aksial di atas *suprapatellar recess*. (d) Oranye: tendon quadriceps, tanda bintang: *joint space*, femur berlabel³



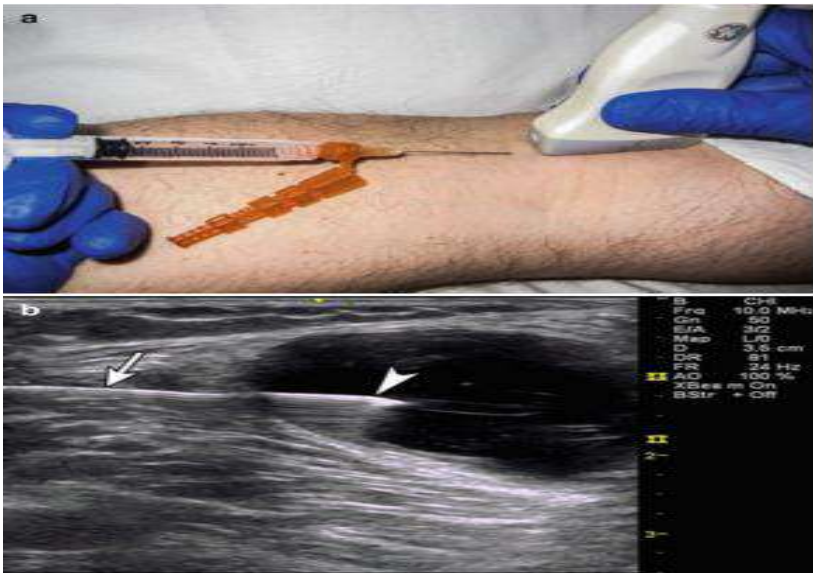
Gambar 11. *Scan* USG sendi lutut dengan *coronal view* pada posisi *supine* menunjukkan hemarthrosis dalam *supra-patellar pouch*. QF: *Quadriceps femoris*; B: *blood*; BC: *blood clot*.¹⁶



Gambar 12. *Scan* USG sendi lutut dengan *horizontal view* pada posisi *supine* menunjukkan hemarthrosis di dalam *supra-patellar pouch*. QF: *Quadriceps femoris*; BC: *blood clot*; B: *blood*. USG adalah alat yang cepat, mudah dan efektif untuk mendiagnosis hemarthrosis pada sendi, termasuk pada lutut.¹⁶



Gambar 13. (a) Tampilan aksial *Baker's cyst*. (B) Panah hitam: tangkai atau komunikasi dengan sendi, tanda bintang: *Baker's cyst*, gastroknemius medial. USG baik memandu saat dilakukan pemeriksaan dan aspirasi *Baker's cyst*.³



Gambar 14. (a) Posisi *probe* sagital di atas lutut posterior dengan teknik injeksi *in-plane*. (b) Panah: jarum, kepala panah: ujung jarum dalam *Baker's cyst*.³

PENUTUP

USG muskuloskeletal saat ini meningkat penggunaannya untuk manajemen intervensi nyeri. Salah satu penggunaannya di bidang muskuloskeletal adalah untuk diagnosis dan terapi area lutut. USG penting untuk assesmen awal sendi dan memungkinkan untuk memandu aspirasi saat terdeteksi cairan di dalam celah sendi. Gambaran sonogram normal maupun patologi lutut membantu para klinisi dalam melakukan diagnosis dini, deteksi cairan dan patologi lain untuk kemudian memudahkannya dalam memberikan terapi baik dalam melakukan aspirasi maupun dalam melakukan intervensi nyeri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Golding D, Brock J, Whiting B, Lee PYF, Wales S. Intra-articular Injections for Management of Knee Osteoarthritis. 2017;6(3). doi:10.4172/2167-7921.1000242
2. Rubin BR. Managing Osteoarthritic Knee Pain. 2007;107(11):21–27.
3. Spinner DA, Danesh H, Baksh WS. Knee. In: Spinner DA, Kirschner JS, Herrera JE, ed. *Atlas of Ultrasound Guided Musculoskeletal Injections*. Springer; 2014:57–68.
4. Peng PWH. Ultrasound-Guided Interventional Procedures in Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(4):264–273. doi:10.1097/AAP.0b013e318291c8ed
5. Rubin DA, Maas M. Imaging of the Knee. In: Hodler J, Schulthess GK von, Zollikofer CL, ed. *Musculoskeletal Diseases 2013-2016 Diagnostic Imaging and Interventional Techniques*. Springer; 2013:59–66. doi:10.1007/b137544
6. AIUM. AIUM Practice Parameter for the Performance of Selected Ultrasound-Guided Procedures. *AIUM Pract Param*. 2014:1–40.
7. Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: A review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi:10.2147/CIA.S29265

8. Miller LE, Berkoff DJ, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: A review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi:10.2147/CIA.S29265
9. Paczesny Ł, Kruczyński J. Ultrasound of the Knee. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2011;32(2):114–124. doi:10.1053/j.sult.2010.11.002
10. Peng PWH, Shankar H. Ultrasound-Guided Interventional Procedures in Pain Medicine. 2014;39(5):368–380. doi:10.1097/AAP.000000000000135
11. Chan KKW, Sit RWS, Wu RWK, Ngai AHY. Clinical , Radiological and Ultrasonographic Findings Related to Knee Pain in Osteoarthritis. 2014;9(3):1–6. doi:10.1371/journal.pone.0092901
12. Simpson G, Hons M, Uk M, Nicholls B, Frca M. Use of ultrasound in chronic pain medicine — Part 2 : Musculoskeletal and peripheral nerve applications. 2014;14(4):176–184. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt058
13. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, Neill TWO. Where and how to inject the knee — A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):195–203. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.010
14. Lawrence P BC. Optimal Needle Placement for Ultrasound-Guided Knee Joint Injections or Aspirations. *J Trauma Treat*. 2015;3(4):4–7. doi:10.4172/2167-1222.1000216
15. Mora JC, Przkora R, Cruz-almeida Y. Knee osteoarthritis : pathophysiology and current treatment modalities. 2018:2189–2196.
16. Barai A. Hemarthrosis of the knee joint following a skiing injury. *Vis J Emerg Med*. 2017;7(September 2016):38–39. doi:10.1016/j.visj.2017.01.001

Scanning and Injection Technique of Knee

Hanik Badriyah Hidayati

PENDAHULUAN

Lutut merupakan salah satu sendi yang paling sering terkena gangguan muskuloskeletal, tempat tersering keluhan nyeri, penyebab tersering disabilitas dan yang paling umum menjadi target terapi injeksi intra-artikular.¹⁻³ Injeksi intra-artikular, misal dengan kortikosteroid, dapat meningkatkan sedikit status fungsional lutut dibandingkan dengan pemberian plasebo atau tanpa injeksi.⁴ Injeksi intra-artikular pada lutut dapat dilakukan dengan *blind* maupun dengan *guiding* USG, fluoroskopi, *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance imaging* (MRI).^{1,5,6} USG yang paling banyak dipilih untuk muskuloskeletal karena harganya yang relatif murah, aman, tidak ada radiasi, bisa dilakukan dengan setting rawat jalan dan memungkinkan melihat struktur dinamik maupun gerakan jarum secara *real-time*.⁵⁻⁸

Ultrasonografi (USG) bermanfaat untuk memandu prosedur diagnostik atau terapeutik, seperti aspirasi atau injeksi.^{9,10} Prosedur baik aspirasi maupun injeksi terapeutik membutuhkan penempatan jarum yang akurat di ruang intra-

artikular.² Peningkatan akurasi tempat injeksi akan meningkatkan respons pengobatan.^{1,11} USG meningkatkan akurasi penempatan jarum secara tepat dan meningkatkan akurasi pemberian obat menuju ruang sinovial sehingga akan meningkatkan keluaran klinis pasien.⁴⁻⁶ Dalam hal akurasi, injeksi lebih akurat dengan *guiding* USG dibandingkan dengan teknik *blind* atau tanpa imejing.^{1,4,9,11-13} Inakurasi injeksi dapat menyebabkan terjadinya nyeri paska injeksi, sinovitis kristal, *hemarthrosis*, sepsis sendi, dan atrofi kartilago artikular steroid, serta efek sistemik, seperti retensi cairan atau eksaserbasi hipertensi atau diabetes mellitus.^{5,11}

USG berguna untuk mengidentifikasi target patologi dengan meminimalisir jejas terakit injeksi.^{6,14} Pilihan teknik dokter sering dipengaruhi oleh pengalaman dan pelatihan yang pernah diikuti.¹ Teknik injeksi dan *scanning* pada lutut penting untuk diketahui oleh para klinisi. Artikel ini akan menerangkan tentang teknik injeksi dan *scanning* pada lutut.

TEKNIK SCANNING DAN INJEKSI LUTUT SECARA UMUM

Persiapan injeksi meliputi pemilihan alat (yaitu: *probe*) dan posisi pasien. *Probe* yang digunakan untuk injeksi lutut bervariasi, berkisar dari yang paling minimum adalah 7 MHz, sedangkan 10 MHz memungkinkan visualisasi semua struktur. *Probe* 13 MHz dan yang lebih besar, menghasilkan “*soft image*” dengan level *detail* yang lebih tinggi.¹⁵ *Probe* linier adalah *probe* standar untuk USG muskuloskeletal.^{9,15} Pada kondisi khusus, seperti saat ingin mengassess kista yang terletak di dalam area poplitea atau *posterior cruciate ligament*, maka *probe* konveks dengan frekuensi yang lebih rendah (5 MHz) adalah lebih baik. Teknik *color Doppler* dan *power Doppler* bermanfaat untuk diagnostik USG lutut secara komplit, yang

memungkinkan untuk assessmen vaskularisasi jaringan lunak meningkatkan kemungkinan diagnostik pada artritis, tendinitis, tumor dan monitoring proses kesembuhan.¹⁵

Posisi pasien dimulai dari posisi supinasi dengan bantal diletakkan di bawah fossa poplitea untuk membantu mereganggakan secara pasif mekanisme ekstensor agar mendapatkan gambar yang lebih baik dengan lebih sedikit artefak anisotropi.^{6,11,15} Pemeriksaan lutut yang lengkap membutuhkan posisi fleksi lutut yang lebih lanjut yaitu dengan meletakkan kaki pasien di tempat tidur, dan kemudian pasien dirotasikan pronasi untuk menilai daerah poplitea. Penting bagi sonolog agar bisa mengakses bebas kedua tungkai agar bisa membandingkan dengan ekstremitas kontra lateral. Kursi *mobile* untuk pemeriksa juga penting dalam melakukan pemeriksaan lutut.¹⁵

USG memiliki karakteristik yang unik yang memungkinkan visualisasi *real-time* jaringan lunak saat bergerak, sehingga memungkinkan untuk menilai banyak kondisi klinis seperti lesi ligamen, adhesi *suprapatellar pouch*, instabilitas patela, robekan meniskus, dan interaksi lipatan sinovial dengan permukaan artikular. Pemeriksaan USG secara dinamis memungkinkan untuk dilakukannya aspirasi cairan meski jumlah cairannya sedikit dari sendi dan kavitas lain seperti bursa atau kista. Injeksi secara tepat ke *tendon sheath* dan insersinya juga memungkinkan untuk dilakukan. Dekade baru-baru ini operasi dilakukan di bawah panduan USG seperti *forceps biopsy* atau *patellar tendon shaving*.¹⁵

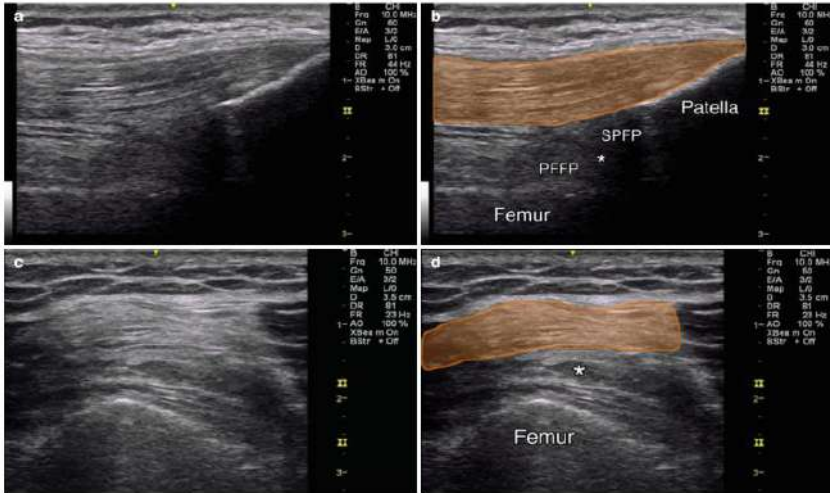
TEKNIK SCANNING DAN INJEKSI LUTUT PENYAKIT TERTENTU

1. OSTEOARTITIS

Osteoarthritis (OA) salah satu bentuk artritis akibat penyakit degeneratif paling sering sering dijumpai, menyerang banyak orang di seluruh dunia, merupakan penyebab paling umum nyeri lutut pada populasi tua dan penyebab paling umum dari kecacatan kronik pada semua usia di Amerika Serikat (AS). Prevalensinya semakin meningkat.¹⁶ OA ditandai dengan kerusakan tulang rawan (kartilago), perubahan fibrotik pada kapsul sendi, perubahan tulang, dan radang membran sinovial, efusi lutut dan penonjolan (protrusi) meniskus medial dengan perpindahan (*displacement*) ligamen kolateral medial yang terkait nyeri pada lutut OA.^{17,18}

Teknik *scanning* pada OA

Teknik *scanning* pada OA adalah dengan meletakkan *probe* secara longitudinal pada garis tengah *pole* superior dari patela. Dari dalam hingga superfisial, tampak femur, *prefemoral fat pad*, ruang sendi suprapatellar yang tampak sebagai gambaran *hypoechoic*, *supra-patellar fat pad*, dan tendon quadriceps yang masuk ke dalam patela. Rotasikan *probe* 90° ke bidang aksial (transversal). Dari dalam hingga superfisial, tampak femur, *prefemoral fat pad*, ruang sendi suprapatellar dan parapatel yang tampak sebagai gambaran *hypoechoic*, *suprapatellar fat pad*, dan tendon quadriceps. Geser *probe* ke medial dan lateral untuk menilai cairan di *parapatellar recess* baik medial maupun lateral. Perah atau tekan area tersebut agar dapat membantu menggambarkan ruang sendi (Gambar 1).¹¹



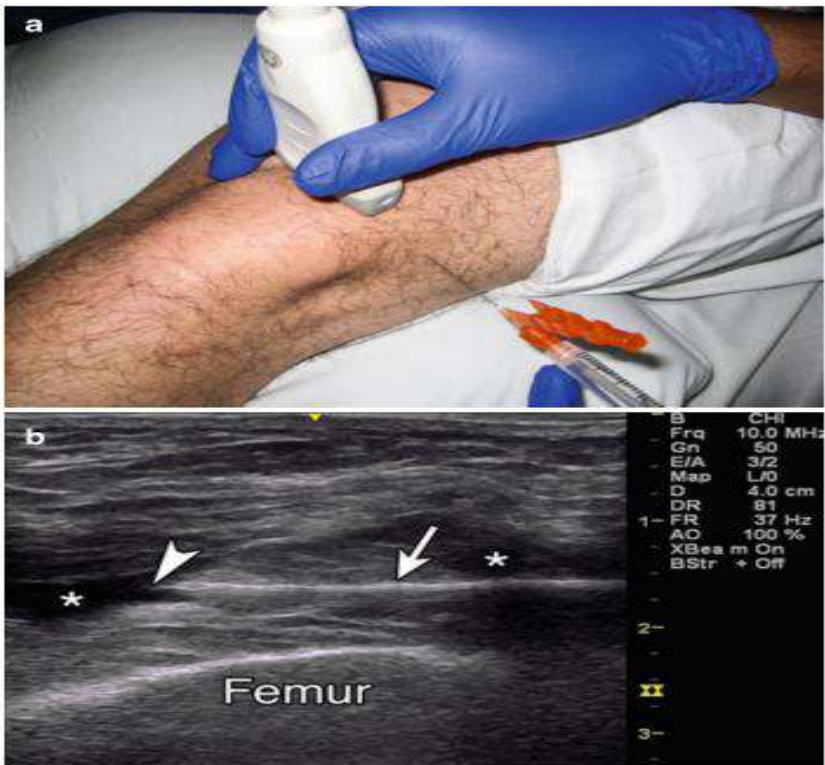
Gambar 1. (a) Potongan sagital menunjukkan celah sendi suprapatella (*suprapatella joint recess*). (b) Warna oranye menunjukkan tendon quadriceps, SPFP: *suprapatellar fat pad*, PFFP: *prefemoral fat pad*, tanda bintang menunjukkan celah sendi (*joint recess*), patella dan femur berlabel. (c) Potongan aksial menunjukkan celah suprapatellar (*suprapatellar recess*). (d) Warna oranye menunjukkan tendon quadriceps, tanda bintang menunjukkan ruang sendi, femur berlabel.¹¹

Teknik injeksi pada OA

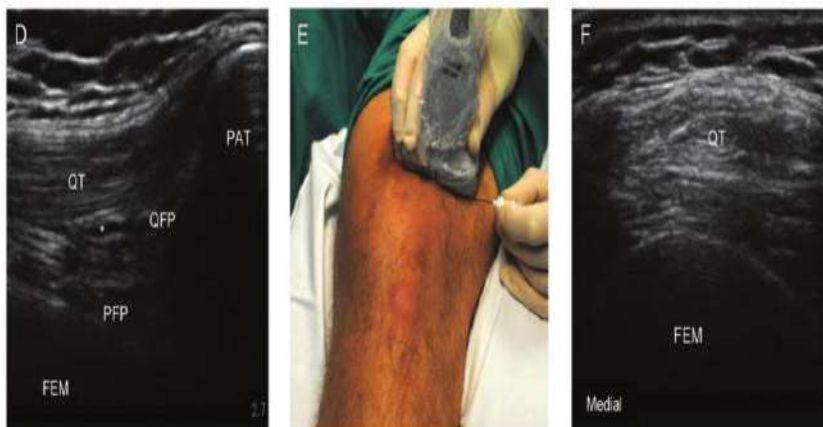
Teknik injeksi pada OA bisa dilakukan dengan beberapa pendekatan, salah satunya adalah melalui *superolateral approach* yaitu pasien pada posisi supinasi dengan bantal di bawah lutut dan lutut fleksi 20-30⁰. Letakkan *probe* aksial (transversal) di atas paha distal, superior terhadap patela (Gambar 2.).¹¹

Cairan sendi suprapatellar dapat terlihat langsung di bawah tendon quadriceps atau *deep* terhadap *suprapatellar fat pad*. Identifikasi tendon quadriceps femoris dan otot, periosteum, femur *shaft*, prepatella dan *prefemoral fat pad* untuk menghindari struktur ini saat menginjeksi.^{9,11} Untuk

menghindari tusukan tendon, masukkan jarum *in-plane* dari lateral ke medial pada daerah superolateral lutut.^{9,11} Untuk keamanan hindari vaskular.¹¹ Reses lateral terletak di antara bantalan lemak dan muncul sebagai ruang berisi cairan *anechoic*. Volume cairan dalam reses lateral dapat ditekan dengan memijat lutut atau dengan meminta pasien untuk meregangkan *quadricepsnya* (Gambar 3).⁹



Gambar 2. (a) Contoh posisi *probe* di atas celah sendi suprapatellar (*suprapatellar joint recess*) dengan teknik injeksi *in-plane*. (B) Panah menunjukkan ujung jarum dalam celah sendi, panah menunjuk ke jarum, tanda bintang menunjukkan efusi, diberi label femur.¹¹



Gambar. 3. (D) Gambar USG longitudinal tendon quadriceps. QT: quadriceps tendon; PAT: patella; FEM: femur; PFP: *prefemoral fat pad*. (*): *suprapatellar pouch*. (E) Probe sekarang berorientasi transversal untuk memungkinkan akses menuju *suprapatellar pouch*. (F) USG transversal.⁹

2. PES ANSERINE BURSITIS

Pes anserine bursitis adalah sumber umum nyeri lutut sisi medial, sering dikaitkan dengan memburuknya OA lutut, penggunaan berlebihan, atau trauma berulang. Biasanya timbul rasa nyeri dengan berjalan, memanjat atau menuruni tangga. Pasien biasanya memiliki lembut saat memalpasi area di atas pertemuan tendon sartorius, gracilis, dan semitendinosus. Pengobatannya meliputi istirahat, obat antiinflamasi nonsteroid, terapi fisik, dan suntikan kortikosteroid. Literatur menunjukkan adanya manfaat injeksi. Sebelumnya injeksi dilakukan secara *blind*. Injeksi bursa *pes anserine* di bawah panduan USG memiliki akurasi 100% sedangkan injeksi *blind* memiliki akurasi 50%.¹¹

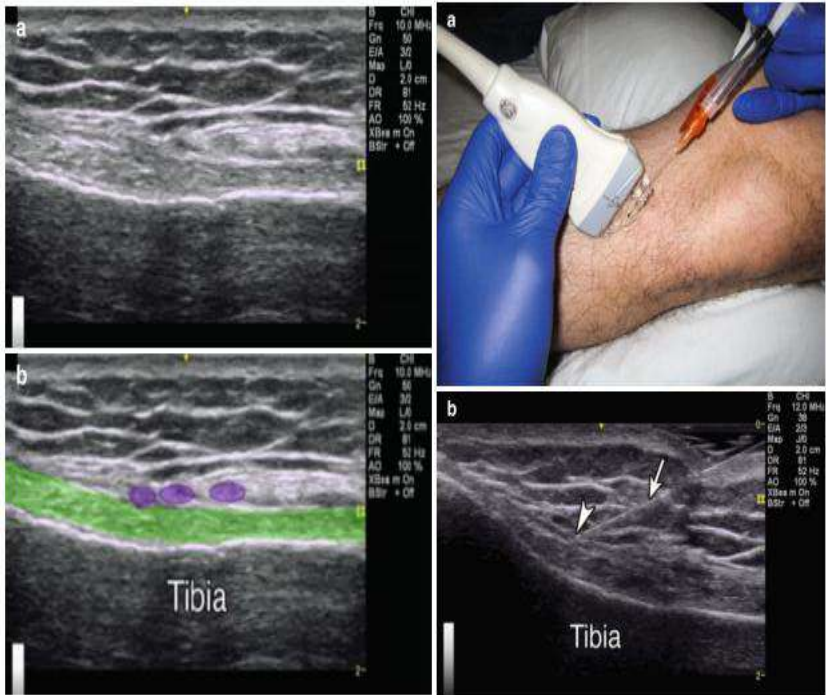
Teknik *scanning* pada Pes Anserinus Bursitis

Tempatkan *probe* pada orientasi *transverse oblique* di atas lutut medial posterior. Otot semitendinosus, *gracilis*, dan *sartorius* dapat dilihat pada potongan melintang dan ditelusuri ke distal ke arah insersinya. Dari dalam sampai superfisial, identifikasi tibia proksimal *hyperechoic*, serabut dari *medial collateral ligament* (MCL) yang berorientasi *oblique* (miring), bursa *pes anserine*, dan tiga tendon ovoid secara superfisial. Bursa ini jarang terlihat, bahkan meskipun ketika pasien sedang merasakan gejalanya (simptomatik), menunjukkan bahwa "*pes anserine bursitis*" mungkin lebih cenderung sebagai tendinopati distal, neuritis *geniculate* medial, atau reaksi stres tibialis (Gambar 4.).¹¹

Teknik Injeksi pada Pes Anserinus Bursitis: Pendekatan Sagital *In-Plane*

Tempatkan pasien pada posisi supinasi, lutut memanjang dan tungkai dirotasikan secara eksternal dengan handuk di bawah lutut agar sedikit fleksi. *Probe positioning* dilakukan dengan cara menempatkan transduser *short axis* (transversal) pada aspek posteromedial paha distal. Pindahkan transduser ke distal di sepanjang tendon semitendinosus, yang akan membantu memvisualisasikan tendon *gracilis* dan *sartorius*. Identifikasi tendon dengan cara memindahkan transduser ke distal dan anteromedial. Putar transduser secara longitudinal relatif terhadap serabut MCL, sagital di atas tibia anteromedial (Gambar 5.). Dalam memposisikan jarum, masukkan jarum *in-plane* pada sisi proksimal atau distal dari transduser, dengan target bursa di antara MCL dan *pes anserinus*. Hal yang perlu dipertimbangkan untuk keamanan adalah bahwa injeksi ini superfisial sehingga meningkatkan risiko depigmentasi steroid

dan atrofi lemak pada tempat injeksi. Hindari menyuntikkan steroid langsung ke MCL.¹¹



Gambar 4 (sisi kiri). Potongan sagittal bursa *pes anserine*. (B) Hijau menunjukkan *medial collateral ligament*, lingkaran ungu menunjukkan tendon *pes anserine*, tibia berlabel.¹¹

Gambar 5 (sisi kanan) (a) Contoh posisi transduser sagittal dengan *gel standoff* di atas bursa *pes anserinus* dengan pendekatan jarum secara *in-plane*. (B) Kepala panah menunjukkan ujung jarum, panah menunjukkan jarum, tibia berlabel.¹¹

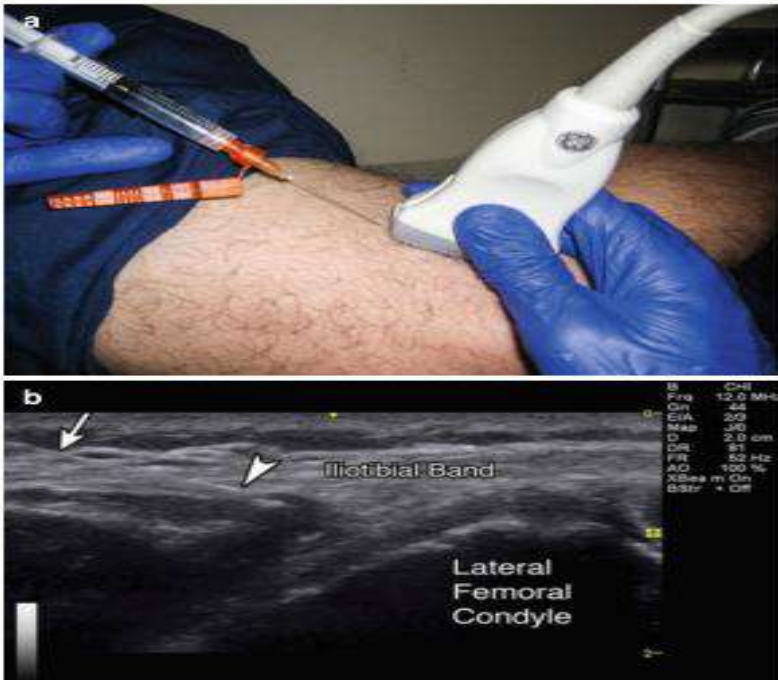
Bursa pes anserinus biasanya terletak 2,5–3 cm di distal dari *medial joint line*. Bursa terletak di antara tendon pes anserinus dan MCL. Peralatan yang dibutuhkan antara lain: transduser linear frekuensi tinggi (10 MHz +), jarum 25G 1,5 ", 1 mL sediaan steroid, 2 mL anestesi lokal.¹¹

3. ILIOTIBIAL BAND SYNDROME (ITBS)

Sindrom *Iliotibial band* (ITB) adalah penyebab umum nyeri lutut lateral. ITB paling sering terjadi pada pelari dan pengendara sepeda. Pertama kali ITB dilaporkan terjadi pada rekrutmen militer. ITB dibentuk secara proksimal oleh konvergensi dari *tensor fascia latae*, *gluteus maksimus*, dan *gluteus medius* pada tingkat bursa trokanterik. ITB kemudian berjalan secara distal di sepanjang femur lateral dan masuk secara distal dengan membentuk U terbalik dengan dua insersi utama, *lateral epicondyle* dan *Gerdy's tubercle*. ITBS diduga disebabkan oleh gesekan yang berulang (repetitif) dan abrasi pada traktus iliotibial di *epicondyle femoralis lateral* atau dari inflamasi kronik dari bursa *iliotibial band*. Faktor latihan, termasuk meningkatnya jarak tempuh, frekuensi, atau intensitas yang tiba-tiba, juga diduga berperan pada terjadinya ITBS. Pasien biasanya datang dengan rasa nyeri dan kaku di atas epikondilus femoralis lateral kira-kira 3 cm di atas garis sendi lateral (*lateral joint line*). Evaluasi untuk ITBS biasanya dilakukan dengan tes Ober atau palpasi langsung untuk mengevaluasi *tightness* dan nyerinya. Ultrasonografi dan MRI memberikan beberapa nilai normatif untuk ketebalan ITB baik pada yang sehat maupun pasien yang menderita. Suntikan kortikosteroid telah terbukti menurunkan nyeri jika dibandingkan dengan lidokain saja.¹¹

Teknik *Scanning* pada *Iliotibial Band Syndrome (ITBS)*

Baringkan pasien pada posisi miring atau telentang (supinasi) dengan tungkai yang terkena dirotasikan secara internal. Visualisasikan ITB dengan *scanning* pada bidang koronal dari atas *epikondilus* femoralis lateral dan kemudian secara inferior melintasi sendi lutut lateral untuk masuk ke dalam *Gerdy's tubercle*, sebuah tonjolan tulang pada kondilus lateral anterior tibia, lateral terhadap margin distal dari tendon patela. Cobalah untuk mengidentifikasi bursa ITB di antara ITB dan kondilus femoralis lateral (Gambar. 6.).¹¹



Gambar. 6.(a) Contoh posisi *probe* koronal di atas ITB dengan posisi jarum *in-plane*. (B) Panah menunjukkan ujung jarum *just deep* terhadap *iliotibial band*, panah menunjukkan jarum, *iliotibial band* dan kondilus lateral femoral berlabel.¹¹

Teknik Injeksi pada Teknik *Scanning* pada Pes Anserinus Bursitis: Pendekatan Koronal *In-Plane*

Baringkan pasien dengan posisi miring, lutut fleksi 30°. Posisikan *transduser* pada aspek lateral lutut dalam bidang koronal. Cari cairan bursa *hypoechoic* di antara femur *hypoechoic* dan ITB fibrilar padat (Gambar 7.). Identifikasi epikondilus femoralis lateral dan *Gerdy's tubercle*. Ukur ketebalan ITB pada tingkat lutut lateral.¹¹

Masukkan jarum secara *in-plane* baik dari proksimal ke distal maupun distal ke proksimal, dengan target bursa ITB yang mengalami inflamasi atau yang menebal. Hal yang perlu dipertimbangan untuk keamanan adalah karena ITB dangkal, maka ada risiko atrofi lemak lokal dan depigmentasi saat dilakukan injeksi dengan kortikosteroid atau hematoma superfisial dengan tenotomi atau *platelet rich plasma*. Harus hati-hati agar terhindar dari menyuntik tendon secara langsung, karena hal ini dapat meningkatkan kerentanan terjadinya ruptur tendon.¹¹



Gambar 7.(a) Contoh posisi *probe* koronal di atas ITB dengan posisi jarum *in-plane*. (B) Kepala panah menunjukkan ujung jarum *just deep* terhadap *iliotibial band*, panah menunjukkan jarum, *iliotibial band* dan kondilus lateral femoral berlabel.¹¹

Pengukuran USG ITB dapat membantu memonitor penebalan yang asimetris. Peralatan yang dibutuhkan antara lain: transduser linear dengan frekuensi tinggi (10 MHz +), jarum 25 gauge, 1,5", 0,5 mL sediaan steroid atau 2-4 mL PRP atau *autologous whole blood*, dan 1-3 mL anestesi lokal. Untuk *percutaneous needle tenotomy* (PNT) perlu digunakan jarum yang lebih besar (ukuran 20-22).¹¹

KESIMPULAN

USG meningkatkan akurasi penempatan jarum. Akurasi injeksi dengan panduan USG lebih tinggi dibandingkan dengan injeksi *blind*. Injeksi dengan panduan USG akan memperbaiki keluaran klinis melalui peningkatan durasi terapi dan lebih lanjut akan menurunkan biaya pengobatan. Pengetahuan tentang teknik *scanning* dan injeksi diperlukan oleh klinisi dalam melakukan injeksi dengan menggunakan *guide* USG.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, Neill TWO. Where and how to inject the knee — A systematic review ☆ , ☆☆. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):195–203. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.010
2. Lawrence P BC. Optimal Needle Placement for Ultrasound-Guided Knee Joint Injections or Aspirations. *J Trauma Treat*. 2015;3(4):4–7. doi:10.4172/2167-1222.1000216
3. Mora JC, Przkora R, Cruz-almeida Y. Knee osteoarthritis : pathophysiology and current treatment modalities. 2018:2189–2196.
4. Golding D, Brock J, Whiting B, Lee PYF, Wales S. Intra-articular Injections for Management of Knee Osteoarthritis. 2017;6(3). doi:10.4172/2167-7921.1000242
5. Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: A review. *Clin*

- Interv Aging.* 2012;7:89–95. doi:10.2147/CIA.S29265
6. Peng PWH, Shankar H. Ultrasound-Guided Interventional Procedures in Pain Medicine. 2014;39(5):368–380. doi:10.1097/AAP.000000000000135
 7. Di Sante L, Venditto T, Ioppolo F, Paoloni M, Mangone M, Alviti F. Ultrasound guided injection of a painful knee osteoarthritis with medial meniscus extrusion: a case series study. *Muscle Ligaments Tendons J.* 2019;7(2):331. doi:10.32098/mltj.02.2017.16
 8. Barai A. Hemarthrosis of the knee joint following a skiing injury. *Vis J Emerg Med.* 2017;7(September 2016):38–39. doi:10.1016/j.visj.2017.01.001
 9. Simpson G, Hons M, Uk M, Nicholls B, Frca M. Use of ultrasound in chronic pain medicine — Part 2 : Musculoskeletal and peripheral nerve applications. 2014;14(4):176–184. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt058
 10. Note C. Knee Injection in an Obese Patient. 2012:275–276. doi:10.1097/PHM.0b013e31823cb006
 11. Spinner DA, Danesh H, Baksh WS. Knee. In: Spinner DA, Kirschner JS, Herrera JE, ed. *Atlas of Ultrasound Guided Musculoskeletal Injections.* Springer; 2014:57–68.
 12. Januchowski R, Overdorf P. Approach to Knee Injections : A Review of the Literature . 2014;6(3):28–32.
 13. Daniels EW, Cole D, Jacobs B, Phillips SF. Existing Evidence on Ultrasound-Guided Injections in Sports Medicine. *Orthop J Sport Med.* 2018;6(2):1–7. doi:10.1177/2325967118756576
 14. Im SH, Lee SC, Park YB, Cho SR, Kim JC. Feasibility of sonography for intra-articular injections in the knee through a medial patellar portal. *J Ultrasound Med.* 2009;28(11):1465–1470. doi:10.7863/jum.2009.28.11.1465
 15. Paczesny Ł, Kruczyński J. Ultrasound of the Knee. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2011;32(2):114–124. doi:10.1053/j.sult.2010.11.002
 16. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for

- osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018. doi:10.1186/s40169-017-0180-3
17. Chan KKW, Sit RWS, Wu RWK, Ngai AHY. Clinical , Radiological and Ultrasonographic Findings Related to Knee Pain in Osteoarthritis. 2014;9(3):1–6. doi:10.1371/journal.pone.0092901
 18. Rudnik-jansen I, Schrijver K, Woike N, Tellegen A, Emans P, Mihov G, et al. Intra-articular injection of triamcinolone acetonide releasing biomaterial microspheres inhibits pain and inflammation in an acute arthritis model. *Drug Deliv.* 2019;26(1):226–236. doi:10.1080/10717544.2019.1568625

Early Detection of Metastatic Cancer Pain: Focus on Bone Metastase

Pagan Pambudi

PENDAHULUAN

Nyeri adalah gejala yang umum didapatkan pada pasien kanker terutama pada stadium lanjut meliputi lebih dari 70%. Nyeri didapatkan pada 33% pasien yang menjalani terapi kuratif, 59% pada pasien yang menjalani terapi anti kanker dan 64% pada pasien kanker metastasis, stadium lanjut atau fase terminal. Nyeri bahkan sudah menjadi gejala yang umum pada stadium awal dari beberapa jenis kanker tertentu misalnya kanker pankreas (44%) dan kanker pada daerah kepala dan leher (40%). Nyeri berkontribusi pada jeleknya kondisi fisik, emosional serta kualitas hidup pasien.¹

Kemajuan di bidang pengobatan kanker menyebabkan peningkatan waktu *survival* dengan akibat meningkatnya jumlah pasien yang menderita nyeri persisten yang dapat disebabkan kanker itu sendiri, metastasis maupun efek dari terapi yang didapatkan atau kombinasi keduanya. Diperkirakan 5%-10% *survivor* kanker menderita nyeri kronik berat yang sangat

mengganggu fungsi sehari-hari.¹ Nyeri terkait kanker merupakan isu penting dalam sistem kesehatan di seluruh dunia dengan 18,1 juta kasus baru dan 9,6 kematian di 2018.² Data Riskesdas 2018 prevalensi kanker semakin meningkat hampir di semua provinsi Indonesia dengan angka nasional 1,8 per mil penduduk.³

Metastase merupakan penyulit pada kanker yang juga mengalami peningkatan insidens sejalan dengan peningkatan survival. Insidens metastase kanker prostat di Cina meningkat dari 5,3 per 100.000 laki-laki menjadi 8,3/100.000 pada tahun 2014.⁴ Insidens metastase tulang semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya waktu survival dari 4,8% pada observasi satu tahun menjadi 8,4% pada masa observasi 10 tahun. Sekitar 2/3 pasien dengan metastase mengeluhkan nyeri, setengah dari populasi tersebut mengeluhkan nyeri sedang sampai berat, seringkali nyeri tersebut berasal dari kanker primer yang bermetastase pada tulang, 84% pasien dengan metastase mengeluhkan nyeri tulang dibandingkan hanya 23,3% nyeri pleuritik, 10,9% nyeri neural, 7,8% nyeri *viscera* dan 0,8% terkait nyeri kepala.⁴

Metastase adalah suatu proses yang kompleks di mana sel tumor bermigrasi dan menetap secara sekunder pada lokasi di dekat atau jauh dari lokasi primernya. Jika lesi metastatik ditemukan lebih awal pasien mungkin mendapatkan keuntungan dari intervensi terapi yang lebih dini.⁵ Diagnosis dini adanya nyeri terkait kanker metastase dapat membawa pada diagnosa dan penanganan lebih awal baik nyeri maupun metastase itu sendiri sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas tatalaksana kanker secara keseluruhan.

PATOFISIOLOGI NYERI KANKER

Nyeri pada kanker dapat disebabkan oleh beberapa aspek antara lain⁶ :

1. Respons inflamasi lokal maupun sistemik dengan produksi sitokin pro inflamasi yang memfasilitasi transmisi nyeri
2. Terkait massa tumor itu sendiri:
invasi, infiltrasi, kompresi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan peka nyeri maupun saraf itu sendiri. Tumor juga memproduksi endothelin, prostaglandin *Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)* dan melepaskan proton yang menyebabkan asidosis lokal yang dapat mensensitisasi nosiseptor. Tumor juga dapat memproduksi enzim proteolitik yang dapat merusak saraf sensoris dan simpatis.
3. Nyeri tulang pada kanker
Nyeri tulang pada kanker dapat bersifat nosiseptif maupun neuropatik. Cedera, infiltrasi dan stimulasi mediator pro nosiseptif pada neuron sensoris yang mempersarafi sumsum tulang dapat menyebabkan nyeri. Ketidakseimbangan aktivitas osteoblas dan osteoklast selanjutnya dapat menyebabkan osteolisis,aktur patologis dan mikrofraktur dimana distorsi periosteum mekanik akan menjadi sumber utama nyeri. Infiltrasi tumor pada *bone marrow* dapat menyebabkan peningkatan tekanan *intraosseus* dan menyebabkan peregangan pada *periosteum*⁶
4. Terkait terapi.
Beberapa obat kemoterapi seperti taxans, platinum dan vinkristin dapat merusak saraf tepi maupun saraf pusat dan menyebabkan nyeri neuropati. Radioterapi dapat menyebabkan fibrosis jaringan dengan kompresi saraf.⁷

DIAGNOSIS KLINIS NYERI METASTASE PADA KANKER

Keluhan nyeri dilaporkan oleh 2/3 pasien dengan metastase, dimana 84% nya adalah akibat metastase pada tulang. Anamnesis nyeri yang komprehensif dan pemeriksaan klinis sangat penting dalam *assesment* nyeri. Jembatan keledai SOCRATES (*Site, Onset, Character, Radiation, Associated Factor, Timing, Excacerbating/ Relieving factor, Severity*) dapat membantu dalam evaluasi nyeri sehari-hari.⁸

Lokasi

Lokasi tertentu merupakan predileksi bagi beberapa jenis kanker. Tumor yang sering bermetastasis ke tulang antara lain: kanker payudara, paru dan kolorektal, prostat, ginjal dan myeloma.^{5,9} Pada pasien kanker, adanya nyeri tulang menguatkan dugaan adanya metastase tulang.¹⁰ Vertebra, *costae*, pelvis dan bagian ujung tulang panjang adalah lokasi metastase yang paling sering ditemukan pada kebanyakan kanker padat.^{11,12} Vertebrae lumbal adalah bagian tulang belakang yang paling sering menjadi tempat metastase. Lokasi yang lebih jarang adalah mandibula, patella, dan ekstremitas distal yang sering kali merupakan metastase dari kanker paru.¹² Ca prostat lebih sering bermetastase pada pelvis dan vertebra sedangkan tumor payudara lebih sering pada *costae* dan sternum.¹¹

Karakteristik

Nyeri tulang kanker dapat berupa nyeri nosiseptif, neuropatik atau keduanya. Nyeri biasanya difus namun dapat juga dilokalisir dengan baik, persisten dan progresif, tidak berkurang dengan tidur maupun berbaring, memburuk pada malam hari, resisten pada pengobatan konvensional. Nyeri tulang sering digambarkan oleh pasien sebagai nyeri yang mengganggu, membuat cemas, ngilu dan menekan secara konstan.¹³

Onset, Timing dan Variasi Temporal

Sulit untuk mengklasifikasikan nyeri kanker apakah akut maupun kronik. Dalam hal variasi temporal nyeri kanker dapat berlangsung kontinu atau *intermittent*.⁸ *Background pain* adalah nyeri kronik berlangsung kontinu dan relatif terkontrol sedangkan *Breakthrough pain (BKP)* adalah eksaserbasi nyeri bersifat akut diantaranya. *Background pain* yang umum diterima adalah pada skala NRS ≤ 4 sedangkan *BKP* adalah nyeri berat dengan skala NRS ≥ 7 .¹⁴ Nyeri tulang terkait kanker adalah penyebab utama BKP yang dipicu oleh gerakan dan perubahan postur. *BKP* berhubungan dengan adanya metastasis, nyeri campuran somatik-neuropatik, status perfoma yang buruk, penggunaan analgesik non opioid dan ajuvan.¹⁵

Intensitas Nyeri

Intensitas nyeri pada metastasis tulang bervariasi dengan lebih dari setengahnya melaporkan nyeri sedang sampai berat.¹⁶ Derajat nyeri merupakan variabel yang paling penting dalam assesment nyeri. Penilaian derajat nyeri dapat dilakukan dengan *numeric rating scale (NRS)*. Nyeri ringan ($1 - \leq 4$), nyeri sedang (5-6) dan berat ≥ 7 .⁸

Sindrom Nyeri

Terdapat sindroma nyeri spesifik yang sering didapatkan pada tumor *solid*. *International Association for the Study of Pain (IASP) Task Force in cancer pain*, telah melakukan survei internasional untuk mengidentifikasi sindrom nyeri yang paling banyak terjadi terkait dengan diagnosis tumor primer sebagai berikut.⁸

Tabel 1. Klasifikasi sindroma nyeri yang disebabkan langsung oleh tumor solid

Kerusakan pada tulang dan Sendi neoplastik	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sindroma <i>basis cranii</i>, nyeri lesi pada kalvaria, maksila atau mandibula 2. Sindroma vertebra termasuk sakrum 3. Pelvis, tulang panjang, infiltrasi pada sendi 4. Nyeri tulang menyeluruh <ol style="list-style-type: none"> a) Karena metastase pada tulang b) Infiltrasi/ ekspansi pada bone marrow 5. Nyeri pada dinding thoraks karena lesi pada tulang costa 6. Fraktur patologis pada tulang panjang, vertebra, pelvis, <i>costae</i> atau tulang lainnya
Kerusakan visera neoplastik	<ol style="list-style-type: none"> 7. Nyeri esofagus dan mediastinal 8. Nyeri bahu dari infiltrasi diafragma <ol style="list-style-type: none"> a) Nyeri akibat distensi kapsul hepar b) Obstruksi traktus bilier c) Nyeri pada kuadran kiri atas yang berasal dari limpa 9. Nyeri epigastrik yang berasal dari pankreas atau neoplasma pada <i>upper abdominal "Midline rostral retroperitoneal syndrome"</i> 10. Nyeri abdominal difus dari lesi abdomen atau peritoneum <ol style="list-style-type: none"> a) Dengan obstruksi b) Tanpa obstruksi 11. Nyeri suprapubik yang berasal dari infiltrasi bladder, nyeri perineal akibat infiltrasi rektum atau jaringan perirectal (termasuk vagina) 12. Obstruksi ureter
Kerusakan jaringan lunak dan jaringan lainnya oleh tuor	<ol style="list-style-type: none"> 13. Kerusakan membran mukosa mulut, infiltrasi pada kulit dan jaringan subkutan 14. Infiltrasi pada otot dan fascia pada dinding dada atau abdomen. Infiltrasi pada otot dan fascia ekstremitas 15. Infiltrasi otot dan fascia pada kepala dan leher 16. Infiltrasi jaringan retroperitoneal termasuk sindroma

-
- rostral peritoneal
17. Infiltrasi pleura
 18. Sindroma saraf tepi yang diakibatkan oleh:
 - a) massa paraspinal
 - b) Massa dinding thoraks
 - c) Masa retroperitoneal selain massa para spinal
 - d) Tumor jaringan lunak atau *bony tumor*
 - e) Neuropati perifer
 19. Radikulopati atau sindroma kauda ekuina yang disebabkan oleh:
 - a) Lesi vertebra
 - b) Metastase pada leptomeningen
 - c) Tumor intraspinal lainnya
 20. Pleksopati
 - a) Servikal
 - b) *Brachial*
 - c) Lumbosakral
 - d) sakral
 21. Neuropati kranial yang diakibatkan oleh:
 - a) Tumor basis kranii
 - b) Metastase leptomeningen
 - c) Tumor jaringan lunak atau *bony tumor* lainnya
 22. Nyeri terkait lesi sistem saraf pusat yang diakibatkan oleh:
 - a) Myelopati
 - b) Lesi intra serebral
 23. Nyeri kepala akibat hipertensi intra kranial
 24. Nyeri leher, punggung dan nyeri kepala akibat penyakit pada leptomeningen
-

DIAGNOSTIK PENUNJANG

Temuan klinis yang mengarahkan bahwa suatu nyeri mungkin berkaitan dengan kanker/ metastase adalah: riwayat menderita kanker, usia 50 tahun atau lebih, tidak berespon dengan terapi konservatif, dan penurunan berat badan lebih dari 5 Kg dalam 6 bulan yang tidak dapat dijelaskan.¹⁷ Jika secara klinis diduga nyeri tersebut terkait dengan kanker pemeriksaan

awal antara lain darah rutin, laju endap darah, *C-Reactive Protein*, urinalisis, *prostate specific antigen* (PSA) dan pemeriksaan darah pada faeces.¹⁷

Hasil normal dapat mengeksklusi diagnosis kanker. Laju endap darah dan *C-reactive protein* yang tinggi hampir selalu meningkat pada keganasan sistemik. Laju endap darah lebih dari 50 mm/jam mempunyai sensitivitas 56% dan spesifisitas mencapai 97% untuk adanya metastase vertebra pada pasien dengan nyeri pinggang bawah.¹⁶ Kadar serum *C-reactive protein* meningkat pada 74 % penderita kanker, dimana 81,3% adalah pasien dengan metastase dan 64,4% non metastase. Nilai ambang *C-Reactive protein* pada diagnosis kanker bervariasi antara 3 - 10 mg/L namun demikian klinisi harus mempertimbangkan adanya inflamasi sistemik lainnya.²¹

Anemia, hiperkalsemia dan peningkatan fosfatase alkali merupakan temuan yang perlu mendapatkan perhatian khusus.¹⁸ Pada pasien dengan kanker kandung kemih, serum fosfatase alkali > 116 U/L, Hb < 37,5 g/L dan kalsium > 2,535 mmol/L beresiko untuk terdiagnosis metastase pada tulang.¹⁸ Kadar PSA lebih dari 20 ng/ml meningkatkan dugaan adanya metastase vertebra pada pasien dengan nyeri pinggang bawah.¹⁹ Pemeriksaan *tumor marker* lainnya dapat dilakukan sesuai dengan dugaan tumor primer.

Pemeriksaan Radiologi

Foto Polos

Foto polos direkomendasikan untuk mengkonfirmasi uptake *radionuclide* yang abnormal atau resiko fraktur patologis dan sebagai pemeriksaan radiologi awal untuk pasien dengan nyeri tulang. Pemeriksaan ini spesifik namun tidak sensitif (40-50%), diperlukan kerusakan tulang mencapai 50-70% untuk dapat terlihat pada foto polos. Lesi osteolitik umumnya

memperlihatkan penebalan trabekula dengan batas tidak tegas yang selanjutnya akan terlihat trabekula abnormal di antara pusat lesi dan gambaran tulang normal sebaliknya lesi sklerotik terlihat nodular, bulat dan berbatas tegas selain trabekula yang terlihat menebal dan kasar²⁰.

Tabel 2. Penanda tumor

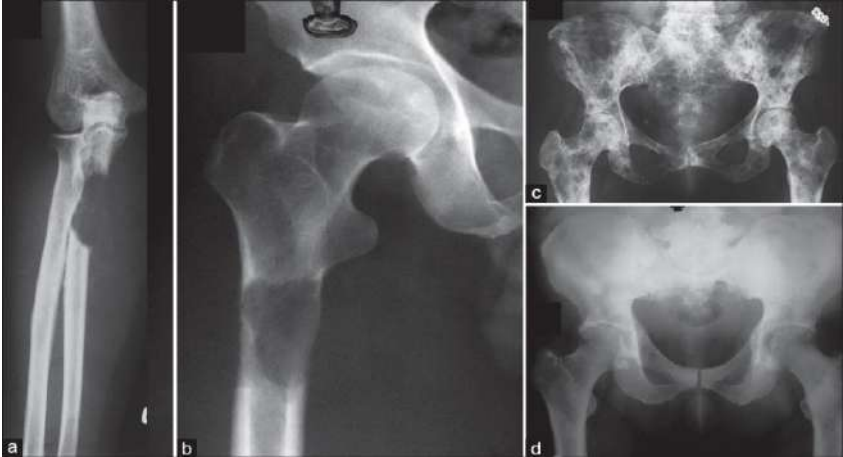
Penanda tumor	Jenis tumor
<ul style="list-style-type: none"> • B2 <i>micro globulin</i> • Beta HCG • CA 15.3/CA 27.29 • CA 19.9 • CA 125 • Calcitonin • CEA • Imunoglobulin • PSA • LDH 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Multipel Myeloma</i> • <i>Choriocarcinoma</i>, Ca Testis • Kanker Payudara • Ca Pankreas, kandung empedu dan saluran empedu • Ca ovarium • Ca thyroid • Ca payudara dan kolorektal • <i>Multiple myeloma</i> • Prostat • Tumor-tumor <i>Germ cell</i>



Gambar 1. Lesi metastase osteolitik pada humerus²⁰



Gambar 2. Lesi metastase osteolitik karsinoma tiroid pada calvaria²¹



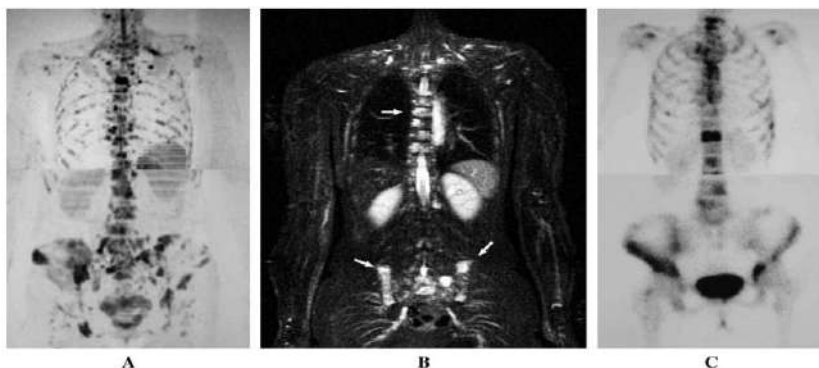
Gambar 3. a. Lesi osteolitik metastase kanker paru pada radius distal, b. lesi osteolitik metastasis kanker kolon pada femur proksimal dengan *impending* fraktur patologis, lesi osteolitik murni sering berasal dari kanker ginjal, paru, tiroid, uterus, adrenal, gastrointestinal dan melanoma. c. Lesi campuran osteolitik-osteoblastik kanker payudara pada pelvis, lesi campuran sering berasal dari kanker payudara, paru, ovarium, serviks, testikular dan limfoma, d. lesi osteoblastik kanker prostat pada pelvis, lesi murni osteoblastik biasanya berasal dari prostat, *bladder*, tiroid dan *bronchial carcinoid*²²



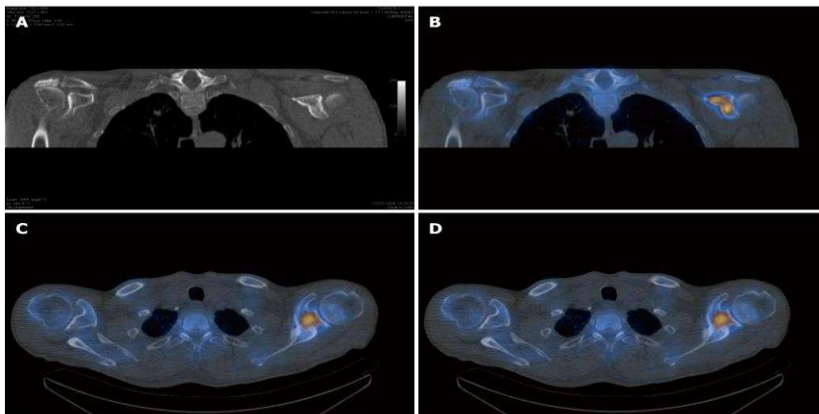
Gambar 4. Fraktur patologis *shaft* femur akibat metastase dari kanker payudara²²

Radiologi Canggih

Bone scintigraphy (BS), *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography* (PET) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) bermanfaat untuk membantu diagnosis metastasis tulang. Suatu meta analisis menunjukkan bahwa BS dikombinasikan dengan *single photon emission CT* (SPECT) mempunyai sensitivitas 86% dan spesifisitas 81%. Kombinasi PET dan CT mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 97% dan direkomendasikan oleh *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).²³ *CT scan* sebagai pemeriksaan tunggal hanya mempunyai sensitifitas 74% dan spesifisitas 56%.¹¹ *Whole body MRI* dapat mendeteksi metastasis tulang dengan sensitivitas 91% dan spesifisitas 95% dengan mode *DWI* spesifisitasnya meningkat 96%, *MRI* lebih disukai pada metastasis yang mengenai vertebra karena dapat memvisualisasikan keterlibatan saraf dengan baik.²⁴



Gambar 5. *Whole Body MRI*, Wanita 54 tahun dengan Ca payudara. A. *Maximal Intensity Projection (MIP)* pada mode *DWI* menunjukkan daerah dengan intensitas tinggi (metastase) pada tulang *costae*, vertebra, pelvis dan area lainnya. B. Mode *Single short inversion TI Recovery (STIR)* menunjukkan metastase dengan jelas pada pelvis dan vertebra, lesi pada *costae* tidak tampak tegas. C. Pemeriksaan *bone scintigrafi* memperlihatkan metastase pada pelvis, vertebra dan *costae* ²⁴.



Gambar 6. A. *CT Scan* gagal memperlihatkan metastase pada klavikula kiri namun *single photon emission CT (B/C)* dan axial ¹⁸F *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT (D)* dapat memperlihatkan akumulasi radiotracer abnormal pada klavikula kiri yang sesuai dengan gambaran metastase tulang ¹².

Histopatologi

Diagnosis histopatologi diperlukan bila diagnosis sulit, tumor primer tidak diketahui atau ada kasus dengan kanker multipel.²⁴

KESIMPULAN

Nyeri adalah gejala yang umum didapatkan pada kanker dimana pada kasus metastase, metastase tulang memberikan kontribusi paling besar pada keluhan nyeri. Diagnosis klinis yang komprehensif dan pemeriksaan penunjang yang tepat disesuaikan dengan keadaan fasilitas kesehatan yang ada dapat membantu klinisi untuk menemukan metastase sebagai penyebab dari nyeri yang diderita pasien lebih awal sehingga dapat membantu meningkatkan kualitas manajemen nyeri dan mencegah morbiditas lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(July):iv166–91.
2. World Health Organisation. Latest global cancer data [Internet]. International Agency for Research on cancer. 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
3. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
4. Zhuo L, Cheng Y, Pan Y, Zong J, Sun W, Xu L, et al. Prostate cancer with bone metastasis in Beijing: an observational study of prevalence, hospital visits and treatment costs using data from an administrative claims database. *BMJ Open.* 2019;9(6):e028214.
5. Von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;71:80–94.

6. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Krzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67(6):787–99.
7. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058–69
8. Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers* 2019;11(4).
9. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: Analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–11.
10. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1).
11. Kakhki VRD, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev.* 2013;16(2):66–9.
12. O’Sullivan GJ. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol.* 2015;7(8):202.
13. Kane CM, Hoskin P, Bennett MI. Cancer induced bone pain. *BMJ.* 2015;350:1–8.
14. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Heal.* 2016;19(5):531–6.
15. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med.* 2004;18(3):177–83.
16. Joines JD, McNutt RA, Carey TS, Deyo RA, Rouhani R. Finding cancer in primary care outpatients with low back pain. *J Gen Intern Med.* 2004;16(1):14–23.
17. Krzysztof S, Michael S, Gordon B, Hakan I, Robert FM. Identifying serious causes of back pain: Cancer, infection, fracture | *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* *Cleve Clin J Med.* 2008;75(8):557–66.

18. Huang P, Lan M, Peng AF, Yu QF, Chen WZ, Liu ZL, et al. Serum calcium, alkaline phosphatase and hemoglobin as risk factors for bone metastases in bladder cancer. *PLoS One*. 2017;12(9):1–8.
19. M.E. Menezes, S.K. Das, Minn, L. Emdad, X-Y. Wang, D. Sarkar MG, Pomper PBF. Detecting Tumor Metastases: The Road to Therapy Starts Her. *Adv Cancer Res*. 2017;132(3):1–44.
20. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(44):741–7.
21. Kumar Jha C, Anshu A, Shekhar S. Dramatic Radiographic Appearance of Lytic Bone Metastases from Follicular Thyroid Carcinoma. *Orthop Muscular Syst*. 2017;06(03):1000245.
22. Agarwal MG, Nayak P, Management of skeletal metastases : An orthopaedic surgeon ' s guide Imaging Modalities in Metastatic Disease Clinical Presentation and Workup Treatment of Skeletal Metastases. *Indian J Orthop*. 2019;99(1):1–7.
23. Shibata H, Kato S, Sekine I, Abe K, Araki N, Iguchi H, et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: Comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open*. 2016;1(2):1–11.
24. Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, et al. Whole-body MRI for Detecting Metastatic Bone Tumor: Diagnostic Value of Diffusion-weighted Images. *Magn Reson Med Sci*. 2007;6(3):147–55.

The New Concept of Cancer Pain Management: Should We Modify the WHO's Step Ladder?

Dessy R Emril, Nurul Fajri, Nona S Rahayu

PENDAHULUAN

Menurut *International Association for The Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri merupakan suatu kerusakan struktural, selain merupakan respon sensorik, juga merupakan respon emosional berdasarkan pengalaman sehingga menyebabkan persepsi yang subjektif. Toleransi terhadap nyeri dapat berubah ubah tergantung dari berbagai faktor, faktor tersering yang mempengaruhi yaitu emosi, dan diikuti faktor – faktor yang lain seperti pemberian analgesik, antidepresan, dan lain – lain. Nyeri akan timbul setelah melalui beberapa proses seperti transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.^{1,2}

Nyeri kanker merupakan komplikasi kanker yang paling sering ditemui pada pasien kanker. Frekuensinya sekitar 30-50% pada pasien yang sedang menjalani terapi dan meningkat hingga 70-90% pada kanker tahap lanjut.² Oleh karena sifat nyerinya yang bisa memberat secara terus menerus dalam jangka waktu

yang lama, maka pasien dapat mengalami gangguan tidur dan nafsu makan hingga depresi. Tak heran bahwa nyeri kanker sangat ditakuti penderitanya dan merupakan salah satu target pada terapi kanker secara keseluruhan. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* dalam Panduan Nyeri Kanker 2016 menyatakan bahwa kesintasan penderita berhubungan erat dengan manajemen gejala kanker yang baik, termasuk manajemen nyeri kanker, dalam meningkatkan kualitas hidup.^{1,2}

Penatalaksanaan nyeri kanker masih di bawah standar. Dikatakan bahwa 50% pasien yang mengidap kanker, dan 90% pasien dengan kanker tahap lanjut menderita nyeri. 70% nyeri kanker diakibatkan keterlibatan tumor tersebut ke jaringan lunak, viseral, saraf, atau tulang. Selain itu juga bisa berasal dari perubahan struktural tubuh akibat tumor tersebut (seperti spasme otot akibat tumor di tulang belakang). Sedangkan 25% nyeri kanker berasal dari akibat pemberian terapi kanker seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, dan/atau pembedahan.²

Keluhan nyeri ini dapat dirasakan dalam setiap fase perkembangan kanker, mulai dari fase penegakan diagnosis ataupun *staging*, fase kemoterapi, fase pembedahan, fase remisi, fase relaps, ataupun fase kesintasan (*survivorship*). Sindrom nyeri kanker dapat dibagi secara luas menjadi tipe akut dan kronik. Sindrom nyeri kanker akut biasanya ditemukan dalam proses diagnostik atau terapi intervensi, sedangkan pada yang kronik berhubungan langsung dengan kanker itu sendiri atau terapi antineoplastik.¹

Pada keganasan, nyeri yang disebabkan oleh aktivasi nosiseptor disebut nyeri nosiseptif; sedangkan nyeri yang ditimbulkan oleh gangguan pada sistem saraf disebut nyeri neuropatik.³ Menurut penelitian pada jurnal *Developing Drugs In Cancer-Related Bone Pain*, nyeri yang diinduksi oleh kanker baik mekanisme inflamasi dan neuropatik dapat terlibat, karena

pertumbuhan tumor bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan pelepasan beberapa mediator inflamasi. Selain itu, sel-sel kanker juga dapat mengompresi serta tumbuh di dalam saraf sensoris, atau merusak jaringan target dengan perubahan neuropatik yang konsekuensi. Nyeri kanker juga didefinisikan sebagai jenis nyeri campuran.⁴

Nyeri neuropatik mempengaruhi hingga 40% pasien kanker dan dikaitkan dengan peningkatan intensitas nyeri, konsumsi analgesik dan penurunan kualitas hidup.⁵ Pada pasien dengan kanker, nyeri neuropatik dapat terjadi karena berbagai alasan yaitu efek langsung seperti pada tumor yang berhubungan dengan kompresi saraf; secara tidak langsung karena pengobatan kanker, seperti dalam nyeri pascaoperasi atau kemoterapi terkait; atau komorbiditas nyeri neuropatik yang tidak terkait kanker.⁶

Pada pasien dengan kanker yang melaporkan nyeri jenis apa pun, 18,7-21,4% mengalami nyeri neuropatik karena pengobatan kanker. Tingkat nyeri neuropatik tertinggi dikaitkan dengan cedera saraf atau pembentukan bekas luka yang dihasilkan dari manajemen bedah pada kanker seperti kanker payudara, toraks, kepala dan leher, serta kanker yang berasal dari jaringan lunak atau tulang, misalnya osteosarkoma.

Terapi radiasi sering mengarah ke nyeri neuropatik kronis karena peradangan saraf dan jaringan parut. Pasien dengan kanker payudara yang menjalani perawatan radiasi, 21-65% akan mengalami nyeri neuropatik kronis terkait radiasi yang dapat secara signifikan mengganggu status fungsional dan kualitas hidup, dan dapat terjadi di mana saja dari 6 bulan hingga 17 tahun setelah perawatan. Gejala nyeri neuropatik terjadi di payudara, dinding dada, leher, dan aksila, dan paling sering disebabkan oleh *brachial plexopathy*.⁷

Dari sekian banyak etiologi neuropatik pada nyeri kanker, nyeri neuropatik akibat kemoterapi khususnya sangat mengganggu kualitas hidup penderita, dan penggunaan obat sitostatika semakin dikenal menyebabkan neuropati perifer.^{7,8} Mekanisme agen kemoterapi (seperti paclitaxel dan vinkristin) menyebabkan neuropati perifer diantaranya karena kemampuan mereka merusak fungsi tubulin.^{25,26} Polimerisasi tubulin penting untuk transport aksonal dari faktor tropik, dan obat-obat yang terkait proses ini dapat menyebabkan degenerasi neuron sensorik serta pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamatorik yang secara langsung mensensitisasi nosiseptor aferen primer.^{8,9}

Proses perjalanan dari diagnosis kanker hingga kematian selalu menimbulkan rasa nyeri yang diakibatkan oleh pertumbuhan tumor yang menggerogoti jaringan normal. Tumor terdiri dari beberapa tipe sel selain sel kanker, termasuk sel sistem imun seperti makrofag, netrofil dan sel T. Sel-sel ini mensekresi berbagai faktor yang mensensitisasi atau secara langsung merangsang neuron aferen primer, termasuk prostaglandin, *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), endothelin, interleukin 1 dan 6, *epidermal growth factor*, *transforming growth factor- β* , dan *platelet-derived growth factor*.^{8,9,10}

Nyeri tulang yang berkaitan dengan kanker merupakan masalah yang sering pada pasien dengan metastasis karena dapat mengurangi dan memperburuk kualitas hidup mereka. Pada penyakit lanjut, prevalensi nyeri dapat mencapai 50% dari total populasi dan sekitar 75% pasien dengan keterlibatan tulang mengalami rasa nyeri tanpa melihat pada stadium penyakit. Beberapa tumor lebih sering dikaitkan dengan metastasis tulang, seperti payudara, prostat, paru-paru, ginjal, dan tiroid. Nyeri tulang sering merupakan gejala pertama pada kanker yang baru didiagnosis.

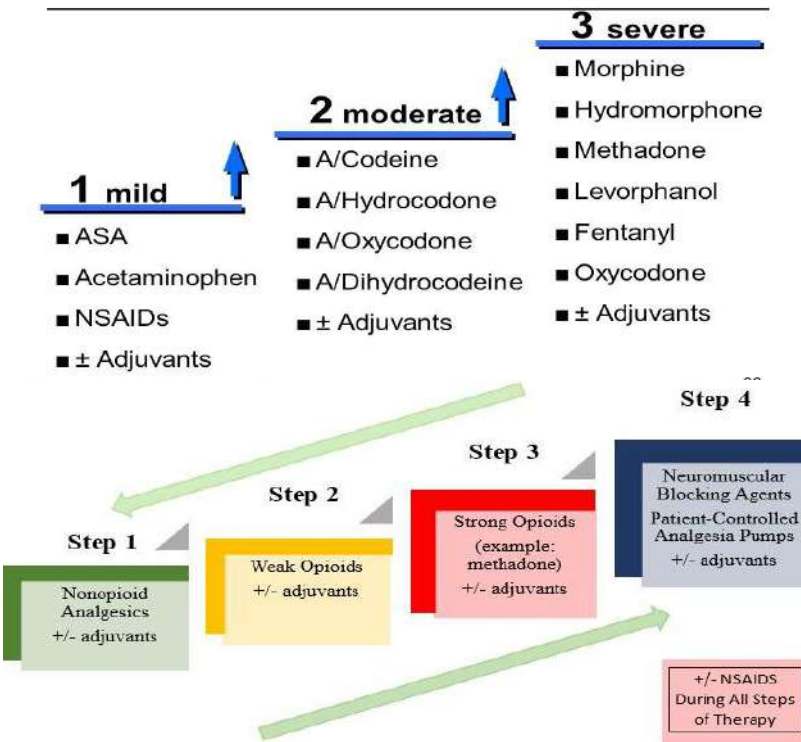
TATALAKSANA NYERI KANKER

Tujuan keseluruhan untuk pengobatan nyeri adalah mengurangi nyeri sebesar-besarnya dengan kemungkinan efek samping paling kecil. Obat adalah bentuk pengendalian nyeri yang paling sering digunakan.¹¹

Farmakoterapi Nyeri

Semua obat yang mempunyai efek analgetika biasanya efektif untuk mengatasi nyeri akut. Hal ini dimungkinkan karena nyeri akut akan mereda atau hilang sejalan dengan laju proses penyembuhan jaringan yang sakit.

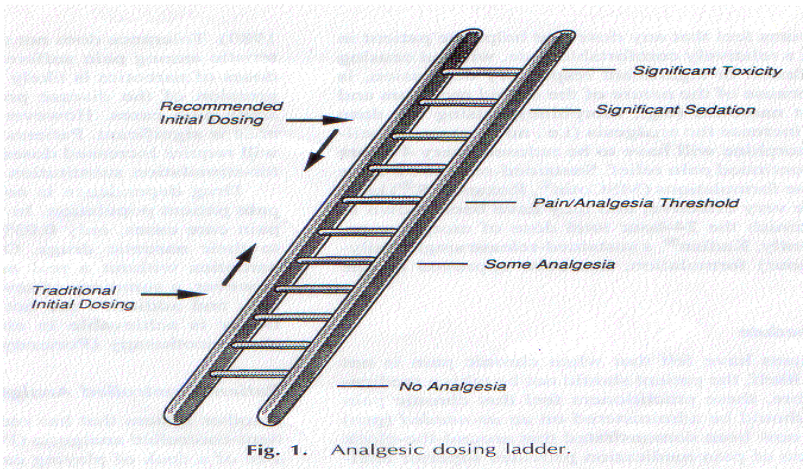
WHO 3-step Analgesics Ladder



Praktik dalam tatalaksana nyeri, secara garis besar strategi farmakologi mengikuti ”*WHO Three Step Analgesic Ladder*” yaitu:

1. Tahap pertama dengan menggunakan obat analgetik nonopiat seperti NSAID atau COX2 *spesific inhibitors*.
2. Tahap kedua, dilakukan jika pasien masih mengeluh nyeri. Maka diberikan obat-obat seperti pada tahap 1 ditambah opiat secara intermiten.
3. Tahap ketiga, dengan memberikan obat pada tahap 2 ditambah opiat yang lebih kuat.

Penanganan nyeri berdasarkan patofisiologi nyeri paada proses transduksi dapat diberikan anestetik lokal dan atau obat anti radang non steroid, pada transmisi impuls saraf dapat diberikan obat-obatan anestetik lokal, pada proses modulasi diberikan kombinasi anestetik lokal, narkotik, dan atau klonidin, dan pada persepsi diberikan anestetik umum, narkotik, atau parasetamol.



Gambar 1. Tangga dosis obat analgetik

Dari gambar tangga dosis di atas, dapat disimpulkan bahwa terapi inisial dilakukan pada dosis yang lebih tinggi, dan kemudian diturunkan pelan-pelan hingga sesuai dosis analgesia yang tepat.

Obat analgesik secara konvensional diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, analgesik non-opioid, analgesik opioid, dan analgesik adjuvan.¹¹

a. Opioid

Menurut hasil penelitian di *Journal of Pain and Symptom Management*, opioid lebih sering digunakan dan dalam dosis yang tinggi pada penderita kanker yang mengalami nyeri neuropatik.⁹ Opioid analgesik yang sering digunakan adalah *Tramadol, Oxycodone, Methadone, Morphine, Fentanyl*. Morfin oral telah diberikan dengan aman selama puluhan tahun dalam dosis yang proporsional. Opioid dianggap sangat sesuai untuk mencapai keberhasilan pengendalian rasa nyeri pada pasien dengan penyakit stadium lanjut, dan penyakit terminal.¹¹ Opioid sering digunakan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat.¹²

Pada penggunaan opioid, konstipasi adalah efek samping yang paling umum dijumpai (34%, diikuti oleh kantuk (29%), mual (27%), pusing (22%), muntah (12%).

b. Adjuvan

Farmakoterapi untuk nyeri neuropatik umumnya melibatkan penggunaan antidepresan atau antikonvulsan.¹⁴ Analgesik adjuvan yang paling efektif digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk nyeri neuropatik yaitu termasuk antidepresan trisiklik (misalnya amitriptilin, nortriptilin, dll), kanal kalsium α_2 -d ligan antikonvulsan (gabapentin dan pregabalin), dan

penghambat reuptake serotonin-norepinefrin (misalnya venlafaxine, duloxetine, dll). Analgesik adjuvan sering dikombinasikan dengan opioid ketika nyeri neuropatik refrakter atau berat.¹⁴ Obat antikonvulsan, gabapentin dan pregabalin juga telah digunakan sebagai tambahan analgesik untuk menatalaksana nyeri neuropatik. Obat ini diduga memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik, termasuk bioavailabilitas yang lebih baik dan pencapaian tingkat obat terapeutik yang lebih cepat.³⁰ Kunci antara sistem saraf pusat dan perifer adalah kemampuan dari pembukaan kanal kalsium dan reaksi terhadap potensial aksi di saraf perifer serta pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P pada reseptor di saraf spinalis sehingga rasa nyeri dapat di transfer ke otak. Gabapentin dan pregabalin efektif pada pasien yang mengalami nyeri, terutama pada nyeri neuropatik. Gabapentin maupun pregabalin menstimulasi aktivitas dari kanal kalsium, yaitu dengan cara menempel dengan subunit alpha 2 delta pada kanal tersebut. karenanya, gabapentin ataupun pregabalin mencegah kanal berpindah ke sisi aktif pada membran tempat dilepaskannya neurotransmitter. Pada nyeri tulang yang diinduksi oleh kanker, peneliti melaporkan bahwa penggunaan gabapentin dapat menurunkan intensitas nyeri serta mengurangi respon hipereksitabilitas pada kornu dorsal.¹³

Menurut penelitian dari *British Journal of Pain*, penggunaan gabapentin yang dikombinasikan dengan opioid mampu mengurangi kejadian *opioid induced hyperalgesia* pada pasien yang diterapi opioid dalam jangka waktu lama.

Pusing, sedasi, edema perifer, mual, dan efek samping antikolinergik lain, dapat terjadi dengan pengobatan antidepresan dan antikonvulsan yang digunakan terutama untuk manajemen nyeri neuropatik.¹²

c. Non-opioid Analgesik

Karena sifat kompleks dan etiologi nyeri kanker, agen farmakoterapi digunakan sebagai bagian dari rejimen pengobatan. Nonopioid, seperti acetaminophen dan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID), dapat digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang.³⁰ Acetaminophen (paracetamol) adalah analgesik nonopioid yang umum digunakan dengan profil keamanan dan tolerabilitas yang mapan. Meskipun analgesia yang optimal untuk nyeri post-operatif dan kronis sedang sampai berat tidak dapat dicapai dengan menggunakan obat ini saja, ketika diberikan sebagai bagian dari pendekatan yang 'seimbang', dalam kombinasi dengan anestesi lokal dan NSAID, acetaminophen dapat menghasilkan penurunan yang signifikan persyaratan opioid. Tinjauan sistematis dari literatur *peer-review* menegaskan bahwa penggunaan kombinasi yang mengandung acetaminophen dan NSAIDs dapat meningkatkan efek analgesik dari salah satu obat saja. Meskipun acetaminophen IV telah banyak digunakan di Eropa selama bertahun-tahun, itu hanya disetujui oleh *Food and Drug Administration* AS pada tahun 2010 dan penerimaannya telah diperlambat karena biaya tinggi dibandingkan dengan acetaminophen oral dan rektal. IV acetaminophen mencapai konsentrasi plasma puncak dalam ~15 menit dibandingkan dengan 45–50 menit dan 3-4 jam setelah pemberian oral dan

rektal, masing-masing, menghasilkan onset efek analgesik dalam ~5 menit (dengan durasi kerja hingga 4 jam). Namun, studi perbandingan baru-baru ini menunjukkan bahwa NSAID adalah analgesik yang lebih efektif daripada asetaminofen IV untuk mengobati nyeri akut.

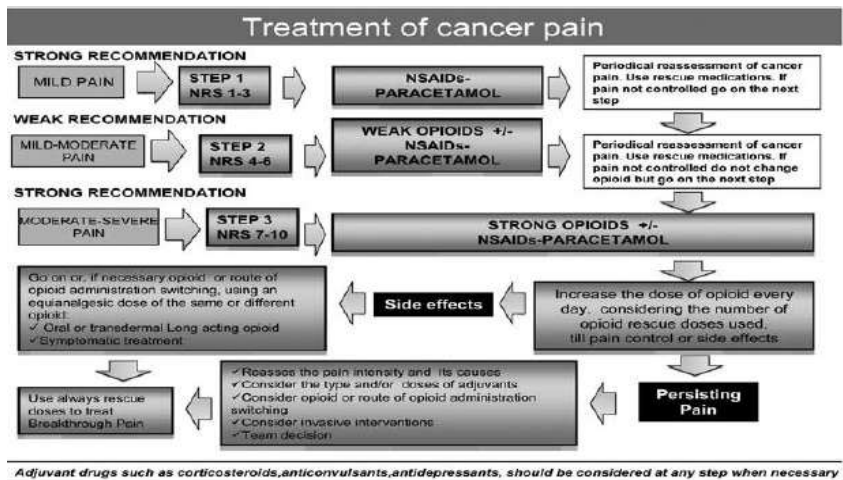
Kualitas hidup adalah salah satu masalah paling penting di stadium terminal kanker. Nyeri kanker sering kali tidak teratasi dengan baik. Pengetahuan dan sumber daya yang cukup juga tersedia untuk mengelola rasa sakit pada sekitar 90% dari individu dengan nyeri kanker. Perawatan medis yang aman dan efektif untuk berbagai jenis nyeri kronis juga telah tersedia. Namun studi terbaru menunjukkan bahwa banyak jenis nyeri (misalnya, nyeri pasca operasi, nyeri kanker,) dan populasi pasien (misalnya, pasien usia lanjut, anak-anak, minoritas,) yang masih belum ditangani dengan baik.²⁵ Nyeri yang kronis seperti pada *cancer pain* biasanya mempengaruhi fungsi fisiologis berupa bertambahnya penderitaan dan menurunnya kualitas hidup seseorang.

Pasien dengan kanker bersifat polisimtomatik. Nyeri neuropatik, seperti banyak bentuk lain dari nyeri kronis, sering memiliki efek negatif pada kualitas hidup penderita kanker, yang mengakibatkan gangguan signifikan kualitas hidup secara global pada pasien. Nyeri adalah salah satu gejala yang paling merugikan pada pasien yang melakukan perawatan rumah sakit. Sebuah studi berbasis populasi didapatkan, 75% pasien mengalami nyeri yang terjadi di semua tahap kanker, dan 70% dari pasien ini mengalami nyeri sedang hingga berat (skala penilaian numerik [NRS]> 4). Beberapa penelitian lain yang mencakup populasi kanker dari berbagai

wilayah geografis dan ras etnik juga melaporkan hasil yang sama, dan semua hasil menunjukkan pentingnya intensitas dan durasi nyeri kanker pada pasien. Hal ini umumnya dipahami bahwa ada hubungan timbal balik antara nyeri kanker dan kualitas hidup, seseorang dapat memperburuk yang lain, membentuk lingkaran setan antara nyeri kanker dan kualitas hidup.^{14,15}

Neuropatik pain pada cancer pain

Neuropatik pain sering terjadi pada cancer pain. menurut penelitian dari 2567 pasien menderita pain, 33 % mengalami neuropatik pain dan 19 % dengan skor DN4 ≥ 4 . 69 % dari NP berhubungan dengan tumor dan diatas 45 % pasca terapi. NP diakibatkan oleh tumor infiltrasi karena proses paraneoplastik atau terapi yang menginduksi polineuropati. bisa dikontrol dengan penggunaan opioid dan terapi adjuvan. Menurut hasil penelitian, penggunaan *tricyclic antidepressants* dan terapi antikonvulsan efektif dalam tatalaksana NP.¹⁷



Gambar 1. Algoritma tatalaksana cancer pain

Terapi antidepresan dan antiepilepsi

Menurut Bennett, penambahan antidepresan dan antiepilepsi pada opioid dapat meningkatkan *outcome* pada pasien NP yang diakibatkan oleh *cancer pain*. Perbaikan muncul pada hari ke 4-8.¹⁸

Mishra et al (2012), dari 120 pasien *cancer pain* yang diberikan amitriptyline, gabapentin, dan pregabalin. secara signifikan penggunaan morphin dan pregabalin mengurangi NP pada *cancer pain* dibandingkan dengan *adjuvant* lainnya.¹⁹ (Level 1b)

Pregabalin

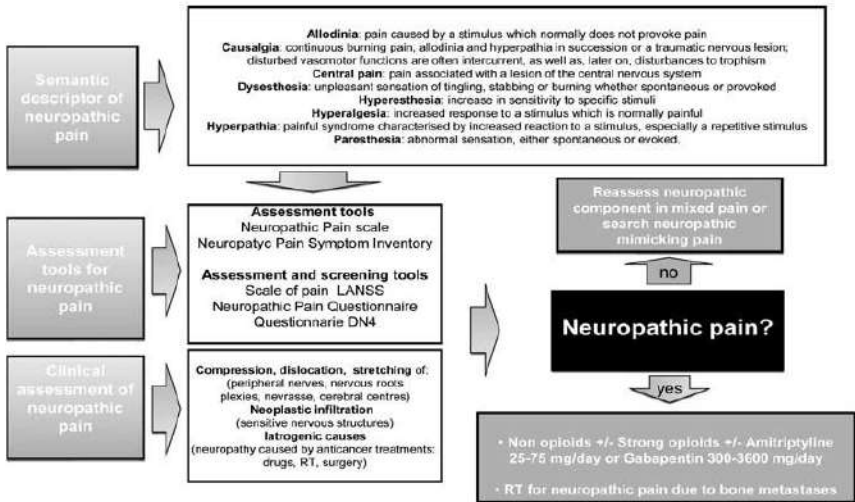
Pada penelitian RCT, yang melibatkan 137 pasien, pregabalin lebih baik dibandingkan placebo pada pasien NP yang non malignansi. Nilai *mean endpoint pain* lebih rendah pada pregabalin (4.62) dibandingkan kelompok plasebo (6.27; $p < 0.001$). Nilai *pain responder rate* lebih tinggi pada pregabalin dibandingkan placebo ($p < 0.05$; $NNT = 7.1$).²⁵

Penelitian RCT lainnya, yang membandingkan penggunaan kombinasi gabapentin dan morphin. Didapatkan *mean daily pain* (skala 0 s/d 10) 5.72 *baseline*, 4.49 placebo, 4.15 gabapentin, 3.70 morphine, and 3.06 kombinasi gabapentin dan morphine ($p < 0.05$ kombinasi versus placebo, gabapentin, dan morphine).^{18,19,20}

REKOMENDASI

Pasien dengan NP dapat diberikan opioid dan non opioid (III B). Pasien dengan NP dapat ditambahkan *tricyclic antidepressant* atau *anticonvulsant* (I,A)

Assessment and treatment of neuropathic pain



Gambar 2. Algoritma tatalaksana neuropatik pain pada *cancer pain*

Daftar Pustaka

1. Riyanto Henry. Nyeri Kanker. Buku Ajar Neurologi. Departemen Neurologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. RSCM. Jakarta. 2017.
2. Wargo BW, Burton AW; Cancer Pain. Pain Medicine and Management, Just The Fact. 1st ed. McGraw-Hill; 2005.
3. Widyastuti, Tomé-Pires C, Miró J, Subiyanto P, Sitorus R, Sabri L, et al. Data dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker. J Keperawatan Indones. 2012;7(1):432–57.
4. Lucchesi M, Lanzetta G, Antonuzzo A, Rozzi A, Sardi I, Favre C, et al. Developing drugs in cancer-related bone pain. Critical Review Oncology Hematology. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017>.
5. Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, Freynhagen R, Hardy J, Hjermstad MJ, et al. Neuropathic pain in cancer: Systematic

- review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):765–74.
6. Reis-Pina P, Acharya A, Lawlor PG. Cancer Pain With a Neuropathic Component: A Cross-sectional Study of Its Clinical Characteristics, Associated Psychological Distress, Treatments, and Predictors at Referral to a Cancer Pain Clinic. *Journal Pain Symptom Manage*; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.\>
 7. Brian LS, Darryl TH, Donald AS, George LW. Mechanism of Cancer Pain. *Molecular Intervention*. 2010;10(3):164-178.
 8. Holdcroft A, Power I. Management of Cancer Pain : Recent Developments. *Br Med J*. 2003;326:635-9.
 9. The British Pain Society. *Cancer Pain Management*. London: The British Pain Society. 2013.
 10. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, et al. Molecular Mechanisms of Cancer Pain. *Nature*. 2002;403(2):201-9.
 11. Holdcroft A, Power I. Management of Cancer Pain: Recent Developments. *Br Med J*. 2003;326:635-9.
 12. Sylvia A. Prince LMW. *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC; 2015.
 13. Blackburn LM, Abel S, Green L, Johnson K, Panda S. The Use of Comfort Kits to Optimize Adult Cancer Pain Management. *Pain Manag Nurs* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.01.004>
 14. Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014;8(4):154–62.
 15. Martono H. *Buku Ajar Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut)*. V. Jakarta: FK UI; 2013.
 16. Deng D, Fu L, Zhao YX, Wu X, Zhang G, Liang C, et al. The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *Am J Hosp Palliat Med*. 2012;29(1):53–9.
 17. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Review). In *The Cochrane Library* 2007.

18. Wiffen P, McQuay H, Edwards J et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.pub2.
19. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective
20. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352(13):1324-34.

Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Treatment of Painful Diabetic Neuropathy and Trigeminal Neuralgia

Hanik Badriyah Hidayati

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu alasan yang paling sering membuat pasien mencari pertolongan medis.¹ Nyeri neuropatik (NN) sebagaimana definisi dari IASP (*International Assosiation for the Study of Pain*) adalah, “Nyeri yang diakibatkan oleh penyakit, disfungsi, kerusakan atau lesi pada sistem somatosensorik, baik pada sistem saraf perifer maupun sentral”.²⁻¹⁵ Penyakit, disfungsi, kerusakan atau lesi pada sistem somatosensorik sentral menyebabkan terjadinya NN sentral, sedangkan penyakit, disfungsi, kerusakan atau lesi pada sistem somatosensorik perifer menyebabkan terjadinya NN perifer. Banyak hal yang menyebabkan NN sentral maupun perifer.^{3,16-27} Makalah akan kami fokuskan pada dua penyakit NN perifer yaitu nyeri neuropati diabetik (NND) dan neuralgia trigeminal (NT). Neuropati diabetik (ND), di mana salah satu simptom utamanya adalah nyeri, penting dibahas karena merupakan

penyebab neuropati tersering di dunia, sedangkan NT juga penting dibahas karena nyerinya sedang sampai berat.²⁸⁻³⁰

NN, biasanya terjadi secara kronik, sampai saat ini masih merupakan beban global dan problem yang masih belum bisa terselesaikan, menghabiskan biaya yang cukup tinggi dan menyebabkan gangguan fungsi dan kualitas hidup penderitanya seperti gangguan tidur, kelelahan konstan, depresi, cemas, gangguan kognitif, gangguan *mood*, gangguan dalam melaksanakan hobi, serta halangan untuk melakukan rekreasi dan aktivitas sosial pada penderita NN.^{4,12,16,18,28,31-41,30,42,43}

Pengobatan NN ada banyak pilihan, berkisar dari pemberian obat farmakologis sampai dengan pembedahan. Pilihan obat farmakologis juga sangat banyak. Sampai saat ini anti epilepsi (anti konvulsan) masih merupakan pilihan utama. *Carbamazepine* saat ini digunakan sebagai salah satu pilihan pengobatan pada NND dan NT. Kami akan membahas tentang kemanjuran dan tolerabilitas *carbamazepine* untuk NND dan NT.

ISI

Definisi dan Epidemiologi

NND merupakan salah satu komplikasi diabetes mellitus (DM), sedangkan NT menurut *International Headache Society (IHS)* adalah “Nyeri wajah unilateral, dengan ditandai oleh nyeri singkat seperti tersengat listrik yang terbatas pada distribusi satu atau lebih divisi saraf trigeminal.”⁴⁴⁻⁴⁹ *International Association for the study of Pain (IASP)* mendefinisikan NT sebagai “Rasa nyeri berulang, yang kebanyakan terjadi pada sisi unilateral, parah, singkat, menusuk, pada distribusi satu atau lebih cabang saraf trigeminal”.^{44-46,50}

NN terjadi pada 25-30% pasien dengan DM.⁴⁹ Insidensi per 100.000 orang observasi tahunan adalah 21 (20 sampai 22)

untuk NND dan 27 (95% interval kepercayaan 26 sampai 29) untuk NT telah dilaporkan di Inggris. Insidensi bervariasi antar studi, selalu dikarenakan jumlah kasusnya yang sedikit. Sebuah studi nyeri wajah di Belanda menemukan bahwa insidensi per 100.000 orang observasi tahunan adalah 12,6 untuk NT. Sebuah tinjauan sistematis insidensi nyeri kronik menunjukkan bahwa kondisi NN, seperti NND, sering terjadi, dengan laju prevalensi sampai 400 per 100.000 orang tahunan. Laju prevalensi NND meningkat.⁵¹

Gejala Klinis

Gejala klinis NN berupa gejala positif maupun negatif. Kami memfokuskan pada gejala positif yang berupa nyeri. Nyeri pada NN berupa rasa terbakar, seperti terkena air mendidih, seperti tersengat listrik, seperti disayat-sayat atau seperti tertusuk. Secara khas NN ditandai oleh persepsi nyeri yang diakibatkan oleh stimulus yang seharusnya tidak menyebabkan nyeri (allodinia) dan nyeri berlebihan yang diakibatkan oleh stimulus yang secara normal menyebabkan nyeri (hiperalgesia).^{8,9,12,14,34,52-58}

Gejala klinis pada NND berupa rasa, terbakar, kesemutan, tertusuk, tajam dan tersayat atau seperti merasa tersengat listrik (Gambar 1).²⁸ Nyeri NND umumnya sedang hingga berat dan sering lebih berat pada malam hari sehingga menyebabkan gangguan tidur.^{28,30}

Secara klinis pasien dengan NT mengalami nyeri wajah seperti tersengat listrik secara singkat, tiba-tiba saat onset, berakhir dan dapat kambuh dengan periode yang bervariasi, yang terbatas pada area salah satu atau lebih subdivisi saraf trigeminal pada wajah atau daerah trigeminal intraoral. Rangsangan ringan seperti mencukur, merokok, mencuci,

berbicara dan menyikat gigi dapat merangsang timbulnya nyeri pada NT, namun nyeri spontan juga dapat terjadi.^{44-48,59,60}

Patofisiologi

Patofisiologi NN masih belum jelas.⁶¹ Saat ini mekanisme NND masih belum bisa dipahami secara penuh, namun disebutkan dalam konsensus bahwa efek toksik hiperglikemia merupakan faktor penting terjadinya NND. Faktor lain selain hiperglikemia yang berperan dalam patofisiologi NND yaitu: stres oksidatif dan nitrosatif, hiperaktivitas jalur *polyol*, perubahan mikrovaskuler, plastisitas otak dan *channels sprouting*.²⁸

Patofisiologi NT masih belum jelas.^{44,46,47,62,63} Kompresi akar saraf trigeminal saat akan memasuki atau berdekatan dengan pons adalah hal yang mendasari sebagian besar kasus. Kompresi pembuluh darah melalui *loop* menyimpang dari arteri atau vena menyumbang sekitar 80-90% NT idiopatik. *Impingement* zona masuk atau akar saraf trigeminal sering disertai dengan demielinasi (kerusakan selubung myelin) serabut sensorik. Penyebab kompresi lainnya adalah tumor jinak fossa posterior seperti neuroma akustik, meningioma, dan kista epidermoid.^{44,46} Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan terjadinya *ectopic firing* pada serabut saraf yang terluka serta memungkinkan terjadinya transmisi impuls nyeri.⁴⁶ Kompresi saraf trigeminal oleh vaskuler atau tumor, atau oleh demielinasi yang terjadi pada pasien dengan multipel sklerosis menimbulkan terjadinya gejala pada pasien NT.⁵⁹

Carbamazepine: Terapi Nyeri Neuropati Diabetik dan Trigeminal Neuralgia

Antikonvulsan merupakan pilihan terapi simptomatik untuk NN termasuk untuk NND maupun NT.^{29,43,44,64} Banyak

obat antikonvulsan yang saat ini digunakan untuk obat NN, yaitu: *carbamazepine*, *clonazepam*, *gabapentin*, *lamotrigine*, *oxcarbazepine*, *phenytoin*, *topiramate*, dan *valproate*. Status lisensi mungkin bervariasi antar daerah.⁵¹ Cepeda dan Farrar menyebutkan bahwa untuk terapi NND obat antikonvulsan klasik jika dibandingkan dengan antikonvulsan terbaru, seperti gabapentin, lebih *cost-effective*.⁴³

Carbamazepine adalah salah satu pilihan antikonvulsan.^{29,43,64} Pada NND, dosis CBZ diberikan sejumlah 600 mg (3x200 mg) sampai 800 mg (4x200 mg) sehari.⁶⁵

CBZ minimal menurunkan 50% nyeri pada lebih dari 70% pasien setelah 12 minggu terapi. Penurunan rerata tingkat nyeri dan rerata skor gangguan secara signifikan tampak pada minggu ke 12. Penurunan tingkat nyeri dan skor gangguan nyeri adalah 30% di antara kunjungan. Pada sebuah uji *double-blind* dan terkontrol dengan plasebo terhadap 40 pasien selama 4 minggu, CBZ meningkatkan perbaikan nyeri secara signifikan dibandingkan *baseline* ($p=0,01$) dibandingkan dengan plasebo (penilaian baik pada pasien maupun peneliti). Uji terkontrol aktif lainnya menunjukkan bahwa CBZ memperbaiki parestesia dan nyeri pada pasien dengan neuropati diabetik, dibandingkan dengan pasien yang diberikan kombinasi nortriptiline dan flufenzine, meskipun perbedaan antar kelompok terapi tidak begitu signifikan. Temuan tersebut sama dengan hasil dari beberapa studi sebelumnya di mana CBZ memperbaiki keluhan gejala.⁴³

Efikasi dan Tolerabilitas *Carbamazepine*

Dalam melakukan pemilihan obat, termasuk pada kasus NN, perlu mempertimbangkan efikasi dan tolerabilitas obat. Efikasi obat dipertimbangkan berdasarkan *numbers needed to treat* (NNT), sedangkan tolerabilitas obat dipertimbangkan

berdasarkan *numbers needed to harm* (NNH). NNT didefinisikan sebagai jumlah orang yang harus diterapi untuk mendapatkan respon pada satu orang, sedangkan NNH didefinisikan sebagai jumlah orang yang diterapi untuk mendapatkan efek samping pada 1 orang di antara yang diterapi. Semakin kecil nilai NNT, maka semakin baik efikasi suatu obat, sedangkan semakin besar nilai NNH, maka semakin baik tolerabilitas suatu obat.⁶⁶ Tabel 1 menunjukkan data efikasi dan tolerabilitas pemakaian *carbamazepine* untuk terapi NND dan NT.⁶⁷

Tabel 1. NNT dan NNH *carbamazepine* untuk pengobatan NND dan NT.⁶⁷

Carbamazepine compared with placebo for chronic neuropathic pain						
Patient or population: adults with neuropathic pain (Trigeminal neuralgia, painful diabetic neuropathy, chronic post stroke pain)						
Settings: community						
Intervention: oral carbamazepine (100 mg to 2400 mg daily)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Probable outcome with placebo	Probable outcome with intervention	NNT or NNH and/or relative effect (95% CI)	No of participants and studies	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
** Substantial* benefit At least 50% reduction in pain or equivalent	94 in 1000	808 in 1000	RR 6.5 (3.4 to 12) NNT 1.9 (1.6 to 2.5)	188 participants, 4 studies	Low	Mixed conditions and doses, small studies of short duration, imputation not reported
** Moderate* benefit At least 30% reduction in pain	No data				Very low	No data
Proportion below 30/100 mm on VAS	No data				Very low	No data
Patient Global Impression of Change much or very much improved	No data				Very low	No data
Any adverse event	270 in 1000	660 in 1000	RR 2.4 (1.9 to 3.2) NNH 2.6 (2.1 to 3.5)	346 participants, 4 studies	Low	Cross-over studies Denominator = all potentially exposed
Adverse event with withdrawals	0 in 1000	30 in 1000	not calculated	523 participants, 8 studies	Very low	Cross-over studies Denominator = all potentially exposed

Studi *Cochrane* menunjukkan bahwa *Carbamazepine* memiliki efektivitas dan tolerabilitas yang baik untuk terapi NND dan NT. Penurunan nyeri didapatkan dengan pemberian

carbamazepine. Pada pemberian *carbamazepine* 100-2400 mg per hari pasien NND dan NT, nilai NNT yang didapat sebesar 1,9 (1,6-2,5) dengan RR 6,5 (3,4-12) dan NNH sebesar 2,6 (2,1-3,5) dengan RR 2,4 (1,9-3,2). Pada kolaborasi *cochrane* tersebut tidak dilaporkan adanya kondisi dan dosis campuran, durasi yang pendek, studi yang kecil dan ada tidaknya amputasi.⁶⁷

Studi Eropa menunjukkan bahwa dengan terapi *carbamazepine* 66% pasien mengalami minimal satu efek samping dengan *relative risk* 2,4 (1,9-3,1) dan NNH 2,6 (2,1-3,5). *Adverse event withdrawals* terjadi pada 12 dari 323 pasien (4%) yang mendapat terapi *carbamazepine*. Tidak didapatkan laporan tentang efek samping yang serius. Lima kematian dilaporkan namun tidak ada kaitannya dengan pemberian obat.⁵¹

PENUTUP

NND dan NT merupakan penyakit dengan gambaran klinis NN. Salah satu pengobatan NN adalah dengan antikonvulsan. *Carbamazepine* adalah salah satu jenis antikonvulsan yang bisa digunakan sebagai pilihan terapi untuk NND dan NT. *Carbamazepine* masuk dalam lini ke tiga pengobatan NND, sedangkan untuk pengobatan NT masuk dalam lini pertama. *Carbamazepine* memiliki efikasi yang tinggi dan tolerabilitas obat yang baik untuk pengobatan NND dan NT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nerenz RD, Tsongalis GJ. MINI-REVIEWS Pharmacogenetics of Opioid Use and Implications for Pain Management. (January 2018):622–632. doi:10.1373/jalm.2017.023150
2. Serotonergic Receptors. In: *Pain Management Essential Topics for Examinations*. 1st ed. London: Springer; 2014:11–12.
3. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, St A, Przeklasa-muszy A, Kocot-k M, et al. ScienceDirect Review article Diagnosis and management of neuropathic pain : Review of

- literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one. 2014;8:2–11. doi:10.1016/j.pjnns.2014.07.011
4. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj*. 2014;348(feb05 6):f7656–f7656. doi:10.1136/bmj.f7656
 5. For G, Pharmacological THE, Of T, Pain N, The P, Note A, et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain (2017). 2017.
 6. Khan J, Ramadan K, Korczeniewska O, Moin M, Benoliel R, Eliav E. Neuroscience Letters Interleukin-10 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2015;592:99–106. doi:10.1016/j.neulet.2015.03.001
 7. Li R, Shen L, Yu X, Ma C, Huang Y. Vitamin C enhances the analgesic effect of gabapentin on rats with neuropathic pain ☆. *Life Sci*. 2016;157:25–31. doi:10.1016/j.lfs.2016.05.035
 8. Wang L, Yuzhou L, Yingjie Z, Jie L, Xin Z. Neuroscience Letters A new rat model of neuropathic pain: Complete brachial plexus avulsion. 2015;589:52–56.
 9. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. NIH Public Access. *Annu Rev Neurosci*. 2010;32:1–32. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135531.Neuropathic
 10. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. 2001;87(1).
 11. Bäckryd E, Ghafouri B, Larsson B, Gerdle B. Plasma pro-inflammatory markers in chronic neuropathic pain: A multivariate , comparative , cross-sectional pilot study. 2016;10:1–5.
 12. Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: Insight from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014:1–39. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.002
 13. Austin PJ, Moalem-taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain : Involvement of in fl ammatory immune cells , immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol*.

- 2010;229(1–2):26–50. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.08.013
14. Alles SRA, Bandet M V, Eppler K, Noh M, Winship IR, Baker G, et al. Acute anti-allodynic action of gabapentin in dorsal horn and primary somatosensory cortex: Correlation of behavioural and physiological data. *Neuropharmacology*. 2017;113:576–590. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.11.011
 15. Sagheddu C, Aroni S, Felice M De, Lecca S, Luchicchi A, Melis M, et al. Neuropharmacology Enhanced serotonin and mesolimbic dopamine transmissions in a rat model of neuropathic pain. 2015;97:383–393. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.06.003
 16. Kessler TL. Treatments for neuropathic pain. *Clin Pharm*. 2017;9(12):1–16. doi:10.1211/CP.2017.20203641
 17. Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain*. 2003;7(4):353–357. doi:10.1016/S1090-3801(03)00051-X
 18. Casanova-García C, Lerma Lara S, Pérez Ruiz M, Ruano Domínguez D, Santana Sosa E. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer. *Med Hypotheses*. 2015;85(6):791–797. doi:10.1016/j.mehy.2015.10.007
 19. Practice C. *Neuropathic pain – pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in.*; 2013.
 20. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807–819. doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5
 21. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson A, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N FN. HHS Public Access - Neuropathic Pain. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(doi:10.1038/nrdp.2017.2):1–45. doi:10.1038/nrdp.2017.2.Neuropathic
 22. Stein C. Opioids, sensory systems and chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1–3):179–187. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.076

23. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):315–347. doi:10.1124/pr.117.014399
24. Mu A, Frcpc M, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. *Can Fam Physician.* 2017;63(11):844–852.
25. Hung AL, Lim M, Doshi TL. Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. *Scand J Pain.* 2017. doi:10.1016/j.sjpain.2017.08.002
26. Abrecht CR, Nedeljkovic SS. Neuropathic pain. *Pain Med An Essent Rev.* 2017;3:541–543. doi:10.1007/978-3-319-43133-8_145
27. Miranda CCV, Seda Junior L de F, Pelloso LRC do A. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. *Rev Dor.* 2016;17(Suppl 1):3–5. doi:10.5935/1806-0013.20160037
28. Schreiber AK. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(3):432. doi:10.4239/wjd.v6.i3.432
29. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology , Diagnosis , and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018:1–22. doi:10.1016/j.clinthera.2018.04.001
30. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2015:1–7. doi:10.1016/j.mpmed.2014.10.013
31. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther.* 2017;6(S1):35–42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0
32. Murnion BP. Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr.* 2018;41(3):60–63. doi:10.18773/austprescr.2018.022
33. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 2(suppl 2):3–8. doi:10.1634/theoncologist.2009-S505

34. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(2):81–91. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.05.005
35. Mehta N, Inturrisi CE, Horn SD, Witkin LR. Using Chronic Pain Outcomes Data to Improve Outcomes. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(2):395–408. doi:10.1016/j.anclin.2016.01.009
36. Barrot M. Review Tests and Models of Nociception and Pain in Rodents. *NSC.* 2012;211:39–50. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.12.041
37. Holdridge SV. Investigating the Effects of Peripheral Nerve Injury on Δ Opioid Receptor Expression and Function: Implications for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain by Sarah Victoria Holdridge A thesis Submitted to the Department of Pharmacology and Toxicology. 2009.
38. Smith BH, Lee J, Price C, Baranowski AP. Neuropathic pain : a pathway for care developed by the British Pain Society. 2013;111(1):73–79. doi:10.1093/bja/aet206
39. Ji RR, Xu Z, Gao Y. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Publ Gr.* 2014;(June):1–16. doi:10.1038/nrd4334
40. Rohacs T. Advances in Biological Regulation Phosphoinositide signaling in somatosensory neurons. *Adv Biol Regul.* 2016;61:2–16. doi:10.1016/j.jbior.2015.11.012
41. Cao H, Li X, Yan X, Wang NS, Bensoussan A, Liu J. Cupping therapy for acute and chronic pain management: a systematic review of randomized clinical trials. *J Tradit Chinese Med Sci.* 2014;1(1):49–61. doi:10.1016/j.jtcms.2014.11.003
42. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettlinger K. Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. 2010.
43. Saeed T, Nasrullah M, Ghafoor A, Shahid R, Islam N, Khattak MU, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults : a 12-week , open-label , multicenter study. *Int J Gen Med.* 2014;4(7):339–343.
44. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for

- trigeminal neuralgia: The pharmacological and surgical options. *Neurosciences*. 2015;20(2):107–114. doi:10.17712/nsj.2015.2.20140501
45. Narwat A, Sharma V, Bala K. Evaluation of Efficacy and Safety of Pregabalin as an Add on Therapy to Carbamazepine in Patients of Trigeminal Neuralgia. 2018;8(March):78–89.
 46. Hasan S, Khan NI, Sherwani OA, Bhatt V, Asif S. Trigeminal Neuralgia : An Overview Of Literature With Emphasis On Medical Management. *Int Res J Pharm*. 2012;3(11):235–238.
 47. Obermann M. Update on the challenges of treating trigeminal neuralgia. 2015:11–17.
 48. Kaur B, Dhir P. Evaluation of the Efficacy of Carbamazepine and Gabapentin in the Management of Trigeminal Neuralgia : A Clinical Study. 2018. doi:10.4103/jiaomr.jiaomr
 49. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update. *Am Fam Physician*. 2016;94(3):227–234.
 50. Frca HKM. Trigeminal neuralgia. 2016;16(April):353–356. doi:10.1093/bjaed/mkw015
 51. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Mcquay HJ. Europe PMC Funders Group Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. 2014;(8). doi:10.1002/14651858.CD005451.pub2.Carbamazepine
 52. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain. 2010;10(3):167–184.
 53. Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012;11(7):629–642. doi:10.1016/S1474-4422(12)70134-5
 54. Jaggi AS, Singh N. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Res*. 2011;1381:187–201. doi:10.1016/j.brainres.2011.01.002
 55. Mihai C, Iulian V, Harsovescu T. When pain is useful ? - a neuroscience approach. *Procedia - Soc Behav Sci*. 2014;127:671–675. doi:10.1016/j.sbspro.2014.03.333

56. Tiwari V, Guan Y, Raja SN. Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: Promises and potential caveats. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:19–27. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.002
57. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2011;25:1–28. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x
58. Jarahi M, Sheibani V, Safakhah HA, Torkmandi H. Effects of Progesterone on Neuropathic Pain Responses in an Experimental Animal Model for Peripheral Neuropathy in the Rat: a Behavioral and Electrophysiological Study. 2014;256:403–411. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.043
59. Kessler TL, Brooks KG. Treatments for Neuropathic Pain. *Clin Pharm.* 2017;9(12):1–16.
60. Finnerup, NB; Haroutnunian, S; Kamerman, P; Baron, R; Bennett, DLH; Bouhassira, D; Cruccu, G; Freeman, R; Hansson, P; Nurmikko, T; Raja, SN; Rice, ASC; Serra, J; Smith, BH; Treede, RD; Jensen T, Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, et al. Neuropathic Pain: an Updated Grading System for Research and Clinical Practice. *Pain.* 2016;In Press(0). doi:10.1097/j.pain.0000000000000492
61. Jay GW, Barkin RL. Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Disease-a-Month.* 2014;60(1):6–47. doi:10.1016/j.disamonth.2013.12.001
62. Siniscalchi A, Gallelli L, Avenoso T, Squillace A, Sarro G De. Effects of Carbamazepine / Oxycodone Coadministration in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. 2011;45. doi:10.1345/aph.1Q013
63. Stefano G Di, Cruccu ATG. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs.* 2018;78(14):1433–1442. doi:10.1007/s40265-018-0964-9
64. Marcum ZA, Duncan NA, Makris UE. Pharmacotherapies in Geriatric Chronic Pain Management. *Clin Geriatr Med.*

- 2016;32(4):705–724. doi:10.1016/j.cger.2016.06.007
65. Cohen K, Shinkazh N, Frank J, Israel I, Fellner C. Pharmacological Treatment Of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy*. 2015;40(6).
 66. Wahyuliati T. Antidepresan pada Nyeri Neuropati Diabetik. *Mutiara Med*. 2006;6 No 1:33–41.
 67. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4). doi:10.1002/14651858.CD005451.pub3

Diagnosis Of Mixed Pain; Do We Need The New Tool To Identify Booth Of Nociceptive And Neuropathic Component?

Henny Anggraini Sadeli

Nyeri merupakan keluhan yang sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Definisi nyeri menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)* adalah pengalaman sensorik dan emosi yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik yang nyata maupun yang berpotensi, atau digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Diagnosis jenis nyeri yang dikeluhkan harus secepatnya diketahui karena mengarah pada pemilihan terapi. Jenis nyeri yang berbeda, berbeda pula terapinya, terutama pada terapi medikamentosa. Dilain pihak nyeri akan meningkat kejadiannya dengan bertambahnya usia dan bisa menjadi kronik. Jenis nyeri terdiri dari nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik dan nyeri disfungsi atau nyeri nosioplastik.¹ Jenis nyeri yang paling banyak diderita adalah nyeri nosiseptif. Nyeri muskuloskeletal menempati setengah dari nyeri nosiseptif. Nyeri nosiseptif bila menjadi kronik akan menyebabkan disabilitas dan menurunkan kualitas hidup. Nyeri menjadi kronik apabila berlangsung melebihi tiga bulan atau melebihi batas waktu penyembuhan. Dalam perjalanan penyakitnya nyeri kronik dapat mengalami

eksaserbasi akut. Di Inggris, 7, 8 juta orang dengan berbagai usia menderita nyeri kronik. Insidensi yang tepat tidak diketahui, kemungkinan karena nyeri kronik kurang terdiagnosis sehingga kurang mendapat penanganan dengan tepat.²

Nyeri nosiseptif adalah nyeri berasal dari kerusakan jaringan non-saraf baik yang aktual maupun terancam rusak dan akibat adanya aktivasi nosiseptor. Nyeri nosiseptif ditemui pada cedera kulit, otot, tulang, sendi, dan nyeri berasal dari organ visera. Keluhan nyeri nosiseptif antara lain pegal, berdenyut, atau tumpul (*dull*), dalam dan meregang yang terasa setempat. Nyeri punggung bawah, osteoarthritis pada sendi merupakan contoh nyeri muskuloskeletal dan sendi yang dapat menjadi kronik.

Nyeri neuropatik adalah nyeri sebagai akibat langsung lesi/penyakit pada sistem somatosensorik saraf. IASP telah mengubah definisi nyeri neuropatik dari definisi sebelumnya. Istilah 'disfungsi' yang tercantumkan sebelumnya, sekarang diganti dengan istilah penyakit. Ini akan membedakan nyeri neuropatik dengan nyeri seperti akibat perubahan plastisitas, neuroplastisitas, sebagai akibat adanya stimulasi nosiseptif yang kuat.³ Istilah 'sistem saraf' diganti dengan istilah sistem somatosensorik. Penggantian ini untuk membedakan dengan sindrom nyeri neuropatik sekunder seperti nyeri terkait spasitas atau hipertonus akibat lesi pada jaras motorik piramidal atau ekstrapiramidal di susunan saraf pusat. Penyakit/lesi pada sistem somatosensorik dapat menimbulkan nyeri (nyeri neuropatik), atau tanpa nyeri-baal (neuropati). Nyeri neuropatik dapat dikenali dari gejala dan tandanya. Keluhan nyeri neuropatik antara lain seperti disestesi, terbakar, tersetrum, menusuk, disayat, kebas, sensasi gatal, nyeri menjalar. Nyeri yang timbul akibat adanya stimulus seperti nyeri pada perabaan halus, tekanan, gosokan dan persepsi panas/dingin dapat ditemukan dari anamnesa dan pemeriksaan fisik-neurologik

Sekitar 6-8% populasi dewasa menderita nyeri neuropatik. Penelitian melaporkan bahwa 27% nyeri kronik dan 40% penderita kanker mengalami nyeri neuropatik.⁴ Pada nyeri neuropatik intensitas nyeri umumnya tinggi, membutuhkan analgetik lebih banyak, disertai komorbiditas (ansietas, depresi) dan gangguan tidur lebih berat, kondisi fisik, kognitif dan fungsi sosial yang lebih buruk, lebih menyebabkan penderitaan serta memberi dampak besar pada kehidupan sehari-hari dibanding nyeri kronik non-neuropatik, sehingga disabilitasnya lebih tinggi dan akan menurunkan kualitas hidup.⁴ Seperti telah diketahui adanya ansietas, depresi dan gangguan tidur akan memperberat nyeri yang ada dan sebaliknya.

Pada kondisi tertentu, sering dijumpai gejala dan tanda nyeri neuropatik saling tumpang tindih dengan nyeri nosiseptif terutama pada kasus nyeri nosiseptif yang menjadi kronik. Keberadaan nyeri nosiseptik dan nyeri neuropatik secara bersamaan pada suatu keadaan disebut *mixed pain*. Belum ada kesepakatan istilah, diagnosis dan panduan penanganan *mixed pain*. Usulan definisi *mixed pain* adalah adanya saling tumpang tindih yang kompleks antara jenis-jenis nyeri yang berbeda (nosiseptif, neuropatik, dan nosioplastik) yang timbul secara simultan dan/atau bersamaan sehingga menyebabkan nyeri di daerah tubuh yang sama. Salah satu mekanisme nyeri mungkin terlihat secara klinis lebih dominan pada suatu saat tertentu. *Mixed pain* bisa berlangsung akut atau kronik.¹ Kasus *mixed pain* mungkin ditemui pada osteoarthritis lutut, artritis rematoid, spondilitis ankilopoitika, nyeri kanker, nyeri paska operasi, nyeri traumatik selain nyeri punggung bawah. Prevalensi nyeri neuropatik pada nyeri punggung bawah kronik dilaporkan mencapai 37% atau lebih.⁵ Pada osteoarthritis, sepertiga pasien mempunyai komponen nyeri neuropatik. Studi kohor pada rematoid artritis, dengan memakai Pain DETECT 9,3%

ditemukan komponen nyeri neuropatik. Penelitian lain melaporkan lebih dari 20% pasien penyakit sendi rematisme mempunyai komponen nyeri neuropatik. Dengan adanya komponen nyeri neuropatik pada *mixed pain* maka akan berdampak terhadap pengendalian *mixed pain* tersebut yang akan menjadi lebih kompleks.

Terdapat anggapan bahwa nyeri merupakan sesuatu rangkaian kesatuan (*continuum*), di satu ujung nyeri nosiseptik dan di ujung yang lain adalah nyeri neuropatik. Anggapan ini memungkinkan bahwa diantara kedua ujung tersebut bisa ditemukan nyeri nosiseptif dengan komponen nyeri neuropatik yang saling tumpah tindih (*mixed pain*). Dalam menghadapi kasus nyeri adanya komponen nyeri neuropatik harus selalu dipertimbangkan, mengingat banyaknya kerugian dengan keberadaan nyeri neuropatik dan terkait terapi yang akan dipilih. Menjadi tantangan klinisi untuk mendiagnosis jenis nyeri terutama mengetahui adanya nyeri neuropatik dan mengetahui penyakit/lesi yang mendasari nyeri.

Pada kasus dengan dugaan *mixed pain* keluhan pasien yang mengarah ke deskripsi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik patut digali. Paling mudah melakukan asesmen *bed-side* nyeri neuropatik.^{3,6} Asesmen nyeri neuropatik dimulai pertama dari anamnesa, ditanyakan karakteristik dan distribusi nyeri yang sesuai dengan kriteria nyeri neuropatik, dan apakah terdapat lesi atau penyakit sistem saraf yang mungkin terkait dengan nyeri tersebut yang sesuai secara neuroanatomi. Asesmen yang baik dan lengkap dapat menegakkan diagnosis *possible* nyeri neuropatik. Kedua, pemeriksaan fisik-neurologik, untuk mencari adanya tanda sensorik negatif (hilangnya fungsi) atau tanda sensorik positif (hiperalgesia dan atau alodinia). Alodinia mekanik diperiksa dengan sapuan kuas (*brush*), dan setidaknya satu stimulus *pinprick* intensitas tinggi atau filamen von Frey.

Pemeriksaan sensorik dilengkapi pula lain yaitu pemeriksaan vibrasi, suhu dingin dan hangat. Batas disfungsi sensorik harus diteliti secara cermat, mungkin perlu pemeriksaan ulang, untuk membedakan lokasi difus pada nyeri non-neuropatik. Pemeriksaan fisik-neurologik yang lengkap bisa mengarahkan kepada diagnosa klinis nyeri dan menunjukkan lesi/penyakit yang mendasarinya. Pemeriksaan tanda sensorik yang sesuai neuroanatomi dengan keluhan nyeri meningkatkan diagnosis menjadi *probable* nyeri neuropatik. Anamnesa dan pemeriksaan diatas membutuhkan waktu dan kesabaran pemeriksa; umumnya dikerjakan oleh ahli atau spesialis neurologi. Pemeriksaan penunjang tentunya akan lebih mempertegas jenis nyeri yang diderita, bahkan mendiagnosis nyeri neuropatik menjadi definit.⁷

Dalam praktek atau studi epidemiologi diperlukan alat yang tervalidasi untuk menapis keberadaan nyeri neuropatik secara lebih cepat dan mudah. Alat penapis khusus nyeri nosiseptif belum ada. Alat penapis akan berguna pada kasus *mixed pain*. Belbagai alat untuk penapisan dan membedakan nyeri neuropatik dengan nyeri nosiseptif telah tersedia, dapat dikerjakan lebih cepat, dan dapat dikerjakan oleh non-spesialis. Alat penapis berisi kuesioner sederhana yang mendeskripsikan nyeri dan/atau dikombinasi dengan pemeriksaan sensorik seperti terlihat pada tabel 1.^{3,6}

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS). LANSS terdiri dari lima butir gejala dan dua pemeriksaan klinis (*Class I: 8*). Ada pula LANSS bentuk ringkas dan telah tervalidasi sebagai *self-report tool* yaitu S-LANSS (*Class I: 9*). Dibanding dengan diagnosis klinis, LANSS mempunyai sensitivitas dan spesifitas 82-91% dan 80-94%. S-LANSS bentuk ringkas telah dipergunakan dalam studi epidemiologi pada populasi umum.

The Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4). DN4 memiliki tujuh butir terkait gejala dan 3 butir terkait pemeriksaan klinik (*Class I: 5*). Bila skor total DN4 ≥ 4 (dari 10) sugestif nyeri neuropatik. Dibanding dengan diagnosis klinis, sensitivitas dan spesifitas DN4 83% dan 90%. Akan tetap didapat hasil yang sama walau hanya dikerjakan tujuh butir gejala sebagai *self-report*. DN4 sudah pernah digunakan pada studi epidemiologi pada populasi umum dan populasi diabetisi.

Pain DETECT. Alat ini berasal dari Jerman. Terdiri dari 9 butir kuesioner *self-report* (*Class I: 12*). Dalam penelitian, *Pain DETECT* dapat klasifikasikan secara tepat pada 83% pasien kelompok diagnostik dengan sensitivitas 85% dan spesifitas 80%. Untuk penapisan (pada nyeri punggung bawah), skor ≥ 19 nyeri neuropatik ($>90\%$); skor ≤ 12 bukan nyeri neuropatik ($<15\%$); skor 13-18 meragukan, komponen nyeri neuropatik dapat ada.⁸

The Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ). NPQ terdiri dari 12 butir yaitu 10 butir sensori dan dua butir afektif (*Class I: 10*). Sensitivitas 67% dan spesifitas 74%. NPQ ringkas (*short form*) hanya terdiri dari 3 butir (kebas, *tingling*, dan nyeri yang meningkat saat disentuh). S-NPQ mampu membedakan antara nyeri neuropatik dan non-neuropatik pada suatu penelitian di klinik nyeri (*Class II: 11*).

ID *pain*. Penapis ini terdiri dari 6 butir, 5 butir deskripsi sensorik dan satu butir yang menanyakan apakah berlokasi di sendi (*Class II: 13*). Dari studi validasi ID *pain*, 22% kelompok nosiseptif, 39% kelompok *mixed* dan 58% kelompok neuropatik mempunyai skor ≥ 3 yang dipakai sebagai rekomendasi skor *cut-off*. Belum dilaporkan sensitivitas dan spesifitas alat ini memakai *cut off* tersebut dibandingkan diagnosis klinis.

Keuntungan alat-alat penapis diatas dapat sebagai indentifikasi *possible* nyeri neuropatik dan keutamaannya bisa

dikerjakan oleh non-spesialis (*grade A*). Walaupun demikian, masih ditemukan kegagalan alat penapis ini pada 10-20% pasien, sehingga pemeriksaan klinis nyeri diatas tetap belum tergantikan.

Tabel 1. Perbandingan butir pemeriksaan lima alat penapis nyeri neuropatik

<i>Comparison of items from five neuropathic pain screening tools</i>						
<i>Items</i>	LANSS#	DN4	Pain DETECT#	NPQ	ID Pain	
Symptoms						
<i>Pricking, tingling, pin and needles</i>	V *	V *	V *	V *	V *	V *
<i>Electric shock or shooting</i>	V *	V *	V *	V *	V *	V *
<i>Hot or burning</i>	V *	V *	V *	V *	V *	V *
<i>Numbness</i>		V *	V *	V *	V *	V *
<i>Pain evoked by light touching</i>	V *		V *	V *	V *	V *
<i>Painful cold or freezing pain</i>		V *		V *		
<i>Pain evoked by mild pressure</i>			V			
<i>Pain evoked by heat or cold</i>			V			
<i>Pain evoked by changes in weather</i>				V		
<i>Pain limited to joints</i>						V
<i>Itching</i>		V				
<i>Temporal patterns</i>			V			
<i>Body map-spatial distribution of pain</i>			V			
<i>Autonomic changes</i>	V					
Signs						
<i>Brush allodynia</i>	V *		V *			
<i>Raised soft touch threshold</i>			V			
<i>Raised pin prick threshold</i>	V *		V *			
<i>*highlight items shared by \geq two tools</i>						
<i>#screening tools that involve clinical examination of neuropathic signs</i>						
<i>\$used to identify non-neuropathic pain</i>						

Kejadian *mixed pain* di beberapa penyakit berbeda. Pada nyeri kanker didapatkan 40% predominasi neuropatik. Dua pertiga nyeri neuropatik tersebut terkait penyakit penyebab kanker (nyeri kanker neuropatik), sisanya 20% terkait terapi kanker seperti tindakan bedah, kemoterapi yang diberikan dan 10-15% merupakan nyeri neuropatik terkait penyakit komorbiditas kanker. Studi pada nyeri kanker dengan menggunakan alat penapis nyeri neuropatik, memberi hasil kurang memuaskan. Pada nyeri kanker gejala di dominasi oleh deafferensiasi (fenomena sensorik negatif), sedangkan pada nyeri non-kanker umumnya yang lebih menonjol adalah fenomena sensorik positif (hiperalgesia, alodinia). Pada nyeri akut pasca operasi dapat terjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik bersamaan. Torakotomi merupakan tindakan bedah yang paling sering disertai nyeri neuropatik kronik pasca operasi. Adanya gejala dan tanda komponen nyeri neuropatik segera setelah operasi meningkatkan risiko menjadi nyeri kronik neuropatik sebanyak 3,5 kali dikemudian hari. Pada nyeri muskuloskeletal dan sendi seperti osteoarthritis, spondilitis ankilopoitika adanya kaskade inflamasi akan mengaktivasi melalui jalur nosiseptif dan neuropatik sehingga terjadi sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. Penilaian memakai alat penapis nyeri neuropatik pada nyeri muskuloskeletal dan sendi dapat memperlihatkan adanya komponen nyeri neuropatik disamping nyeri nosiseptif. Contoh klasik *mixed pain* adalah kasus nyeri punggung bawah kronik. Klasifikasi nyeri punggung bawah diperlukan dalam menentukan penanganan. Alat penapis nyeri pada *mixed pain* nyeri punggung bawah adalah *The Standardized Evaluation of Pain* (StEP) yang akan membedakan nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik.

The Standardized Evaluation of Pain (StEP). StEP telah divalidasi untuk identifikasi nyeri neuropatik pada pasien nyeri

punggung bawah kronik (*Class I: 6*). Alat ini dapat dipergunakan bagi yang mengalami kesulitan dalam klasifikasi nyeri punggung bawah. Hasilnya dikategori sebagai nyeri punggung bawah aksial (non-neuropatik) dan nyeri punggung bawah radikular (neuropatik). Alat ini memakai lebih banyak pemeriksaan klinis, terdiri dari 10 butir tes fisik dan enam butir kuesioner. Berbeda dengan alat penapis lainnya, beberapa gejala (seperti nyeri terbakar) mempunyai skor negatif, seolah gejala ini kurang mengarah ke nyeri neuropatik.³





Pada kasus nyeri, alat penapis nyeri neuropatik terlihat sangat diperlukan karena dapat menilai secara cepat dan singkat *possible* nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik berbeda gejala, mekanisme dan penanganannya dengan nyeri nosiseptif. Apabila terdapat komponen nyeri neuropatik maka keputusan pemilihan medikamentosa dapat segera dan lebih tepat, disamping pemberian terapi untuk nyeri nosiseptif.

KEPUSTAKAAN

1. Trouvin AP, Perrot S. New Concept of Pain. Best Prac&Res Clin Rheu. 2019. www.elsevierhealth.com/berh
2. Ritchie M. Mixed Pain. Midlife and Beyond, Dec 2011. www.gerimed.co.uk
3. Haanpaa M et al. NeuPSIG Guidelines on Neuropathic Pain Assessment. Pain 152(2011) 14-27
4. Mulvey MR, Bennet MI, Liwowsky I. The role of Screening Tolls in Diagnosing Neuropathic Pain. Pain Management (2014) 4(3), 233-243.
5. Gudala K, Ghap B, Bansal D. Callenges in Using Symptoms Based Screening Tools While Assessing Neuropathic Component in Patients with Chronic Low Back Pain. J of Clin and Diag. Research, 2016 May, vol(105); UL02-03.
6. Cruccu G et al. EFNS Guidelines on Neuropathic PainAssessement: Revised 2009. Eu J of Neuro 2010 17;1010-1018

7. Haanpaa M., Clinical examination of a Patient with Possible Neuropathic Pain. Pain 2014; Refresher Courses, 15th World Congress on Pain. Raja SN, Sommer CL, edit. IASP Press, Washington DC.
8. Freynhagen R et al., Pain DETECT: a New Screening Questionnaire to Identify Neuropathic Components in Patients with Low Back Pain. Curr Med Res and Op., 2006,vol 22 no 10, 1911-1920

Table 1. painDETECT questionnaire.

Item	Score
<i>Gradation of pain*</i>	
• Do you suffer from a burning sensation (e.g. stinging nettles) in the marked areas?	0-5
• Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?	0-5
• Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?	0-5
• Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?	0-5
• Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?	0-5
• Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?	0-5
• Does slight pressure in this area, e.g. with a finger, trigger pain?	0-5
<i>Pain course pattern</i>	
Please select the picture that best describes the course of your pain:	
 Persistent pain with slight fluctuations	0
 Persistent pain with pain attacks	-1
 Pain attacks without pain between them	+1
 Pain attacks with pain between them	+1
<i>Radiating pain</i>	
Does your pain radiate to other regions of your body? Yes/No	+2/0

*For each question: never, 0; hardly noticed, 1; slightly, 2; moderately, 3; strongly, 4; very strongly, 5
 Questions used to document pain, but which were not used in the scoring, are not shown

Freynhagen R et al, 2006



Headache

Awareness of Headache in Primary Care Physician & Primary Care Management of Headache in Adults

Devi Ariani Sudibyo

Pendahuluan

Nyeri kepala merupakan salah satu alasan tersering penderita berobat ke dokter dengan prevalensi keseluruhan 66%, terdiri dari 14%-16% migrain, 46%-78% *tension-type headache* dan 0,1%-0,3% nyeri kepala klaster. ^(1,2) Nyeri kepala menimbulkan efek sosioekonomik yang sangat substansial dan menyebabkan 20% absen kerja. Banyak obat yang dijual bebas untuk mengatasi nyeri kepala dan terapi sering suboptimal. Edukasi dan informasi untuk pasien dan praktisi kesehatan sangat penting untuk meningkatkan manajemen nyeri kepala pada pelayanan primer, yang harus mengarah pada diagnosis dan terapi yang lebih efektif. ^(1,2)

Klasifikasi Nyeri Kepala

Nyeri kepala terbagi menjadi tiga kelompok besar yaitu nyeri kepala primer, nyeri kepala sekunder dan neuralgia kranial, sentral atau nyeri fasial primer & nyeri kepala lainnya. ^(3,4) Nyeri kepala primer merupakan nyeri kepala sebagai

diagnosis utama tanpa adanya penyebab yang lain, sedangkan nyeri kepala sekunder terjadi akibat sebab tertentu seperti sinusitis, malformasi vaskular, dll.

(3,4). Secara garis besar klasifikasi nyeri kepala dibagi atas

- I. Nyeri Kepala Primer
 1. Migrain (G43)
 2. *Tension-type headache* (TTH) (G44.2)
 3. *Trigeminal autonomic cephalalgias* (TACs) (G44.0)
 4. Nyeri kepala primer lainnya (G44.80)
- II. Nyeri Kepala Sekunder
 5. Nyeri kepala terkait trauma kepala dan/atau leher (G44.88)
 6. Nyeri kepala terkait kelainan vaskular kranial atau servikal (G44.81)
 7. Nyeri kepala terkait kelainan non vaskular intrakranial (G44.82)
 8. Nyeri kepala terkait substansi atau *withdrawal* nya (G44.4 atau G44.83)
 9. Nyeri kepala terkait infeksi (G44.821)
 10. Nyeri kepala terkait kelainan homeostasis (G44.882)
 11. Nyeri kepala atau nyeri vaskular terkait kelainan kranium, leher, mata, telinga, hidung, sinus, gigi, mulut, atau struktur fasial atau kranial lainnya (G44.84)
 12. Nyeri kepala terkait kelainan psikiatrik (R51)
- III. Neuralgia kranial, sentral atau nyeri fasial primer dan nyeri kepala lainnya
 13. Nyeri neuropatik kranial dan nyeri fasial lainnya (G44.847, G44.848 atau G44.85)
 14. Nyeri kepala lainnya (R51)

Diagnosis Nyeri Kepala

Kriteria diagnosis nyeri kepala berdasarkan *the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) 2018* dan *Konsensus Nasional V Diagnosis & Penatalaksanaan Nyeri Kepala Perdossi 2018*. Anamnesis dan pemeriksaan fisik menjadi bagian yang perlu diperhatikan untuk membuat diagnosis nyeri kepala.^(5,6,7)

Anamnesis nyeri kepala yang perlu diperhatikan:

- Onset nyeri kepala (akut/ kronik, *thunderclap*, trauma kepala/ leher), serangan sebelumnya (progresivitas gejala), durasi serangan, jumlah hari per bulan dengan nyeri kepala
- Lokasi nyeri kepala (unilateral, bilateral, terkait nyeri leher, dll)
- Gejala penyerta nyeri kepala (mual, muntah, fotofobia, injeksi konjungtiva, *rhinorrhea*, dll)
- Faktor pencetus nyeri kepala (stress, batuk, perubahan posisi, regangan, gerakan leher, nyeri rahang, dll)
- Severitas nyeri kepala dan efek terhadap pekerjaan/ aktifitas sehari-hari
- Riwayat pengobatan baik akut maupun preventif dan efek sampingnya
- Adanya kondisi lain yang mempengaruhi pilihan terapi (insomnia, depresi, hipertensi, asma dan riwayat serangan jantung atau stroke).

Pemeriksaan fisik yang dilakukan pada pasien nyeri kepala yang muncul pertama kali atau adanya perubahan tipe nyeri kepala:^(5,6,7)

- Pemeriksaan penapisan neurologis:
 - Penilaian umum status mental

- Pemeriksaan saraf kranial: funduskopi, gerakan mata, lapang pandang, evaluasi kelemahan dan asimetri gerakan wajah
- Penilaian kelemahan tungkai unilateral, asimetri reflek, dan koordinasi lengan
- Penilaian cara jalan (*gait*)
- Pemeriksaan leher:
 - Postur, *range of motion* (ROM) dan palpasi *tender point* otot
- Pemeriksaan tekanan darah
- Pemeriksaan neurologis tambahan lain sesuai indikasi saat penapisan (misalnya, pemeriksaan respon plantar pada pasien dengan asimetri reflek, dll)
- Bila terdapat keluhan pada mandibular, pemeriksaan kelainan temporomandibular bisa dilakukan:
 - Evaluasi mandibula saat membuka
 - Palpasi otot mastikasi untuk mencari *tender point*

Pemeriksaan tambahan lain dan/atau merujuk pasien dapat dilakukan sesuai indikasi bila dicurigai adanya nyeri kepala sekunder disertai adanya tanda **red flags** yaitu tanda bahaya nyeri kepala. ^(5,7,8)

Red flags: gawat darurat (harus diatasi segera)

- Onset akut (*thunderclap*)
- Demam dan meningismus
- Papil edema dengan tanda fokal atau penurunan kesadaran
- Glaukoma akut

Red flags: penting (diatasi dalam hitungan jam sampai hari)

- Arteritis temporal
- Papil edema tanpa tanda fokal atau penurunan kesadaran
- Penyakit sistemik yang relevan

- Pasien geriatri: nyeri kepala baru dengan perubahan kognitif

Indikator lain nyeri kepala sekunder

- Tanda fokal yang tidak dapat dijelaskan
- Nyeri kepala atipikal (tidak sesuai dengan migrain atau *tension-type headache*)
- Gejala aura yang tidak biasa
- Onset setelah usia 50 tahun
- Diperberat dengan gerakan leher; temuan pemeriksaan leher abnormal (pertimbangkan nyeri kepala servikogenik)
- Gejala pada mandibular; temuan pemeriksaan mandibular abnormal (pertimbangkan gangguan temporomandibular)

Tatalaksana

Terapi nyeri kepala secara komprehensif meliputi manajemen faktor pencetus (terapi non farmakologis), pengobatan serangan akut (mengurangi serangan) dan preventif (mengurangi frekuensi, durasi dan intensitas serangan).^(7,8) Sasaran pengobatan tergantung pada lama dan intensitas nyeri, gejala penyerta, derajat disabilitas serta respons awal dari pengobatan dan adanya penyakit lain seperti epilepsi, ansietas, stroke, infark miokard. Nyeri kepala primer harus diterapi dengan agresif terutama bila mengganggu aktifitas sehari-hari (*Grade A*). Penggunaan terapi akut dengan analgetik *Over The Counters* (OTCs), NSAIDs (oral) harus dibatasi sebaiknya tidak boleh lebih dari 10 hari per bulan untuk menghindari terjadinya *medication-overuse headache*, dan dianjurkan penggunaan sediaan tunggal analgetik (*Grade A*). *Headache diary*

merupakan suatu *gold standard* evaluasi serangan, frekuensi, lama, beratnya serangan, disabilitas, dan respons obat.

Terapi Farmakologis *Tension-type headache* ^(4,5,9)

Obat	Dosis harian	Level Rekomendasi
Akut		
Ibuprofen	200–800 mg	A
Ketoprofen	25 mg	A
Aspirin	500–1000 mg	A
Diklofenak	12,5–100 mg	A
Parasetamol	1000 mg (oral)	A
Kombinasi kafein	65–200 mg	B
Profilaksis		
<i>Amitriptyline</i>	10-100 mg	A
<i>Nortriptyline</i>	10-100 mg	A

Terapi Farmakologis Akut Migrain ^(4,5,10,11)

Tipe	Terapi Akut (Abortif)
Lini pertama	Ibuprofen 400 mg, ASA 1000 mg, Sodium naproksen 500-550 mg, Asetaminofen 1000 mg, Sodium dan potassium diklofenak 50-100 mg, Ketoprofen 100-150 mg
Lini kedua	Triptan: Sumatriptan oral 100 mg, Rizatriptan 10 mg, Zolmitriptan 2,5 mg Antiemetik: domperidone 10 mg atau metoklopramid 10 mg untuk mual
Lini ketiga	Sodium naproksen 500-550 mg kombinasi dengan triptan
Lini keempat	Analgesik kombinasi dosis tetap (dengan kodein jika perlu; tidak disarankan untuk penggunaan rutin)

Terapi Farmakologis Profilaksis Migrain ^(4,10,11,12)

Terapi Profilaksis	Level Rekomendasi	Dosis awal	Keterangan
Lini pertama: Propanolol	A	20 mg dua kali per hari	kontraindikasi pada penderita asma, penyakit vaskular, ibu hamil
Metoprolol	A	50 mg dua kali perhari	kontraindikasi pada penderita asma
Amitriptilin	B	10 mg malam	pertimbangkan jika pasien depresi, anxietas, insomnia; kontraindikasi: kelainan liver, ginjal, paru, glaukoma, dan hipertensi.
Nortriptilin	B	10 mg malam	seperti amitriptilin dengan efek antikolinergik
Lini kedua: Topiramate	A	25 mg/hari	mengantuk lebih rendah pertimbangkan sebagai pilihan lini pertama jika pasien <i>overweight</i>
Candesartan	C	8 mg/hari	sedikit efek samping; pengalaman terbatas dalam profilaksis
Lainnya Dilvalproat	A	250 mg/hari	perhatian pada kehamilan
Onabotulinum toxinA	A	155–195 unit	hanya untuk migrain kronik (<i>headache</i> \geq 15 hari/bulan)
Flunarizine		5–10 mg malam	perhatian pada pasien depresi
Venlafaxine	B	37,5 mg/hari	pertimbangkan untuk migrain pada penderita depresi

Perhatian Khusus Pada Tatalaksana Nyeri Kepala ^(5,13,14)

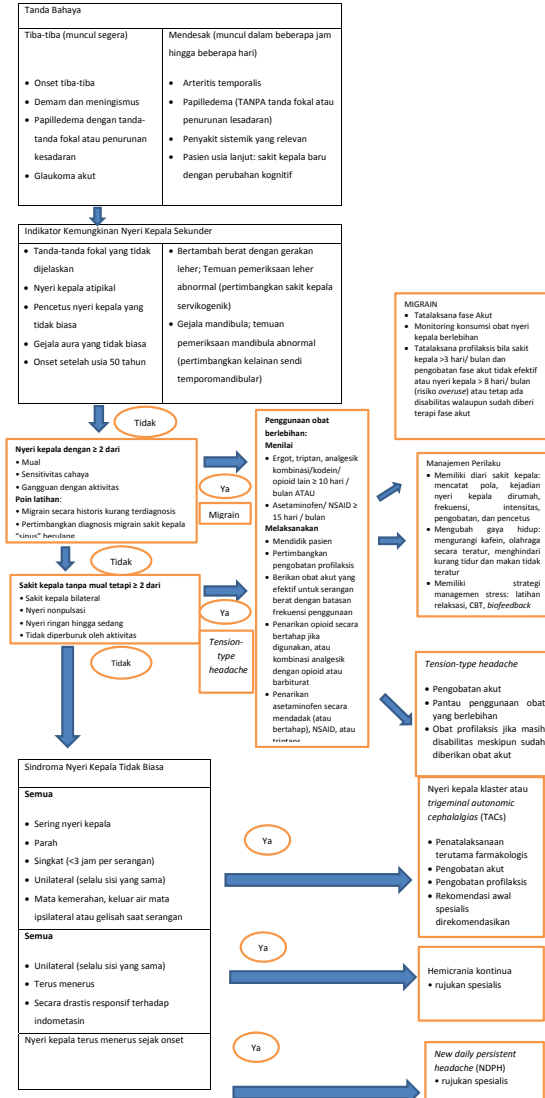
1. Singkirkan nyeri kepala sekunder ketika mendiagnosis nyeri kepala primer.
2. Pemeriksaan *neuroimaging* seperti x-ray sinus atau servikal, juga elektroensefalografi (EEG) tidak rutin dikerjakan pada pasien dengan nyeri kepala dengan pemeriksaan neurologis normal dan tidak ada tanda *red flag*.
3. Migrain seringkali tidak terdiagnosa dan tidak tertangani dengan baik sekalipun sudah berobat ke dokter.
4. Migrain perlu dipikirkan pada pasien nyeri kepala berulang intensitas sedang atau berat dan pemeriksaan neurologis normal.
5. Nyeri kepala akibat penggunaan obat berlebihan/*medication overuse headache* (MOH) dipertimbangkan pada pasien dengan migrain atau *tension-type headache* dengan penggunaan analgesik kombinasi, opioid, atau triptan pada ≥ 10 hari/bulan atau asetaminofen atau NSAID pada ≥ 15 hari/bulan.
6. Terapi migrain komprehensif termasuk modifikasi gaya hidup, faktor pencetus, pengobatan akut dan profilaksis serta strategi penanganan migrain.
7. Masih banyak terapi profilaksis yang belum diberikan pada pasien

Penutup

Diperlukan ketepatan dalam mendiagnosis nyeri kepala agar tatalaksana optimal berupa terapi akut dan preventif berbasis bukti klinis; integrasi terapi non farmakologis (terapi perilaku, kognitif, relaksasi, pengobatan komplementer, integratif, dan tradisional); evaluasi faktor lain termasuk diet, olahraga, dan tidur, yang mempengaruhi hasil pengobatan beserta komorbidnya. Rekomendasi khusus untuk memperluas akses tatalaksana pasien nyeri kepala termasuk menyiapkan petugas medis profesional dengan lebih banyak informasi dan

pendidikan untuk meningkatkan pelayanan nyeri kepala secara komprehensif.

Algoritma Pedoman Manajemen Perawatan Nyeri Kepala Primer pada Orang Dewasa (5,8,14)



Daftar Pustaka

1. GBD 2016 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet* 390 2017:1211–59
2. Dodick D, Edvinsson L, Makino T et al. Vancouver Declaration on Global Headache Patient Advocacy 2018. *Cephalalgia* 2018;38(13):1899–1909. International Headache Society. Sagepub.com/journals-permissions. DOI: 10.1177/033310241878164
3. International Headache Society. The third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
4. PERDOSSI. Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Kepala. Konsensus Nasional V. Surabaya: Airlangga University Press. 2018.
5. Becker WJ, Findlay T, Moga C et al. Guideline for primary care management of headache in adult. *Canada Family Psysician* 2015;61(18):670–679.
6. Gantenbein AR, Jäggi C, Sturzenegger M et al. Awareness of headache and of national headache society activities among primary care physicians – a qualitative study. *BMC Research Notes* 2013;6:118. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/118>.
7. Starling AJ. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):252-262. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.002>.
8. Lee VME, Ang LL, Soon DTL et al. The adult patient with headache. *Singapore Med J* 2018;59(8):399-406. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018094>
9. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP et al. Italian 337 guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J*

- Headache Pain 2012;13(S2):S31–S70.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *American Academy of Neurolog* 2012;78(17):1337–1345.
 11. Ong JJY, De Felice M. Correction to: Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2018;15(2):274–90. Springer. DOI: 10.1007/s13311-017-0599-7
 12. Mizusawa H, Sakai F, Tsuji S. Clinical Practice Guideline for Chronic Headache 2013. Japanese Society of Neurology.
 13. Bösner S, Hartel S, Diederich J et al. Diagnosing headache in primary care: a qualitative study of GPs' approaches. *British Journal of General Practice* 2014, DOI: 10.3399/bjgp14X681325
 14. Clinical Practice Guideline 2nd Edition. Primary Care Management of Headache in Adults. 2016.

Migraine Patients Care: Acute and Preventive Treatment

Isti Suharjanti

Migrain adalah kelainan kompleks yang ditandai dengan episode nyeri kepala berulang, paling sering unilateral, dan dalam beberapa kasus terkait dengan gejala visual atau sensorik, secara kolektif dikenal sebagai aura yang muncul paling sering sebelum nyeri kepala timbul, tetapi mungkin terjadi selama atau sesudahnya. ⁽¹⁾

Serangan migrain biasanya ditandai dengan nyeri kepala berat unilateral dan berdenyut, berlangsung 4–72 jam, dan sering disertai dengan mual, fonofobia, fotofobia (migrain tanpa aura). Aura paling sedikit 20% dari pasien migrain, yang berlangsung biasanya kurang dari 60 menit. Aura yang timbul paling sering visual, tetapi dapat melibatkan indera lain, atau kadang-kadang menyebabkan defisit motorik atau bicara. ^(1,2)

Pengobatan migrain melibatkan terapi akut (abortif) dan preventif (profilaksis). Pasien dengan serangan yang sering biasanya membutuhkan keduanya. Tindakan yang diarahkan untuk mengurangi faktor pencetus migrain juga umumnya disarankan. ⁽³⁾ Pengobatan akut bertujuan untuk membatalkan, atau setidaknya menghentikan, perkembangan nyeri kepala yang

telah muncul. Pengobatan pencegahan, yang diberikan bahkan dalam keadaan tanpa nyeri kepala, bertujuan untuk mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan serangan migrain, membuat serangan akut lebih responsif terhadap terapi abortif, dan mungkin juga meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pengobatan Akut Migrain

Tujuan mengobati episode migrain akut adalah (a) agar pasien nyeri kepala bebas sesegera mungkin, (b) untuk mengurangi gejala yang terkait seperti mual, muntah, fotofobia, atau fonofobia, yang berkontribusi terhadap disabilitas, dan (c) untuk mengurangi disabilitas dari serangan akut sehingga kualitas hidup secara keseluruhan dapat membaik. Selain itu, semakin banyak studi yang membuktikan bahwa pengobatan yang efektif agar terbebas dari rasa nyeri sesegera mungkin sebelum terjadi sensitisasi sentral dan alodinia. Tindakan ini dapat mengurangi kemungkinan pengembangan migrain yang berubah menjadi kronis. Pengobatan awal yang efektif untuk serangan individu, kita mungkin dapat memodifikasi gangguan tersebut.^(3,4)

Penderita harus mengerti tentang migrain dan bagaimana cara penanganan saat serangan, menghindari faktor pencetus, misalnya dengan teratur tidur, makanan, latihan dan menghindari stress.⁽⁵⁾ Lipton dan Stewart menanyakan pada pasien untuk pilihan mereka agar berhasil dalam pengobatan migrain akut dan mendapatkan respon dari pasien, sebagai berikut; (a) bebas nyeri, (b) tidak ada serangan nyeri berulang, (c) onset cepat dalam menghilangkan nyeri. (d) catatan harian nyeri kepala/kalender perlu dalam membantu identifikasi serangan migrain, faktor pencetus dan keberhasilan pengobatan.⁽⁶⁾ Pengobatan terbaik adalah efikasi yang tinggi, efek samping minimal, dan harga yang murah.⁽⁵⁾

Prinsip-prinsip pengobatan farmakologi pengobatan akut migrain adalah: ⁽⁷⁾

- Menurunkan frekwensi serangan nyeri kepala, berat dan lamanya.
- Menghindari nyeri kepala yang semakin meningkat.
- Mencegah nyeri kepala yang komplet
- Menurunkan disabilitas.
- Secara cepat dapat mengembalikan pada aktivitas yang normal
- Memperbaiki kualitas hidup (*Quality of Life*) seseorang.
- Menghindari terjadinya *medication overuse headache (MOH)*.
- Edukasi pada pasien tentang manajemen diri dari penyakitnya (misalnya menghindari faktor pencetus, hati-hati dalam penggunaan pengobatan akut, dan perubahan gaya hidup seperti tepat waktu tidur, makan dan latihan teratur)
- Gunakan pengobatan yang tepat pada saat awal (*stratified care*), yang biasanya memberikan hasil signifikan pada kasus-kasus migrain tertentu dengan dosis yang tepat dari golongan triptan, bukan pemberian pengobatan non spesifik.

Rekomendasi umum untuk pengobatan migrain akut adalah sebagai berikut ⁽⁸⁾ :

- Edukasi pada penderita migrain tentang kondisi pengobatannya dan juga mendorong untuk pengelolaan menegemen yang kurang pada penderita.
- Gunakan pengobatan yang spesifik (mis. Triptan, dihidroergotamin) pada penderita migrain dengan kondisi yang sedang sampai berat nyeri kepalanya atau pada penderita yang respon dengan pengobatan *Non*

Steroid Anti Inflamasi Drug (NSAID) atau penggunaan obat kombinasi.

- Pilih rute pemberian non oral untuk pasien migrain yang mempunyai gejala awal mual atau muntah yang signifikan
- Pertimbangkan obat penyelamat yang dikelola sendiri oleh pasien pada kondisi migrain yang parah dimana tidak berespon baik terhadap pengobatan lain.
- Menjaga terjadinya penggunaan obat berlebihan dengan cara memberikan edukasi dan pengobatan profilaksis pada penderita migrain yang mengalami nyeri kepala yang sering terjadi.

Strategi Pengobatan Akut Migrain.

Terdapat dua pendekatan dalam pengobatan serangan migren aku yaitu; *step care* dan *stratified care*.^(6,9)

Step Care

Pada pengobatan *step care* terdapat dua langkah yaitu, *step care across attacks* dan *step care within attack*. *Step care across attack* pasien dimulai dengan pemberian pengobatan non spesitik (pengobatan sederhana atau kombinasi), apabila dalam pengobatan memberikan hasil yang tidak memuaskan pasien diminta oleh klinisi untuk meningkatkan dosis pengobatannya, proses ini diulang sampai mendapatkan hasil yang memuaskan. Sedangkan pada *step care within attacks*, pada saat serangan dimulai dengan pemberian pengobatan non spesifik. Secara spesifik 2 jam setelah pengobatan biasanya pasien memberikan respon penilaian bila perlu diberikan pengobatan yang lain yaitu obat migren spesifik.^(6,9)

Stratified Care

Pemilihan awal pengobatan berdasarkan pengobatan yang dibutuhkan oleh pasien dengan mengevaluasi beratnya

disabilitas dari serangan migrennya dan kemudian diberikan pengobatan spesifik untuk menghindari kelanjutan disabilitasnya. Pendekatan disabilitas ini sebagai petanda beratnya suatu penyakit. ^(6,9)

Pentingnya Terapi Dini pada Serangan Migrain

Saat memeriksa perubahan nyeri kepala penderita migrain dan upaya untuk mengoptimalkan waktu pengobatan, sangat penting untuk membedakan antara keadaan 'dini' dan 'nyeri ringan'. Antara 81% - 90% dari serangan migrain dimulai dengan fase nyeri ringan, meskipun durasi fase ini bervariasi diantara pasien-pasien dan bahkan mungkin berbeda antara serangan pada pasien yang sama. Tergantung pada apakah serangan berkembang dengan cepat atau lambat, interval nyeri ringan yang dialami oleh penderita migrain dapat berlangsung dari hanya beberapa menit sampai lebih dari 1 jam. Juga mengenai intensitas nyeri pada tahap awal serangan migrain (dalam waktu 1 jam dari onset) mungkin sudah berkembang ke tingkat sedang atau berat. ⁽¹⁰⁾

Serangan migrain mungkin dipicu oleh stres, makanan, obat-obatan, bau, fluktuasi hormonal atau perubahan dalam kebiasaan tidur. Pemicu ini mengaktifkan sistem *trigeminovascular peripheral*, merangsang vasodilatasi dan pelepasan neuropeptida vasoaktif, yang mengakibatkan peradangan neurogenik dari pembuluh darah meningeal mengakibatkan timbulnya nyeri kepala. Saat serangan akut berlangsung, neuron sensorik di *Trigeminal nucleus caudalis (TNC)* menjadi peka. ini yang mengendalikan timbulnya sensitisasi sentral dimana menghasilkan fenomena alodinia dan nyeri otot. Triptans dan *NSAIDs* (Kalium diklofenak) dapat menghambat proses neurogenik peradangan serangan migrain, bertindak sebagai vosokonstriktor dari pembuluh darah otak,

dan blokade transmisi rasa sakit dari saraf trigeminal perifer ke batang otak dan sebagai antiinflamasi yang berlangsung saat serangan migren. Namun, jika pengobatan dimulai setelah terjadi sensitisasi sentral, respon terhadap terapi triptan kemungkinan menjadi berkurang^(10,11)

Obatan-obatan migrain abortif dibagi menjadi dua yaitu; golongan non spesifik dan spesifik. Abortif non spesifik; untuk serangan ringan sampai sedang atau serangan berat atau berespon baik terhadap obat yang sama dapat dipakai: analgetik *OTCs (Over The Counters)*, NSAIDs (oral), tabel 1.⁽¹²⁾ Abortif spesifik; bila tidak respon terhadap analgetik/NSAIDs, dipakai obat spesifik seperti : Triptans (naratriptans, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan). Dihydro ergotamin (DHE), Obat golongan ergotamin, tabel 2.⁽¹²⁾

Tabel 1 Terapi Abortif Migrain Non Spesifik^(12,13)

Nama obat	Dosis (mg)	Keterangan
Paracetamol	500-1000 mg/6-8 jam	
Aspirin/ Asam asetil salisilat (ASA) oral	500-1000 mg/4-6 jam	Dosis maksimal 4 gr/ hari Profil efikasi/torelabilitas baik, efek yang tak diinginkan pada gastrointestinal
Ibuprofen	400–800 mg/6 jam	dosis maksimal 2,4 g/hari
Naproxen sodium	275–550 mg/2–6 jam/hari	dosis maksimal 1,5 g/hari
Diklofenak potasium (powder)	50mg– 100mg/haridosis tunggal	Pada kasus-kasus serangan migren frequent dapat terjadi risiko abuse dan nyeri kepala kronis

Tabel 2 Terapi Abortif Spesifik Migrain Akut ^(12,13)

Nama obat	Dosis (mg)	Keterangan
5HT_{1B/1D} agonists		
Sumatriptan		
Subkutan	6	Onsetnya cepat dibandingkan dengan formulasi lainnya
Tablet	50–100	
Suppositoria	25	Bermanfaat apabila pemberian per oral tidak memungkinkan oleh karena mual
Nasal spray	20	Bermanfaat apabila pemberian per oral tidak memungkinkan oleh karena mual
Zolmitriptan		
Tablet	2,5	Onsetnya cepat
Oral disintegrating tablet	2,5	
Nasal spray	2,5–5	
Rizatriptan		
Tablet	5–10	Onsetnya cepat. Dosis optimal adalah 10 mg
Oral disintegrating tablet	10	Dosis yang direkomendasikan 5 mg pada pasien-pasien yang mendapat pengobatan propranolol yang mana meningkatkan kadar rizatriptan plasma.
Electriptan		
Tablet	20, 40	Dosis optimal adalah 40 mg (rasio efikasi/tolerabilitas terbaik) Dosis 20 mg direkomendasikan pada kasus gagal ginjal atau gagal hati
Almotriptan		
Tablet	12,5	Profil tolerabilitas baik

Frovatriptan		
Tablet	2,5	Waktu paruh panjang, profil tolerabilitas baik
Ergot derivatives		
Ergotamin oral, rectal, subcutaneous	1–2	Diindikasikan pada kasus serangan migren <i>infrequent</i> . Risiko terjadinya <i>abuse</i> dan nyeri kepala kronis. Penggunaan berlebihan dapat mengakibatkan ergotisme

Pengobatan akut migrain dianggap berhasil jika memenuhi kriteria; a) bebas nyeri sesudah 2 jam pengobatan, b) perbaikan nyeri dari skala nyeri kepala 2 (sedang) atau 3 (berat) menjadi skala nyeri kepala 1 (ringan) atau skala 0 (tidak ada nyeri kepala) sesudah 2 jam, c) efikasi pengobatan konsisten pada 2–3 kali serangan, d) tidak ada nyeri kepala rekuren / berulang dan tidak ada pemakaian obat lagi dalam waktu/pada 24 jam sesudah pengobatan berhasil. ⁽¹²⁾

Pengobatan Preventif Migrain

Intervensi farmakologis pada pengobatan nyeri kepala migrain adalah terapi akut, dengan tujuan menghentikan dan membatalkan serangan, dan terapi pencegahan. Konsorsium Nyeri Kepala Amerika 2000 menetapkan tujuan untuk perawatan pencegahan migrain adalah: (1) mengurangi frekuensi serangan hingga 50% dan mengurangi intensitas dan durasi, (2) meningkatkan respons terhadap terapi akut, (3) meningkatkan fungsi dan mengurangi disabilitas, dan (4) mencegah terjadinya nyeri kepala karena penggunaan obat-obatan berlebihan (*Medication Overuse Headache*) dan nyeri kepala kronis. ^(14,15)

Tindakan pencegahan seharusnya tidak terbatas pada pengobatan farmakologis. Pendekatan nonfarmakologis dapat mencakup terapi perilaku kognitif, teknik relaksasi, dan biofeedback. ^(14.15)

Tujuan dan Indikasi Terapi Preventif pada Migrain ⁽¹²⁾

Tujuan terapi profilaksis migrain mencakup:

- a). mengurangi frekuensi, berat dan lamanya serangan,
- b) meningkatkan respons pasien terhadap pengobatan akut,
- c) meningkatkan fungsi aktivitas sehari-hari serta mengurangi disabilitas, d) mencegah penggunaan analgesik yang berlebihan dan transformasi menjadi *Chronic Daily Headache*,
- e) mengurangi biaya pengobatan.

Indikasi Kriteria Pemberian Terapi Preventif Berdasarkan: ⁽¹²⁾

1. Apabila serangan migrain mempunyai dampak sangat buruk pada kehidupan sehari harinya, meskipun pasien telah mendapat pengobatan akut maupun perubahan pola hidup dan menghindari faktor pencetus. Frekuensi serangan migrain terlampau sering sehingga pasien berisiko jatuh pada ketergantungan obat migrain akut yang bisa menjadi *drug overused*.
2. Serangan nyeri kepala migrain sedang-berat lebih dari 3 hari per bulan, dengan pengobatan akut tidak efektif.
3. Serangan nyeri kepala migrain lebih dari 8 kali sehari, meskipun pengobatan akutnya efektif (hal ini bisa jatuh ke *drug overused headache*).
4. Serangan berulang > 2x/minggu yang mengganggu aktivitas, meskipun telah diberikan pengobatan akut yang adekuat.

5. Nyeri kepala migrain yang sering atau berlangsung > 48 jam.
6. Pengobatan akut gagal/tidak efektif.
7. Ada kontraindikasi obat, efek samping obat akut muncul.
8. Munculnya gejala-gejala dan kondisi yang luar biasa, contohnya migrain basiler hemiplegik, aura yang memanjang.
9. Keinginan penderita sendiri.

Silberstein dkk merekomendasikan langkah-langkah berikut untuk pencegahan optimal: ⁽¹⁴⁾

1. Mulai dengan dosis rendah.
2. Berikan masing-masing obat pencegahan percobaan yang memadai, ≥ 2 bulan.
3. Hindari hal mengganggu, kontraindikasi, atau penggunaan obat-obatan secara berlebihan
4. Evaluasi kembali terapi dan pentingnya tindak lanjut.
5. Diskusikan kontrasepsi pada wanita usia subur dan potensi risiko pengobatan dengan kehamilan.
6. Libatkan pasien dalam perawatan mereka untuk meningkatkan kepatuhan.
7. Pertimbangkan masalah komorbiditas, dan pilih satu macam obat untuk mengobati beberapa penyakit penyerta jika memungkinkan.
8. Pilih obat berdasarkan kemanjuran, preferensi pasien, profil sakit kepala, efek samping obat, dan keberadaan atau tidak adanya kondisi komorbiditas.

Obat-obat preventif migrain yang memiliki efikasi dan tolerabilitas meliputi beta bloker, *calcium channel blocker*, antiepilepsi, NSAID, dan antidepresan. Obat-obatan yang

direkomendasikan untuk terapi preventif migrain tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Terapi preventif migrain ^(13,16,17)

Terapi preventif	Dosis awal	Titrasi *Peningkatan dosis harian	Target dosis / kisaran terapeutik	Catatan
Lini pertama				
• Propanolol (level A)	20 mg dua kali per hari	40 mg/minggu	40-120 mg dua kali/hari	menurunkan frekuensi serangan. Kontraindikasi penderita asma, diabetes melitus, penyakit vaskuler perifer, <i>heart block</i> , ibu hamil.
• Metoprolol (level A)	50 mg dua kali perhari	50 mg/minggu	50-100 mg dua kali/hari	Kontraindikasi pada penderita asma
• Amitriptilin (level B)	10 mg malam	10 mg/minggu	10-100 mg malam	Pertimbangkan jika pasiendepresi, ansietas, insomnia, atau TTH. Kontraindikasi: kelainan liver, ginjal, paru, glaukoma, hipertensi.

Lini kedua

- | | | | | |
|-------------------------|--------------|----------------------|---|--|
| • Topiramate (level A) | 25 mg/ hari | 25 mg/ minggu | 50 mg dua kali/ hari | Pertimbangkan sebagai pilihan lini pertama jika pasien overweight
Sedikit efek samping; pengalaman terbatas dalam profilaksis
Interaksi dengan beberapa obat lainnya |
| • Candesartan (level C) | 8 mg/hari | 8 mg/ minggu | 16 mg/ hari | |
| • Gabapentin (level U) | 300 mg/ hari | 300 mg tiap 3-7 hari | 1200-1800 mg/ hari dibagi menjadi 3 dosis | |

Lainnya

- | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-----------------|--|---|
| • Dilvalproex (level A) | 250 mg/hari | 250 mg/ minggu | 750-1500 mg/ hari dibagi menjadi 2 dosis | Perhatian pada kehamilan |
| • Pizotifen | 0.5 mg/ hari | 0,5 mg/ minggu | 1-2 mg dua kali/ hari | Monitoring somnolen dan penambahan berat badan |
| • onabotulinumtoxinA (level A) | 155-195 unit | Tidak dititrasi | 155-195 unit tiap 3 bulan | Hanya untuk migren kronik (headache ≥ 15 hari/bulan) |
| • flunarizine | 5-10 mg malam | Tidak dititrasi | 10 mg malam | Perhatian pada pasien depresi |
| • venlafaxine (level B) | 37.5 mg/ hari | 37.5 mg/ minggu | 150 mg/ hari | Pertimbangkan untuk migrain pada penderita depresi |

Over the counter				
• Magnesium sitrat	300 mg dua kali/ hari	Tidak dititrasi	300 mg dua kali/ hari	Efektivitas terbatas; beberapa efek sampingnya
• Riboflavin	400 mg/ hari	Tidak dititrasi	400 mg/ hari	Efektivitas terbatas; beberapa efek sampingnya
• Butterbun	75 mg dua kali/ hari	Tidak dititrasi	75 mg dua kali/ hari	Efektivitas terbatas; beberapa efek sampingnya
• Coenzyme Q10	100 mg tiga kali per hari	Tidak dititrasi	100 mg tiga kali/ hari	Efektivitas terbatas; beberapa efek sampingnya

Banyak obat preventif tersedia, pedoman untuk pemilihan dan penggunaannya telah ditetapkan. Penyakit medis dan kondisi psikologis serta komorbid pada pasien dengan migrain lazim terjadi, klinisi harus mempertimbangkan komorbiditas ketika memilih obat preventif. Namun, pengobatan migrain yang optimal dan gangguan komorbiditas mungkin memerlukan penggunaan dua obat yang berbeda. ⁽¹⁸⁾ Preventif migrain dianggap berhasil apabila frekuensi serangan migrain menurun setidaknya 50 % per bulan selama 3 bulan. ^(12,18)

Ringkasan

Terapi farmakologi migrain akut ditujukan untuk menghentikan proses migrain secara menyeluruh cepat dan konsisten. Pemilihan langkah *stratified care* atau *step care* disesuaikan dengan derajat keparahan pasien. Pengobatan dini kurang dari 1 jam penting dilakukan untuk mencegah timbulnya

proses nyeri kepala berlangsung semakin memberat. Obat-obatan migrain akut digolongkan dalam analgesik non spesifik untuk nyeri sedang dan analgesik spesifik untuk nyeri derajat berat.

Pencegahan migrain setiap hari tetap menjadi tantangan bagi dokter. Ketika memutuskan pengobatan pencegahan (*preventive*), para klinisi harus mengingat frekuensi, keparahan, dan kecacatan migrain. Pemilihan obat harus didasarkan pada tingkat bukti ilmiah yang valid untuk kemanjuran, kejadian efek samping, dan komorbiditas pasien untuk mengobati berbagai gangguan pada saat itu serta meningkatkan kepatuhan.

Daftar Pustaka

1. Chalaw J, Migraine Headache Practice Essentials, Background, Pathophysiology in, Medscape, 2017
2. Sumelahti ML, Mattila K, Sillanmaki L, Sumanen M. Prescription pattern in preventive and abortive migraine medication. *Cephalalgia* 2011;31(16):1659–1663.
3. Chalaw J, Migraine Headache Treatment & Management, Medscape, 2019
4. Mathew NT. Treatment of Acute Migraine Attack in Evans E, Handbook of headache 2nd Edition
5. Lance JW, Goadsby PJ. Migraine Pathophysiology. In Lance JW, Goadsby P, Mechanism and management of Headache 7th Ed, Philadelphia, 2005;87–121
6. Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of Migraine. *Neurol Clin* 2009;27:417–427.
7. Methew NT. Treatment of Acute Attacks of Migraine. In Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache 2nd Ed, Philadelphia, 2005;60-87.
8. Bajwa ZH, Smith JH, Acute treatment of migraine in adult, www.uptodate.com, 2019

9. Methew NT. Treatment of Acute Attacks of Migraine. In Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache 2nd Ed, Philadelphia, 2005;60-87.
10. Gilmore B, Michael M. Treatment of Acute Headache. Am Fam Physician. 2011;83(3):271–280.
11. Kelley NE, Tepper DE. Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 1. Triptan, Dehydroergotamin, and Magnesium. Headache.2012;52(1):114-128.
12. Konsensus Nasional V Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Kepala. Kelompok Studi Nyeri Kepala PERDOSSI, 2018.
13. Becker WJ, Findly T, Moga C et al, Guideline for Primary Care Management of Headache in Adult, Canadian Family Physician 2015; 61(18):670-679
14. Estemalik E, Tepper S, Preventive treatment in migraine and The new US Guideline, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013:9709–720
15. Mitsikostas DD, Rapoport AM, New players in the preventive treatment of migraine BMC Medicine, 2015;13:279
16. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacology treatment for episodic migraine prevention in adult. American Academy of Neurology 2012;78(17)1337–1345.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018.
18. Silberstein SD, Preventive Migraine Treatment, Continuum (Minneapolis) 2015;21(4):973–989.

Cluster headache and other Trigeminal Autonomic Cephalgia

Hasan Sjahrir

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi 0,1% dari populasi. (Penyakit ini terdapat 1 dalam 1.000 orang). Rasio pria terhadap wanita adalah sekitar 2,5: 1. Didapati pada Umur 35-64 tahun. Kerabat tingkat pertama memiliki risiko 5-18 kali lebih tinggi, dan pada kerabat tingkat kedua dimana resiko 1-3 kali dibandingkan dengan populasi umum. Sebanyak 55% pasien pernah berpikir cenderung untuk bunuh diri (*suicide headache*). Berbagai kondisi komorbiditas termasuk gangguan depresi, gangguan tidur, gangguan kecemasan,

DIAGNOSTIK & GEJALA KLINIK

Pada saat serangan ditandai oleh rasa nyeri unilateral yang luar biasa terutama di divisi cabang pertama dari N.trigeminal dengan gejala otonom kranial unilateral terkait yang menonjol dan perasaan gelisah selama serangan.

3.1 Cluster headache

Diagnostic criteria:

- A. *At least five attacks fulfilling criteria B–D*
- B. *Severe or very severe unilateral orbital, supra-orbital and/ or*

- temporal pain lasting 15-180 minutes (when untreated)*
- C. *Either or both of the following:*
1. *at least one of the following symptoms or signs, ipsilateral to the headache:*
 - a. *conjunctival injection and/or lacrimation*
 - b. *nasal congestion and/or rhinorrhoea*
 - c. *eyelid oedema*
 - d. *forehead and facial sweating*
 - e. *miosis and/or ptosis*
 2. *a sense of restlessness or agitation*
- D. *Occurring with a frequency between one every other day and eight per day*
- E. *Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.*

3.1.1 Episodic cluster headache

Deskripsi: Serangan nyeri kepala cluster yang terjadi dalam periode yang berlangsung dari tujuh hari hingga satu tahun, dipisahkan oleh periode bebas rasa nyeri yang berlangsung setidaknya tiga bulan.

3.1.2 Chronic cluster headache

Deskripsi: Serangan nyeri kepala cluster yang terjadi selama satu tahun atau lebih tanpa remisi, atau dengan periode remisi yang berlangsung kurang dari tiga bulan.

3.2 Paroxysmal hemicranias

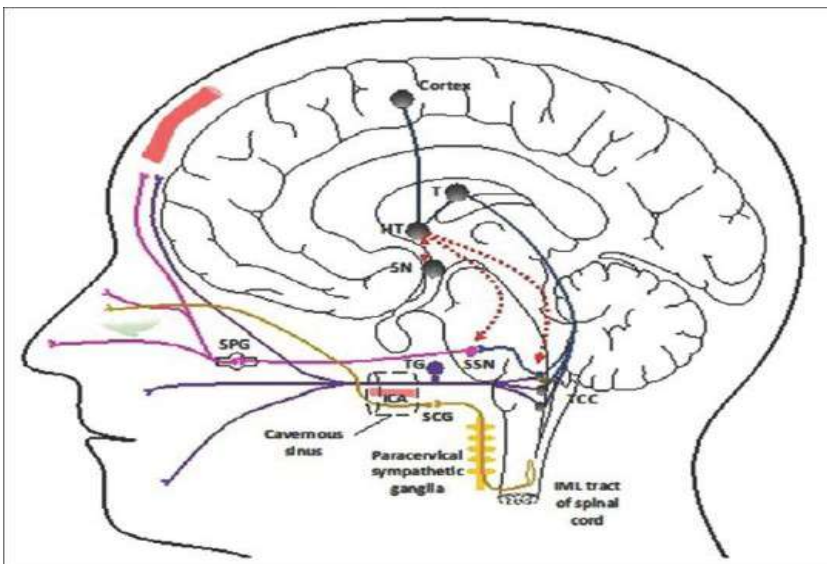
diagnostic criteria

- A. *At least 20 attacks fulfilling criteria B–E*
- B. *Severe unilateral orbital, supraorbital and/or temporal pain lasting 2–30 minutes*
- C. *Either or both of the following:*
 1. *at least one of the following symptoms or signs, ipsilateral to the headache:*
 - A. *conjunctival injection and/or lacrimation*
 - B. *nasal congestion and/or rhinorrhoea*
 - C. *eyelid oedema*

- D. forehead and facial sweating
 - E. miosis and/or ptosis
2. A sense of restlessness or agitation
- D. Occurring with a frequency of >5 per day
 - E. Prevented absolutely by therapeutic doses of Indomethacin
 - F. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Pathophysiology of Cluster Headache

Patofisiologi itu kompleks dan tidak sepenuhnya dapat dijelaskan. CH adalah nyeri kepala neurovaskular dengan perubahan vaskular otak didorong oleh efek aktivasi refleks trigeminal-otonom. Asal mula nyeri pada CH dan TACs mungkin perifer atau sentral. Refleks trigeminal-otonom adalah jalur yang terdiri dari koneksi batang otak antara saraf trigeminal dan aliran parasimpatis saraf kranial wajah N.VII dan diaktifkan dengan stimulasi jalur trigeminovaskular, peradangan neurogenik juga diproduksi oleh pelepasan neurotransmitter CGRP, histamin, dan vasoaktif. peptida di terminal parasimpatis



IML = Intermediolateral tract of spinal cord, SCG = Superior cervical ganglion, SN = Suprachiasmatic nucleus, TCC = Trigemino-cervical complex, SSN = Superior salivatory nucleus, SPG = Sphenopalatine ganglion, HT = Hypothalamus, ICA = Internal carotid artery PPG=pterygopalatine ganglion. ACC=anterior cingulate cortex, SSC=somatosensory cortex,

Nyeri aferen akibat aktivasi sistem trigeminovaskular melintasi divisi oftalmik N.V, mengambil sinyal dari pembuluh darah kranial dan duramater. Asal sentral dari HT posterior, aktivasi SSN, melalui refleks trigeminal-otonom (atau trigeminovaskular) (aktivasi tidak langsung) - menghasilkan peningkatan rangsangan serat parasimpatis dan dengan demikian dalam tanda-tanda otonom ipsilateral (injeksi konjungtiva, keluar air mata, hidung tersumbat dan rhinorrhoea). Input sinaps di TCC dan diproyeksikan ke struktur otak yang lebih tinggi seperti thalamus (T) dan korteks yang menghasilkan persepsi nyeri.

PH secara fungsional terhubung ke sistem trigeminal ipsilateral dan memiliki peran penghambatan. Disfungsi proyeksi ini dapat menyebabkan tidak hanya memfasilitasi terjadinya serangan, tetapi juga mempengaruhi durasi serangan tunggal.

HT secara fungsional terhubung ke sistem trigeminal ipsilateral dan area otak lainnya dari matriks nyeri. Garis putus-putus merah menunjukkan jalur di mana HT mengontrol atau memicu rasa sakit (lihat gambar).

Lesi saraf simpatis *third order* yang diduga disebabkan oleh perubahan vaskular ke ICA pada sinus kavernosa dengan iritasi berikutnya pada pleksus lokal serabut saraf, dapat menimbulkan gejala simpatis (sindrom Horner inkomplet)

Gejala-gejala seperti miosis dan ptosis (mis. Sindrom Horner tidak lengkap) diduga disebabkan oleh vasodilatasi yang diinduksi oleh parasimpatis dari arteri karotis interna dan gangguan fungsional serat okuliosimpatis yang berjalan melalui sinus kavernosa.

Aktivasi sistem trigeminovaskular dengan stimulasi struktur dural juga menyebabkan aktivasi saraf pada SSN dalam pons, yang merupakan asal sel untuk jalur vasodilator otonom parasimpatis kranial.

Ada aktivasi selanjutnya dari refleksi parasimpatis ini melalui aliran keluar dari SSN dan diteruskan melalui SPG, tetapi juga melalui saraf Fasialis (N Kranial ke-7).

Aktivasi saraf trigeminal dan otonom mendefinisikan *arc* refleksi trigeminal otonom, yang merupakan bagian integral dari patofisiologi nyeri kepala klaster dan TAC lainnya.

Evidence base therapy for CH.

Abotive treatment

Tujuan primer adalah pengurangan nyeri kepala pada 30 menit dan mencapai signifikansi pada kelompok CH episodik tetapi tidak pada CH kronis

1. Oksigen inhalasi (100%) dengan kecepatan 6–15 L / mnt oleh masker wajah *nonrebreather* telah terbukti mengurangi nyeri kepala pada CH ((rekomendasi Level A)

Mekanisme kerja oksigen dalam CH tidak sepenuhnya dipahami.

Telah terbukti bahwa oksigen memiliki efek penghambatan langsung pada serat parasimpatis kranial.

Pengobatan oksigen tidak berpengaruh pada aktivasi aferen trigeminal dalam respons stimulasi struktur dural. Tampaknya oksigen bertindak sebagai neuromodulator yang memengaruhi kadar neurotransmitter dan bekerja melalui penonaktifan busur refleksi trigemino-otonom.

2. Zolmitriptan Oral dan Intranasal, 5 dan 10 mg (Kelas 1, Level A)
3. Sumatriptan 20 mg pada pengobatan akut CH (B recomm)
4. DHE intranasal mengurangi intensitas, tetapi bukan durasi serangan cluster
5. *Second-line alternative octreotide* 100 µg untuk pasien yang gagal merespons atau memiliki kontraindikasi terhadap triptan

Treatments	AHS recommendations	EFNS recommendations
Abortive treatment		
100% oxygen by nonrebreather (high flow)	Level A	Level A
Sumatriptan 6 mg SC	Level A	Level A
Sumatriptan 20 mg intranasal	Level B	Level A
Zolmitriptan 5 mg intranasal	Level A	Level A/B
Zolmitriptan 10 mg intranasal	Level A	Level A/B
Zolmitriptan 10 mg oral	Level B	Level B
Zolmitriptan 5 mg oral	Level B	Level B
Lidocaine intranasal	Level C	Level B
Octreotide	Level C	Level B
SPG stimulation	Level B	N/A

Kingston WS and Dodick DW Ann Indian Acad Neurol. 2018 Apr; 21(Suppl 1): S9–S15.

Indometasin adalah pengobatan terbaik untuk Hemicrania Continua dan Paroxysmal Hemicrania.

Untuk pengobatan HC akut, piroksikam dan celecoxib telah menunjukkan hasil yang baik, sedangkan untuk celecoxib pengobatan jangka panjang, topiramate dan gabapentin adalah pilihan yang baik selain indometasin.

Untuk PH obat terbaik selain indometasin adalah piroksikam, baik untuk pengobatan akut maupun jangka panjang.

Untuk SUNCT (*Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) and SUNA (*Short-*

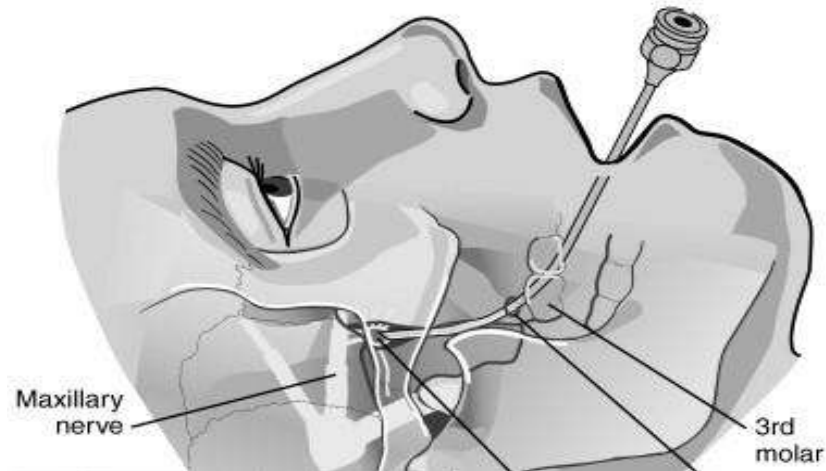
lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms) pengobatan yang paling efektif adalah lidokain intravena atau subkutan untuk pengobatan akut fase aktif dan lamotrigin untuk pencegahan mereka.

Pilihan terapi lain yang efektif adalah steroid intravena untuk perawatan akut dan topiramate untuk perawatan jangka panjang.

Teknik non-farmakologis telah menunjukkan hasil yang baik dalam SUNCT dan SUNA tetapi, karena mereka telah dicoba pada sejumlah kecil pasien, keandalan kemanjuran mereka buruk dan profil keselamatan mereka sebagian besar tidak diketahui.

DEVICE

1. Blokade ganglion sphenopalatine (SPG) dengan suntikan alkohol suprazygomatic menghilangkan rasa sakit pada 85% dari 120 pasien (tindak lanjut antara 6 bulan dan 4 tahun),
2. Ablasi frekuensi radio dari SPG
3. Suntikan kortikosteroid dan anestesi lokal diarahkan ke SPG.
4. Suntikan kortikosteroid dan anestesi lokal dan Botox diarahkan ke SPG.



• Nerve blocks and injections

- *Greater occipital nerve blockade (GON)*
 - *Single* injeksi steroid suboksipital benar secara komplet menekan serangan telah dicoba pada basis GON, cabang saraf C2, dapat menginhibisi jalur refleks trigeminal otonom

Interventional approaches

Resective and ablative surgery

- Pada pasien yang resistan terhadap obat, prosedur bedah intrakabel kronis harus dipertimbangkan.
- Metode destruktif seperti pada bagian trigeminal, rhizotomi gliserol, dan *radiosurgery*

Neurostimulation

- *Hypothalamic deep brain stimulation* effective untuk *severe* bilateral chronic CH

Botulinum Toxin A:

CH kronis setelah pemberian 50 IU toksin botulinum A. untuk mengurangi kadar CGRP plasma pada pasien. Namun, masih belum cukup ada bukti yang cukup untuk menjamin penggunaan toksin botulinum di CH

Lidocaine

Terdapat keberhasilan pengobatan CH dengan kokainisasi fossa pterigopalatin, lidokain 4% intranasal. Oleh karena itu Lidocain berguna sebagai terapi tambahan, tetapi tidak sebagai terapi lini pertama. Saat mengaplikasi lidokain, kepala harus bersandar 45° dan diputar ke sisi yang terkena 30° –40°. Efek sampingnya ringan.

Noninvasive vagal nerve stimulator (nVNS, gammaCore, ElectroCore)

2017, FDA menyetujui stimulator saraf vagus noninvasif pertama yang disebut “gammaCore” untuk pengobatan nyeri akut yang terkait dengan nyeri kepala cluster episodik untuk pasien dewasa di Amerika

Serikat.

PREVENTIF TERAPI CH

Treatments	AHS recommendations	EFNS recommendations
Transitional treatment		
Suboccipital steroid injections	Level A	N/A
Oral steroids	Level U	Level A
Oral triptans	Level U	N/A
Preventive treatment		
Verapamil	Level C	Level A
Lithium	Level C	Level B
Warfarin	Level C	N/A
Melatonin	Level C	Level C
Civamide intranasal	Level B	N/A
Topiramate	N/A	Level B
Noninvasive vagus nerve stimulation	N/A	N/A
Occipital nerve stimulation	N/A	N/A
Hypothalamic deep brain stimulation	N/A	N/A

Transitional treatment (or transitional prophylaxis)

- Prednison 1 mg / kg atau dosis minimum 40 mg
- Dosis tunggal metilprednisolon intravena 30 mg / kg
- DHE intravena mungkin merupakan terapi yang masuk akal
- Suntikan steroid suboksipital saat ini merupakan satu-satunya strategi pencegahan untuk mendapat rekomendasi Level A
- Sumatriptan 3 mg - 6 mg subkutan telah terbukti efektif sebagai Kelas 1

Short-term preventive treatment

- kortikosteroid terapi *short term* telah terbukti secara signifikan menurunkan kadar CGRP plasma dan meningkatkan ekskresi 6-sulfatoksimelatonin urin malam hari - metabolit melatonin yang stabil.
- metilprednisolon intravena dengan dosis 30 mg / kg.
- Methysergide, metabolit aktif di antaranya adalah methylergometrine, dosis harian 4-8 mg dan dapat ditingkatkan hingga 12 mg.
- Melatonin (tingkat C rekomendasi dari AHS dan EFNS) dengan dosis 10 mg
- Lithium 600–1500 mg setiap hari. memiliki rekomendasi Level C dari AHS dan Level B dari EFNS
- Lithium mungkin efektif, dosis awal harian awal adalah 300 mg atau 450 mg rilis berkelanjutan.
- Direkomendasikan untuk CH kronis ketika obat lain tidak efektif atau kontraindikasi.

Topiramate memiliki efek:

- penghambatan transmisi asam amino rangsang glutamatergik,
- penghambatan saluran kalsium yang menjaga tegangannya,
- peningkatan arus yang ditimbulkan oleh gamma-aminobutyric acid (GABA),
- blokade saluran Na⁺ yang cepat, dan
- penghambatan karbonat anhidrase.
- efek penghambatan pada neuron *nociceptive* trigeminovaskular.
- Dosis normal adalah 100 mg / hari (kisaran: 25-200 mg).
- Asam valproik menghambat peradangan neurogenik di dalam meninges melalui reseptor-mediated GABA. Dosis natrium valproat (600-2.000 mg)

Kepustakaan

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 2018 Cephalalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211
2. Karl B. Alstadhaug, Hilde Karen Offe available at <https://tidsskriftet.no/en/2015/08/cluster-headache>
3. Doesborg P and Haan J. Cluster headache: new targets and options for treatment [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):339
4. Choong CK et al. Headache 2017;57:1359-1374)
5. Wei DYT, Jonathan, Ong JJY, and Goadsby PJ. Ann Indian Acad Neurol. 2018 Apr; 21: S3–S8
6. Costa et al. Current Neuropharmacology, 2015, Vol. 13, No. 3
7. Gooriah R et al. Therapeutics and Clinical Risk Management 2015;11 1687–1696
8. Kingston WS and Dodick DW Ann Indian Acad Neurol. 2018 Apr; 21(Suppl) 1: S9–S15.
9. Baraldi et al. The Journal of Headache and Pain (2017) 18:71



EPILEPSY

Which Antiseizure Medicine can be Used in Women with Epilepsy ?

Fitri Octaviana

PENDAHULUAN

Penatalaksanaan perempuan dengan epilepsi tidak sama dengan pasien laki-laki. Epilepsi dapat mempengaruhi siklus menstruasi, fertilitas, fungsi reproduksi pada wanita. Terdapat sekitar 2,73 juta wanita dengan epilepsi di India, 52% di antaranya adalah usia reproduktif.¹ Di Amerika Serikat, sekitar 1,1 juta wanita reproduksi mengalami epilepsi.² Di Indonesia belum ada data yang pasti. Di RSUPN Dr Cipto Mangunkusuno (RSCM), pasien epilepsi wanita yang berusia reproduktif (16-40 tahun) sebesar 61,7%. Dibandingkan populasi secara umum, presentase wanita dengan epilepsi yang menikah lebih rendah yaitu sekitar 59%. Penggunaan Obat Antiepilepsi (OAE) selama usia reproduktif pada wanita dapat berpengaruh pada siklus menstruasi, pada saat kehamilan yaitu dapat meningkatkan risiko malformasi kongenital pada janin, dan juga berpengaruh selama masa menopause.

Wanita dengan epilepsi yang mengalami kehamilan sering sekali bertanya apakah Obat Antiepilepsi yang mereka

konsumsi aman untuk janin. Telah banyak diketahui bahwa paparan Obat Antiepilepsi (OAE) pada janin selama kehamilan dapat meningkatkan risiko kelainan malformasi kongenital dan rendahnya nilai IQ pada anak yang sedang dikandung.

Penelitian di Eropa mengumpulkan pertanyaan yang sering diajukan oleh wanita dengan epilepsi (WDE) yang sedang hamil dan menyusui.³ Pertanyaan tersebut antara lain: a. Risiko malformasi kongenital mayor (MKM) pada janin akibat OAE (35%); b. Data keamanan OAE terbaru terhadap janin (13%); c. Apakah OAE mempengaruhi bayi saat masa menyusui? (9%); d. OAE apa yang mempunyai risiko MKM yang rendah? (8%); e. Apakah konsumsi asam folat dan vitamin dapat mencegah MKM? (5%); f. Risiko perkembangan kognitif pada anak (5%); g. Risiko komplikasi kehamilan (misal: risiko abortus) (5%); h. Apakah risiko MKM menurun jika dosis OAE diturunkan? (4%). Terlihat bahwa pertanyaan yang paling sering adalah tentang keamanan OAE pada janin.

TERATOGENISITAS OAE PADA KEHAMILAN Malformasi Kongenital Mayor

Telah banyak diketahui bahwa paparan OAE pada janin saat kehamilan dapat meningkatkan risiko kelainan malformasi kongenital. Pada tahun 2009, *American Academy Neurology* (AAN) menyimpulkan bahwa OAE yang sangat berisiko meningkatkan angka kejadian Malformasi Kongenital Mayor (MKM) adalah Asam Valproat (VPA) dibandingkan dengan Karmabazepin (CBZ), Lamotrigin (LTG) dan Fenitoin (PHT). VPA meningkatkan risiko Malformasi Kongenital Mayor (MKM) tidak hanya digunakan sebagai politerapi melainkan juga sebagai monoterapi.⁴ Risiko MKM meningkat pada penggunaan OAE sebagai politerapi, tidak hanya pada VPA melainkan pada seluruh OAE.

Secara umum berbagai penelitian menunjukkan bahwa risiko MKM sekitar 3% pada penggunaan OAE sebagai monoterapi (sedikit di atas risiko MKM pada populasi normal) dan risiko meningkat menjadi 17% jika menggunakan OAE sebagai politerapi, yaitu 2 atau lebih jenis OAE.⁵ Sebagai contoh, risiko MKM pada penggunaan LTG sbg monoterapi di trimester pertama adalah 2,9% (CI 1,6-6,1), namun jika digunakan bersamaan dengan VPA risiko MKM meningkat menjadi 12,5% (CI 6,7-21,7).⁶

Karbamazepin (CBZ), LTG, PHT, Levetirasetam (LEV) kemungkinan besar tidak meningkatkan risiko MKM jika dibandingkan wanita hamil yang tidak terpapar OAE. Tabel 1 menunjukkan prevalensi MKM beberapa OAE dari berbagai penelitian.⁴ Pada tabel 2 terlihat bahwa 5 macam OAE yang dapat digunakan sebagai monoterapi yang paling kecil risiko relatifnya (RR) terhadap MKM berturut-turut adalah LTG, Okskarbazepin (OXC), LEV, PHT, CBZ. Sedangkan RR yang paling tinggi adalah VPA. Gabapentin (GBP) menunjukkan angka RR yang paling kecil namun sayangnya sampai saat ini belum digunakan sebagai pilihan monoterapi pada epilepsi. LTG memiliki angka RR paling rendah, oleh karena itu tabel 3 menunjukkan perbandingan OAE lain dibandingkan LTG terhadap kejadian MKM. Terlihat bahwa OAE monoterapi yang memiliki RR yang rendah jika dibandingkan LTG adalah LEV, PHT, CBZ, dan GBP.

Penelitian *Massachusetts General AED Pregnancy Registry* menunjukkan bahwa RR Topiramate (TPM) untuk menimbulkan MKM lebih tinggi dibandingkan LTG dan CBZ. Namun RR TPM terhadap MKM lebih rendah dibandingkan VPA dan fenobarbital (PHB). TPM meningkatkan risiko berat bayi lahir rendah (lebih rendah 300 gram dibandingkan bayi pada umumnya) dan *cleft palate*.¹¹

Risiko MKM semakin meningkat dengan meningkatnya dosis (*dose-dependent*). Dosis median VPA pada wanita yang melahirkan bayi dengan MKM adalah 1000 mg/hari, sedangkan pada wanita yang tidak melahirkan bayi dengan MKM adalah 750 mg/hari. Dari data ini dapat diambil kesimpulan bahwa pada risiko MKM pada penggunaan VPA dengan dosis ≤ 750 mg/hari tidak setinggi pada dosis > 750 mg/hari. Penggunaan dosis VPA ≥ 1000 mg/hari mempunyai risiko MKM 2 kali lipat dibandingkan dosis < 1000 mg/hari.⁷ Pada beberapa OAE lain, risiko MKM juga meningkat dengan meningkatnya dosis. Risiko MKM pada CBZ dosis ≤ 400 mg/hari lebih rendah dibandingkan dengan dosis > 400 mg/hari dan dosis > 1000 mg/hari (berturut-turut 1,3%, 3,2%, 7,7%). RR MKM pada penggunaan LTG dosis < 300 mg/hari adalah 1,7% dibandingkan dosis ≥ 300 mg/hari yaitu 3,6%. Penggunaan PHB dosis < 150 mg/hari mempunyai RR MKM 4,2% dibandingkan dosis ≥ 150 mg/hari dengan RR 13,7%.⁸

Beberapa OAE berperan pada terjadinya MKM tertentu. PHT, CBZ dan TPM berperan pada risiko terjadinya *palatal cleft*, sedangkan VPA berperan pada risiko defek penutupan *neural tube (neural tube defect)* dan *facial cleft*. PHB berperan pada terjadinya malformasi jantung.⁹⁻¹¹ Penelitian di Turki menunjukkan bahwa sebagian besar anak-anak yang dilahirkan dari ibu yang menggunakan VPA mengalami dismorfisme fasial dan anomali dental, dan risikonya meningkat dengan politerapi. Secara keseluruhan prevalensi MKM sebesar 6,8% dari seluruh ibu yang menggunakan OAE di .¹²

Perkembangan Kognitif

Pengaruh OAE tidak hanya terhadap MKM pada janin, namun dapat mempengaruhi perkembangan otak janin selama kehamilan. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa

penurunan kognitif pada anak yang lahir dari wanita epilepsi meningkat pada penggunaan VPA dan PHB saat kehamilan.

Penelitian menunjukkan bahwa paparan VPA in utero berhubungan dengan penurunan IQ anak lebih besar dibandingkan paparan terhadap PHT, CBZ, atau LTG. Penelitian lain yang membandingkan VPA dan Levetirasetam (LEV) menunjukkan bahwa anak yang terpapar LEV saat dalam kandungan memiliki angka insidens keterlambatan tumbuh kembang (*developmental delay*) dan nilai IQ yang sama dengan anak yang lahir dari populasi kontrol. Sedangkan anak yang terpapar VPA in utero mempunyai nilai IQ jauh lebih rendah dibandingkan kelompok LEV dan kontrol.¹³ Hal yang sama dijumpai pada penelitian di anak usia 6 tahun yang lahir dari WDE. Penggunaan VPA pada WDE berhubungan dengan menurunnya fungsi kognitif anak yang dilahirkan serta berkaitan dengan tingginya dosis.¹⁴

Tabel 1. Prevalensi MKM pada Berbagai OAE Dibandingkan Wanita Hamil yang Tidak Terpapar OAE ¹⁵

MK M	Tidak terpapar	LTG	CBZ	PHT	LEV	TP M	VPA	PHB	OX C	GB P	ZN S	CZP
NAAPR, 2012	%	1,1	2	2,9	2,4	4,2	9,3	5,5	2,2	0,7	0	3,1
	95% CI	0,37-2,6	1,4-2,8	1,5-5	1,2-4,3	2,4-6,8	6,4-13	2,8-9,7	0,6-5,5	0,02-3,8	0-3,3	0,4-10,8
UK Epilepsy and Pregnancy Register, 2006	%	3,5	3,2	3,7	0	7,1	6,2	NA	NA	3,2	NA	NA
	95% CI	1,8-6,8	2,1-4,9	1,3-10,2	0-14,9	2-22,6	4,6-8,2			0,6-16,2		
EURAP, 2011	%	NA	2	NA	NA	NA	5,6	5,4	NA	NA	NA	NA
	95% CI	1,19-3,24	(<300mg /hari)	NA	NA	NA	(<700mg /hari)	(<150 mg/hari)	NA	NA	NA	NA
		2,77-6,87	4,5	NA	NA	NA	10,4		NA	NA	NA	NA
			(≥300mg /hari)	NA	NA	NA	(≥700mg /hari)	13,7	NA	NA	NA	NA
			8,7	NA	NA	NA	24,2	(≥150m g/hari)	NA	NA	NA	NA
			(≥1000 mg/hari)	NA	NA	NA	(≥1500m g/hari)		NA	NA	NA	NA
			1,11-7,71	NA	NA	NA	3,6-8,17	2,51-	NA	NA	NA	NA
			4-6,89	NA	NA	NA	7,83-13,5	10,04	NA	NA	NA	NA
			5,24-	NA	NA	NA	16,19-	5,7-	NA	NA	NA	NA
			13,39	NA	NA	NA	33,89	26,26	NA	NA	NA	NA

Tabel 2. Risiko Relatif MKM berbagai OAE Dibandingkan Wanita yang Tidak Terpapar OAE⁴

MK	Tidak terpapar	LTG	CBZ	PHT	LEV	TPM	VPA	PHB	OXC	GBP	ZNS	CZP
Tdk terpapar sebagai referensi												
RR	Referensi	1,8	2,7	2,6	2,2	3,8	9	5,1	2	0,6	NA	2,8
95% CI		0,7-4,6	1-7	0,9-7,4	0,8-6,4	1,4-10,6	3,4-23,3	1,8-14,9	0,5-7,4	0,07-5,2		0,5-14,8

Singkatan: MKM=Malformasi Kongenital Mayor; LTG= Lamotrigin; CBZ= Carbamazepine; PHT= Phenytoin; LEV= Levetiracetam; TPM= Topiramate; VPA= Valproate; PHB= Phenobarbital; OXC= Oxcarbazepin; GBP= Gabapentin; ZNS= Zonisamide; CZP= Clonazepam

Tabel 3. Risiko MKM berbagai OAE dibandingkan dengan Wanita yang Menggunakan LTG⁴

MKM	LTG	CBZ	PHT	LEV	TPM	VPA	PHB	OXC	GBP	ZNS	CZP
LTG sebagai referensi											
RR	Referensi	1,5	1,5	1,2	2,2	5,1	2,9	1,1	0,3	NA	1,6
95% CI		0,9-2,5	0,7-2,9	0,6-2,5	1,2-4	3,0-8,5	1,4-5,8	0,4-3,2	0,05-2,5		0,4-6,8

Berat Bayi Lahir Rendah

Bayi yang dilahirkan dari WDE cenderung memiliki berat lahir rendah.¹⁰ Penggunaan TPM, Zonisamid (ZNS), VPA dan CBZ berhubungan dengan berat bayi lahir rendah.^{16,17} Secara umum risiko berat bayi lahir rendah pada WDE meningkat yaitu OR 1,3-1,6 dibandingkan populasi sehat, dan risiko pada WDE yang bebas kejang lebih rendah yaitu OR 1,34 (95%CI 1,01-1,84).¹⁸

Tatalaksana Epilepsi pada Kehamilan

MKM terutama terjadi pada paparan OAE di tahap awal kehamilan dan bahkan sebelum wanita epilepsi mengetahui bahwa dirinya hamil. Namun paparan OAE pada tahap akhir kehamilan juga dapat menimbulkan abnormalitas kongenital minor atau kesulitan belajar pada anak yang dikandung.⁵

Sebelum konsepsi, penggunaan OAE pada wanita dengan epilepsi (WDE) harus diperhatikan. WDE yang ingin hamil sebaiknya telah bebas bangkitan atau frekuensi bangkitan seminimal mungkin. Jika WDE telah bebas bangkitan selama 2-3 tahun maka OAE dapat dipertimbangkan untuk dihentikan karena terdapat risiko teratogenik. Jika OAE tidak dapat dihentikan, maka sebaiknya OAE digunakan dengan dosis efektif yang seminimal mungkin dan sedapat mungkin monoterapi. Asam valproat sebaiknya dihindari bahkan sejak sebelum konsepsi. Namun jika WDE telah menggunakan LTG, CBZ atau LEV maka OAE tidak perlu diubah.^{5,9}

Beberapa wanita dengan epilepsi (WDE) tidak mengalami peningkatan frekuensi bangkitan selama masa kehamilan. Namun beberapa penelitian meunjukkan bahwa terdapat peningkatan frekuensi bangkitan pada beberapa wanita (8-46%). Peningkatan frekuensi ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kepatuhan konsumsi OAE, penurunan

dosis OAE yang tidak seharusnya, penurunan kadar obat dalam plasma selama kehamilan (phenitoin, carbamazepin, phenobarbital, lamotrigin).⁵ Beberapa ahli menyarankan untuk memeriksa kadar obat dalam plasma selama kehamilan. Beberapa OAE mengalami penurunan kadar dalam plasma pada trimester II dan III, misalnya LTG, PHT, OXC, LEV, sedangkan CBZ paling sedikit dipengaruhi kehamilan.^{10,18} Selain kadar obat dalam plasma, kadar obat yang tidak terikat protein juga harus diukur karena terdapat perubahan ikatan obat terhadap protein selama kehamilan. Sehingga pemeriksaan kadar obat dalam plasma kadang tidak menunjukkan kadar obat yang sesungguhnya. Oleh karena itu pemantauan intensitas frekuensi serangan harus ketat.

Secara umum risiko teratogenik neonatus yang dilahirkan WDE meningkat pada penggunaan VPA dan makin meningkat pada penggunaan politerapi. Namun tidak semua penggunaan politerapi memberikan efek negatif terhadap neonatus. Risiko MKM pada penggunaan politerapi meningkat jika menggunakan VPA dan TPM. Sedangkan politerapi dengan menggunakan LTG dan LEV dapat meningkatkan kemungkinan bebas bangkitan pada WDE hamil tanpa meningkatkan risiko MKM.^{18,19}

Walaupun OAE mempunyai efek teratogenisitas terhadap janin, namun efek kejang (bangkitan) berulang yang sering pada WDE yang hamil terhadap risiko MKM janin lebih tinggi. Wanita epilepsi yang hamil dengan kejang (bangkitan) yang tidak terkontrol akan melahirkan bayi yang prematur, berat bayi lahir rendah. Sementara janin yang lahir dari wanita epilepsi yang hamil dengan bangkitan yang terkontrol mempunyai risiko MKM yang lebih rendah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa efek bangkitan yang tidak terkontrol

terhadap risiko MKM lebih tinggi dibandingkan risiko teratogenisitas OAE.

Risiko MKM pada bayi dapat dikurangi dengan pemberian suplemen asam folat. Asam folat diberikan sebelum konsepsi dan selama kehamilan dengan dosis yang dianjurkan adalah 5 mg/hari. Pada WDE yang menggunakan OAE *enzyme-inducer* selama kehamilan, bayi yang dilahirkan mempunyai risiko perdarahan. Profilaksis vitamin K diberikan dengan dosis 1 mg intramuskular pada bayi yang baru lahir.^{5,10,18}

Konseling pada WDE yang ingin hamil dan selama kehamilan sangat penting dilakukan. Hal-hal yang perlu disampaikan saat konseling adalah:

1. Informasi efek epilepsi dan OAE selama kehamilan harus diberikan kepada semua WDE usia reproduktif
2. Jika OAE akan diganti, maka penggantian OAE tersebut harus sudah selesai sebelum konsepsi
3. OAE monoterapi lebih diutamakan dengan dosis rendah yang seefektif mungkin
4. Risiko MKM meningkat pada WDE yang menggunakan OAE, risiko tersebut lebih meningkat pada penggunaan OAE politerapi. Risiko tertinggi MKM adalah penggunaan VPA.
5. Sebagian besar MKM terjadi pada tahap awal kehamilan, bahkan sering saat WDE belum mengetahui dirinya hamil.
6. WDE yang merencanakan kehamilan harus mengkonsumsi asam folat 5 mg/hari sebelum konsepsi dan selama kehamilan.

Kesimpulan

Risiko Malformasi Kongenital Mayor meningkat pada wanita dengan epilepsi yang menggunakan OAE. Risiko MKM

terbesar adalah pada penggunaan VPA. Risiko MKM yang relatif rendah adalah pada penggunaan LTG, CBZ dan LEV. Penggunaan OAE politerapi yang melibatkan LTG dan LEV dapat dipertimbangkan. Sedapat mungkin menggunakan OAE dengan dosis rendah yang efektif. Penggunaan asam folat dapat mengurangi risiko MKM. Sangat penting diberikan konseling sebelum konsepsi pada wanita dengan epilepsi usia reproduktif.

Daftar Pustaka

1. Amudhan S, Gururaj G, Satishchandra P. Epilepsy in India I: Epidemiology and public health. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Sep;18(3):263–77.
2. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology*. 2000;55(5 Suppl 1):S21-31; discussion S54-58.
3. Rappencu AE, Lindhout D, Bulk S. Frequently asked questions on epilepsy, pregnancy and lactation: A EURAP-NL report. *Seizure*. 2012 Oct;21(8):606–9.
4. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692–9.
5. Crawford P. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Nov;46(s9):117–24.
6. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):955–60.
7. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. 2012 Apr;21(3):215–8.
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP

- epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):609–17.
9. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology.* 2008 Sep 30;71(14):1109–17.
 10. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009 Jul 14;73(2):142–9.
 11. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov;207(5):405.e1-7.
 12. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 Feb 28;15(1):19–27.
 13. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, Garcia-Finana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun;84(6):637–43.
 14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244–52.
 15. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Mar;9(2):118–29.

16. Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Smith CR, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):21–8.
17. Pennell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav EB.* 2012 Aug;24(4):449–56.
18. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics.* 2016 Oct;13(4):811–20.
19. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2018 Aug;138(2):115–21.

Focal Seizure : What Anti Seizure Medication to be Chosen

Endang Kustiowati

Pendahuluan

The International League Against Epilepsy (ILAE) telah mengeluarkan versi 2017 dari klasifikasi tipe bangkitan. Dalam klasifikasi dasar (*basic classification*) bangkitan pertama kali dikategorikan berdasarkan jenis onset, yaitu bangkitan fokal , bangkitan umum, dan bangkitan onset yang tidak diketahui. Klasifikasi yang diperluas (*The expanded classification*) menyediakan tingkatan bangkitan yang lain, dibuat di atas kerangka klasifikasi dasar. Bangkitan fokal terbatas pada satu hemisfer saja, dapat dilokalisasi secara terpisah atau didistribusikan secara lebih luas, dan dapat berasal dari struktur subkortikal. Semiologi (gejala / tanda) yang terjadi selama bangkitan dapat memungkinkan identifikasi area pada otak, atau lobus atau hemisfer yang terlibat pada onset bangkitan dan penyebarannya.¹

Faktor ketika memilih perawatan yang tepat untuk pasien, termasuk jenis bangkitan, terapi obat antiepilepsi (OAE), usia, kondisi komorbiditas, dan ekonomi. Faktor-faktor yang

dapat membantu dalam memilih OAE spesifik untuk pasien tertentu termasuk jenis dosis dan formulasi, serta jadwal titrasi. Faktor yang secara jelas membedakan satu OAE dari yang lain adalah adanya kondisi komorbiditas tertentu, potensi interaksi obat-obat, keamanan, dan tolerabilitas dengan OAE yang lebih baru dibandingkan OAE generasi lama, yang menginduksi enzim.²

Bangkitan Fokal

Bangkitan fokal didefinisikan berasal dari jaringan yang terbatas pada satu hemisfer saja, dilokalisasi secara terpisah atau didistribusikan secara lebih luas. Bangkitan fokal dapat berasal dari struktur subkortikal. Klasifikasi selanjutnya adalah tingkat kesadaran. Kesadaran secara operasional didefinisikan sebagai pengetahuan tentang diri dan lingkungan. Selama bangkitan fokal tanpa gangguan kesadaran, kesadaran akan utuh. Jika kewaspadaan terhadap kejadian tersebut terganggu, maka bangkitan tersebut diklasifikasikan sebagai bangkitan fokal dengan kesadaran terganggu.¹

Bangkitan fokal dapat bermanifestasi motorik, sensorik, psikis, atau gejala otonom tanpa kehilangan kognisi. Manifestasi dari gerakan yang tidak diinginkan atau perubahan pendengaran atau bau yang tidak terkontrol dapat juga terjadi. Pasien dapat melaporkan *déjà vu*, perasaan akan datangnya malapetaka, atau kecemasan. Perubahan intuitif ini, disebut sebagai aura, biasa terjadi pada kebanyakan bangkitan fokal.³

Persentase distribusi bangkitan fokal bervariasi sesuai usia. Bentuk genetik biasanya terjadi pada anak-anak namun bisa juga karena penyebab struktural atau tidak diketahui selama masa remaja dan dewasa muda. Insiden bangkitan fokal lebih tinggi di negara-negara berkembang, karena adanya faktor-faktor risiko lingkungan seperti cedera otak perinatal, dan

berbagai penyakit parasit (malaria, *onchocerciasis*, *cysticercosis* atau *toxocariasis*). Sejauh ini epilepsi fokal adalah epilepsi yang paling umum pada orang dewasa.^{4,5}

Obat Anti Epelepsi

OAE tidak bersifat preventif atau kuratif dan digunakan semata-mata sebagai alat untuk mengendalikan gejala. Tiga kelas utama mekanisme yang diakui: modulasi saluran ion *votaged-gated*; peningkatan neurotransmisi penghambat *gamma-aminobutyric acid* (GABA); dan pelemahan *glutamate-mediated excitatory neurotransmission*. Mengetahui cara kerja OAE memiliki implikasi penting untuk praktik klinis, terutama ketika memilih obat alternatif untuk menggantikan agen yang sebelumnya tidak efektif atau ketika menambahkan obat baru ke rejimen yang ada.⁶ Berdasarkan definisi baru epilepsi ILAE, pengobatan OAE harus dimulai pada pasien dengan:

1. Setidaknya dua bangkitan yang tidak diprovokasi (atau refleks) yang terjadi > 24 jam terpisah;
2. Satu bangkitan yang tidak diprovokasi (atau refleks) dan kemungkinan terjadinya bangkitan lebih lanjut dengan risiko kekambuhan umum (setidaknya 60%) setelah dua bangkitan yang tidak diprovokasi, terjadi selama 10 tahun ke depan;
3. Diagnosis sindrom epilepsi.

Faktor risiko untuk berulangnya bangkitan meliputi: cedera otak sebelumnya (Level A); EEG dengan kelainan epileptiformis (Level A); kelainan pencitraan otak yang signifikan (Level B); dan terjadinya bangkitan nokturnal (Level B). Pertimbangan penting lainnya adalah jenis dan perjalanan alami dari epilepsi dan sindrom epilepsi. OAE yang dipilih pada epilepsi fokal idealnya harus sepenuhnya mengendalikan bangkitan, dapat ditoleransi dengan baik tanpa masalah keamanan jangka panjang

terutama teratogenisitas, mudah diberikan, tidak ada interaksi obat, memiliki farmakokinetik yang baik, mungkin tidak perlu pemantauan serum, dan memiliki biaya rendah. Namun, tidak ada OAE yang memenuhi kriteria ini. Pilihan OAE tergantung pada banyak faktor.⁵

Mekanisme aksi OAE cenderung serupa pada orang dewasa dan anak-anak usia sekitar > 2 tahun, usia di mana GABA tidak lagi mengalami depolarisasi, sinapsis awal kehidupan dini yang berlebihan telah stabil, dan fase mielinisasi yang paling cepat telah berlalu. Perbedaan utama antara anak-anak dan orang dewasa sehubungan dengan OAE tampaknya berkaitan dengan keamanan dan farmakokinetikanya.⁷

Gold standart pengobatan awal epilepsi fokal onset baru adalah monoterapi. Keuntungan monoterapi meliputi: memungkinkan evaluasi efikasi dan efek samping dari OAE yang dipilih; mengurangi toksisitas; menghilangkan risiko interaksi farmakologis antara OAE; meningkatkan kepatuhan obat; dan meminimalkan biaya. Perawatan OAE umumnya dimulai dengan dosis rendah, yang kemudian meningkat seiring waktu ke dosis optimal. Titrasi bertahap dapat meningkatkan tolerabilitas sistem saraf pusat, mengurangi risiko efek samping atau keduanya.⁵

Beberapa OAE pada Bangkitan Fokal

Memulai pengobatan merupakan keputusan yang dibuat dengan hati-hati dan risiko pengobatan perlu dipertimbangkan dengan serius. Efek samping penting termasuk yang terjadi dalam jangka pendek hingga efek jangka panjang, reaksi idiosinkratik, dan teratogenisitas.⁸

Tabel 1. OAE untuk Bangkitan Fokal ⁵

OAE Standard	OAE Baru
Fenitoin	Levetiracetam
Fenobarbital	Lamotrigin
Karbamazepin	Oxcarbazepin
Valproat	Eslicarbazepine acetate
	Lacosamide
	Zonisamide
	Topiramate
	Perampanel
	Gabapentin
	Pregabalin

Bangkitan Fokal pada Dewasa

Sejumlah OAE yang dilisensikan di seluruh dunia sebagai monoterapi untuk bangkitan fokal pada orang dewasa termasuk *carbamazepine* (CBZ), *lamotrigine* (LTG), *topiramate* (TPM), *gabapentin* (GBP), *levetiracetam*, *phenytoin* (PHT), *sodium valproate* (VPA), *zonisamide*, *sodium*, *pregabalin*, *oxcarbazepine* (OXC), *felbamate*, *clobazam*, *clonazepam*, *acetazolamide* dan *sulthiame*. ILAE baru-baru ini menyoroiti fakta bahwa *levetiracetam* dan *zonisamide* sekarang memiliki bukti kelas 1 - 2 berdasarkan uji coba yang menunjukkan *non-inferiority* (tetapi bukan superioritas) bila dibandingkan dengan CBZ untuk remisi 6 bulan. Namun uji coba ini tidak memberikan data tentang hasil jangka panjang seperti 12 bulan atau tingkat remisi yang lebih lama yang akan menginformasikan keputusan klinis dengan lebih baik. OAE lain (CBZ, LTG, OXC, *phenobarbitone* [PB], TPM, GBP dan PHT) dinilai memiliki bukti kelas 3 dalam epilepsi fokal. LTG tercatat tidak kalah dengan CBZ untuk remisi 12 bulan. . Untuk *time to*

treatment failure, LTG secara signifikan lebih baik daripada OAE lain dan PB adalah yang terburuk. Tidak ada perbedaan signifikan yang diidentifikasi antara CBZ dan OXC, VPA, TPM, GBP atau PHT untuk remisi 12 bulan, CBZ secara signifikan lebih baik daripada GBP dan VPA. *The National Institute of Clinical Excellence* UK, sebagai pengobatan lini pertama, mereka merekomendasikan untuk menawarkan CBZ atau LTG untuk epilepsi fokal pada anak-anak, remaja dan orang dewasa.^{8,9}

Sesuai pedoman NICE, pada pasien dalam keadaan hamil, obat pilihan adalah lamotrigin, dosis dipertahankan pada < 300 mg / hari. Idealnya, pantau konsentrasi sebelum pembuahan, selama kehamilan, dan di masa nifas. Tidak direkomendasikan *carbamazepine* karena risiko malformasi janin yang relatif lebih tinggi (ketika dosisnya ≥ 400 mg / hari) dan induksi enzim komponen oestrogenik dari kontrasepsi oralnya. Levetiracetam juga dapat dipertimbangkan karena efektif dan data awal menunjukkan risiko teratogenesis yang rendah.¹⁰

Bangkitan Fokal pada Lanjut Usia

Tidak ada OAE memiliki bukti kelas I atau kelas II baru mengenai kemanjuran atau efektivitas pada orang dewasa lanjut usia dengan bangkitan fokal. Dua AED (CBZ, LTG) memiliki tambahan bukti RCT *double-blind* kelas III mengenai efektivitas pada orang dewasa lanjut usia dengan bangkitan fokal. Satu-satunya pembanding yang memadai untuk kategori ini adalah GBP dan LTG. Satu-satunya pembanding yang memadai untuk kategori ini adalah GBP dan LTG. GBP dan LTG ditetapkan (level A); CBZ mungkin (level C); dan TPM dan VPA berpotensi (level D) efektif sebagai monoterapi awal untuk

orang dewasa lanjut usia dengan bangkitan fokal yang baru didiagnosis atau tidak diobati.⁹

Bangkitan Fokal pada Anak-anak

Tidak ada OAE yang memiliki bukti kelas I atau kelas II baru mengenai kemanjuran atau keefektifan pada anak-anak dengan bangkitan fokal. Tiga OAE (CBZ, VGB, dan ZNS) memiliki bukti RCT label terbuka kelas III tambahan mengenai kemanjuran atau efektivitas pada anak dengan bangkitan fokal. Perbandingan yang memadai untuk kategori ini adalah OXC. OXC (level A); CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, dan VGB mungkin (level C); dan clobazam (CLB), CZP, LTG, dan ZNS berpotensi (level D) efektif sebagai monoterapi awal untuk anak-anak dengan bangkitan fokal yang baru didiagnosis atau tidak diobati.⁹

OAE Baru untuk Bangkitan Fokal

Terdapat 12 agen telah dikembangkan untuk mengobati epilepsi dewasa sejak akhir 1980-an. Beberapa OAE yang lebih baru menunjukkan efikasi yang serupa dengan obat yang lebih lama (kebanyakan karbamazepin) untuk pengobatan epilepsi fokal onset baru pada orang dewasa. OAE ini termasuk levetiracetam, *lamotrigine*, *oxcarbazepine*, dan *topiramate* dan di beberapa negara gabapentin. Pedoman NICE yang diperbarui merekomendasikan *carbamazepine* atau *lamotrigine* sebagai pengobatan lini pertama untuk anak-anak, remaja, dan orang dewasa dengan bangkitan fokal yang baru didiagnosis; jika ini tidak sesuai atau tidak dapat ditoleransi, NICE merekomendasikan levetiracetam, *oxcarbazepine*, atau *sodium valproate*. *American Academy of Neurology* mendukung memulai pengobatan dengan OAE lama dan lamotrigin, gabapentin, *oxcarbazepine*, atau *topiramate*. Pilihan akan

tergantung pada karakteristik masing-masing pasien. ILAE hanya mendukung karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat sebagai monoterapi awal untuk bangkitan fokal pada orang dewasa dan lamotrigin dan gabapentin untuk orang tua. Atas dasar *double blind*, studi monoterapi acak levetiracetam versus *carbamazepine* ER pada epilepsi yang baru didiagnosis, yang memenuhi kriteria ILAE, levetiracetam juga dapat direkomendasikan untuk indikasi ini.¹⁰

Kesimpulan

Pengobatan pada pasien dengan epilepsi fokal sering kali menantang. Monoterapi harus menjadi strategi awal.⁵ Ketika memulai pengobatan, prinsip penting untuk mengklasifikasikan sindrom epilepsi karena dapat menginformasikan pilihan pengobatan awal, tetapi yang lebih penting menginformasikan kemungkinan prognosis dengan perawatan apa pun yang dipilih. CBZ dan LTG direkomendasikan perawatan lini pertama. Beberapa OAE yang lebih baru mungkin ditoleransi lebih baik.⁸ Hampir semua OAE generasi kedua dan ketiga telah disetujui berdasarkan pada efikasi dan keamanannya sebagai pengobatan tambahan untuk bangkitan fokal.² CBZ dan OXC (dan mungkin CLB) tampaknya memiliki bukti paling kuat untuk penggunaan lini pertama pada epilepsi onset fokal pediatrik. Menurut ILAE tentang efikasi dan efektivitas antiepileptik sebagai monoterapi awal menunjukkan bukti Level A untuk *carbamazepine*, fenitoin, levetiracetam, dan zonisamide untuk bangkitan fokal pada orang dewasa, *carbamazepine* memiliki kemanjuran yang sama dengan OAE yang lebih baru untuk bangkitan fokal.^{5,7}

Daftar Pustaka

1. Fisher R, Cross H, D'Souze C, French J, Haut S, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types .Epilepsia, 58(4):531–542, 2017
2. Bendabis S, Stefan H, Morita D, Abaou-Khali B, Hogan R. Pharmacologic Decision-making in the Treatment of Focal Epilepsy— A Critical Comparison of Antiepileptic Drugs. US Neurology, 2014;10(2)
3. Barton L, Hornecker J. Eslicarbazepine and Other Treatment Advances for Focal Seizures. US Pharm. 2017;42(1):HS21-HS24.
4. Coppola G, Lapadre G, Operto F, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. Drug Design, Development and Therapy 2017;11 643–657
5. Murthy J M. New-onset focal epilepsy in adults: Antiepileptic drug treatment. Neurol India 2017;65, Suppl S1:78-82
6. Sills G. Mechanisms of action of antiepileptic drugs . Epilepsy 2017 from bench to site. 2017: p295-303
7. Stevens C, Stafstrom C. Pharmacotherapy for Focal Seizures in Children and Adolescents . Springer Nature Switzerland AG. 2018
8. Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. Expert Opin. Pharmacother. 2014;15(11):1543-1551
9. Glauser T, Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes Epilepsia,2013;54(3):551–563
10. Brodie M, Kwan P. Newer drugs for focal epilepsy in adults. BMJ 2012;344:e345



Neurootology & Neuroophthalmology

Balance and Coordination System : Normal to Abnormal State

Ida Ayu Sri Indrayani

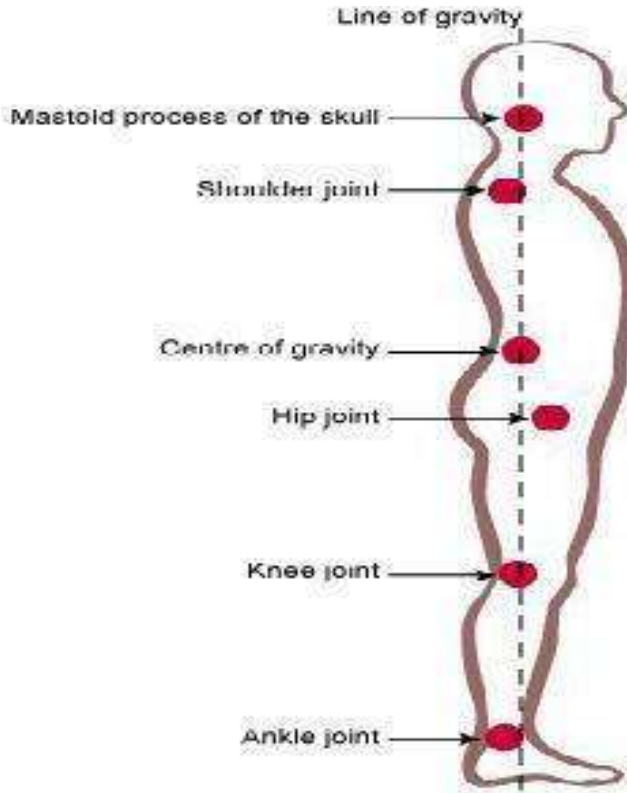
A. Pendahuluan

Keseimbangan adalah kemampuan untuk mempertahankan orientasi dari tubuh dan bagian – bagian tubuh dalam hubungannya dengan lingkungan sekitarnya.¹ Definisi keseimbangan menurut O’Sullivan (1981), adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan pusat gravitasi pada bidang tumpu terutama ketika dalam posisi tegak. Keseimbangan terbagi menjadi 2 yaitu statis dan dinamis. Keseimbangan statis adalah kemampuan untuk mempertahankan posisi tubuh dimana *Center of Gravity* (COG) tidak berubah. Contoh keseimbangan statis saat berdiri dengan satu kaki, menggunakan papan keseimbangan. Keseimbangan dinamis adalah kemampuan untuk mempertahankan posisi tubuh dimana (COG) selalu bergerak, contoh saat berjalan².

Keseimbangan tergantung pada input terus menerus dari tiga sistem yaitu sistem vestibular (labirin), sistem proprioseptif (somatosensorik) dan sistem visual, serta motorik (muskuloskeletal, otot, sendi jaringan lunak) yang keseluruhan kerjanya diatur oleh sistem vestibuler perifer maupun pusat serta integrasinya dengan batang otak dan serebelum.¹

Beberapa faktor yang mempengaruhi keseimbangan pada tubuh manusia yaitu yang pertama pusat gravitasi (*center of gravity*-COG). *Center of gravity* merupakan titik gravitasi yang terdapat pada semua benda baik benda hidup maupun mati, titik pusat gravitasi terdapat pada titik tengah benda tersebut, fungsi dari *Center of gravity* adalah untuk mendistribusikan massa benda secara merata, pada manusia beban tubuh selalu ditopang oleh titik ini, maka tubuh dalam keadaan seimbang. Tetapi jika terjadi perubahan postur tubuh maka titik pusat gravitasi pun berubah, maka akan menyebabkan gangguan keseimbangan (*unstable*). Titik pusat gravitasi selalu berpindah secara otomatis sesuai dengan arah atau perubahan berat, jika *centre of gravity* terletak di dalam dan tepat ditengah maka tubuh akan seimbang, jika berada diluar tubuh maka akan terjadi keadaan *unstable*. Pada manusia pusat gravitasi saat berdiri tegak terdapat pada 1 inchi di depan vertebrae S2 (sacrum 2)².

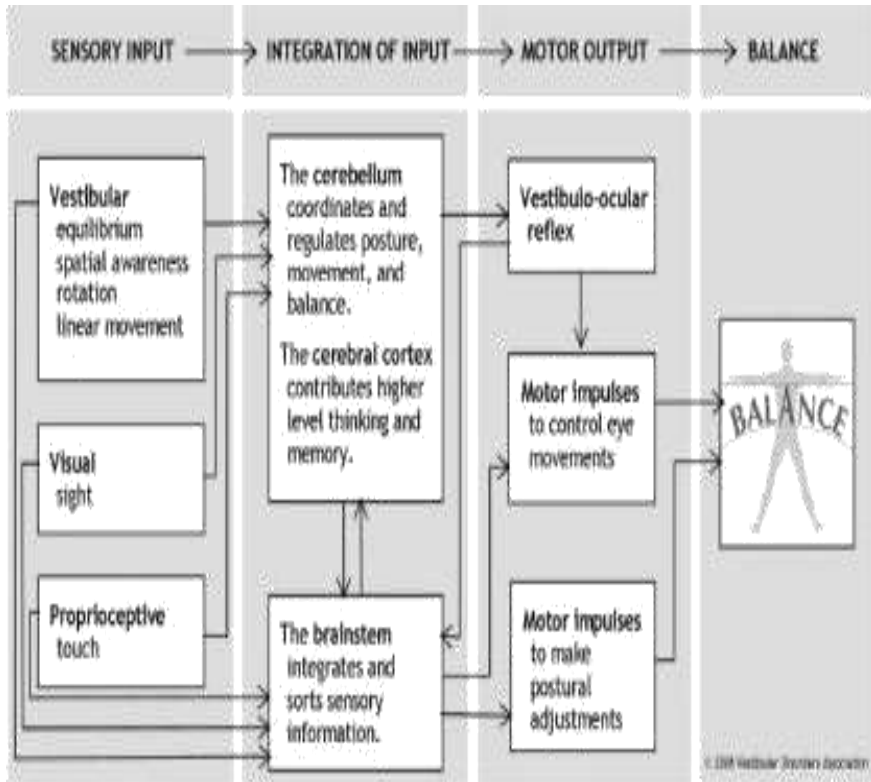
Faktor kedua yang mempengaruhi keseimbangan pada tubuh manusia adalah garis gravitasi (*Line of Gravity* -LOG)².



Gambar 1. Line Of Gravity

(Sumber :<http://sielearning.tafensw.edu.au>)

Faktor ketiga adalah *Base of Support* (BOS) merupakan bagian dari tubuh yang berhubungan dengan permukaan tumpuan. Ketika garis gravitasi tepat berada di bidang tumpu, tubuh dalam keadaan seimbang. Stabilitas yang baik terbentuk dari luasnya area bidang tumpu. Semakin besar bidang tumpu, semakin tinggi stabilitas. Misalnya berdiri dengan kedua kaki akan lebih stabil dibanding berdiri dengan satu kaki. Semakin dekat bidang tumpu dengan pusat gravitasi, maka stabilitas tubuh makin tinggi².

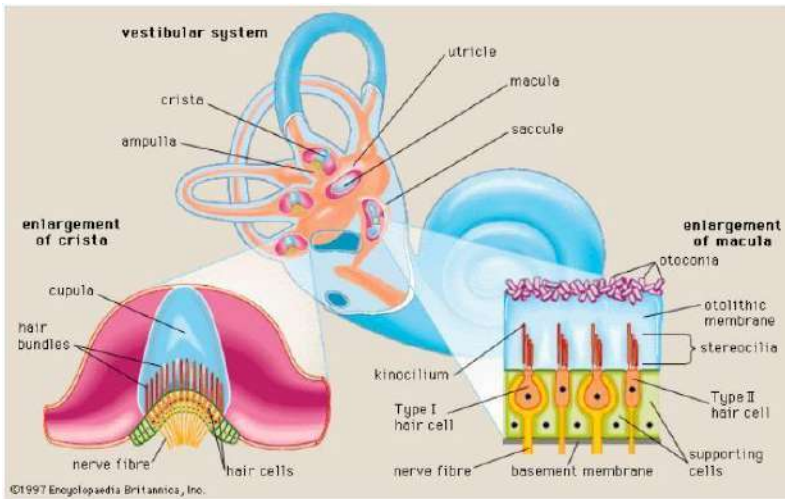


Gambar 2. Proses Fisiologi Terjadinya Keseimbangan
 (Sumber : Vestibular disorders association,
www.vestibular.org page 2 of 5)

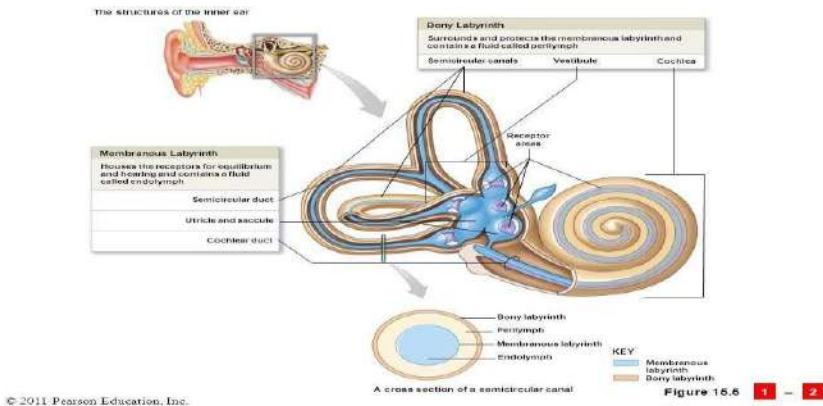
Sistem vestibular terdiri dari labirin (sistem vestibular perifer), nervus vestibular bagian dari nervus kranialis kedelapan (yaitu, *nervus vestibularis*, nervus vestibulokokhlearis) dan nukleus vestibularis di batang otak, dengan koneksi sentralnya. Labirin terletak dalam pars petrosa os temporalis dan dibagi atas koklea (alat pendengaran) dan aparatus vestibularis (alat keseimbangan). Aparatus vestibularis terdiri dari dua buah organ otolith dan

tiga buah kanalis semisirkularis. Sepasang organ otolith disebut sakulus dan utrikulus. Labirin membranosa terpisah dari labirin tulang (kanalis semisirkularis) oleh rongga kecil yang terisi dengan perilimfe. Labirin membranosa (duktus semisirkularis) berisi endolimfe, kedua cairan ini mempunyai komposisi kimia berbeda dan tidak saling berhubungan.³⁻⁴

Kanalis semisirkularis terletak pada bidang yang berbeda. Kanalis semisirkularis lateral terletak pada bidang horizontal. Kanalis semisirkularis posterior sejajar dengan aksis os petrosus, sedangkan kanalis semisirkularis anterior tegak lurus dengannya. Ketiga kanalis semisirkularis berhubungan dengan utrikulus. Setiap kanalis semisirkularis salah satu ujungnya melebar dan disebut ampula. Pada ampula terdapat krista ampularis yang berisikan sel rambut sebagai organ reseptor sistem vestibular. Ujung sel rambut krista ampularis terbenam pada massa gelatinosa yang menutupinya disebut kupula dan tidak mengandung otolit. Pergerakan endolimfe pada duktus semisirkularis menstimulasi sel rambut krista ampularis, yang merupakan reseptor kinetik (reseptor pergerakan). Kanalis semisirkularis memberikan input sensoris tentang kecepatan kepala, mendeteksi gerakan berputar kepala sehingga memungkinkan terjadinya *vestibulo-ocular reflex* (VOR) untuk menghasilkan gerakan mata yang sesuai dengan kecepatan gerakan kepala. Kanalis semisirkularis berperan dalam merespon akselerasi rotasional dari kepala.^{1,6}



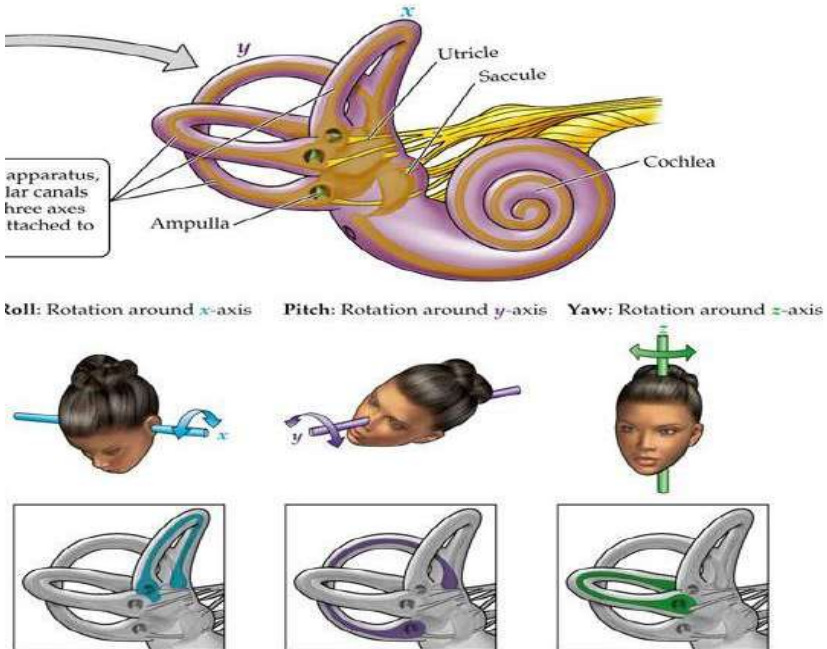
Gambar 3. Sistem Vestibular (Encyclopedia Britannica, 1997)



Gambar 4. Tulang dan Membran Labirin (Pearson, 2011)

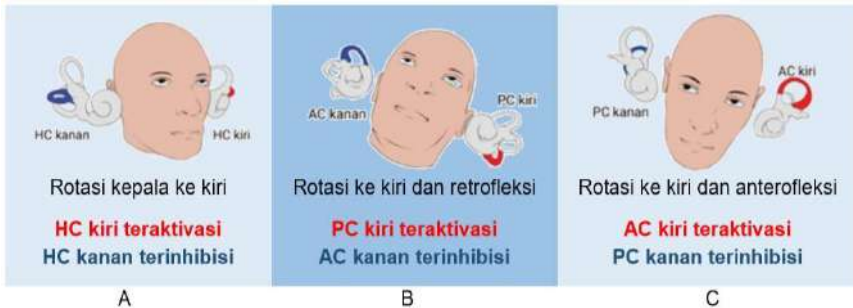
Kanalis Semisirkularis^{5,6}

- Apabila kepala memutar ke satu arah, kanalis akan berputar sesuai arah kepala menyebabkan cairan endolimfe mengalir ke ampula, membelokkan kupula ke satu sisi berlawanan arah gerakan kepala
- Kupula akan menggerakkan sel-sel rambut (stereosilia menjauhi kinosilium) menyebabkan ion K^+ masuk sehingga terjadi depolarisasi
- Sinyal akan dikirimkan ke nervus vestibularis yang menyatakan perubahan kecepatan dan arah kepala.



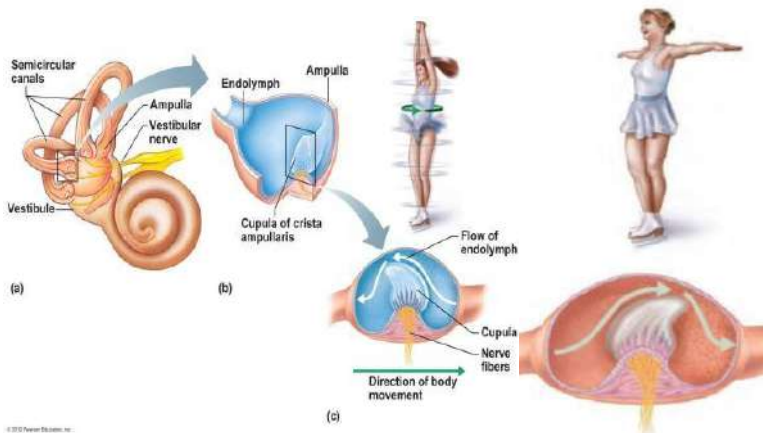
Gambar 3. Hubungan Kanalis Semisirkularis dengan Pergerakan Kepala
(LIFE: the Science of Biology, 8th ed.2007)

Pada gerakan rotasi kepala ke kiri maka kanalis horizontal kiri akan teraktivasi dan kanalis horizontal kanan akan mengalami inhibisi. Pada gerakan kepala rotasi ke kiri dan retrofleksi, maka kanalis posterior kiri akan teraktivasi dan kanalis anterior kanan akan terinhibisi. Pada gerakan rotasi ke kiri dan anterofleksi maka kanalis anterior kiri akan teraktivasi dan kanalis posterior kanan terinhibisi.⁵⁻⁶



Gambar 4. *Push-pull arrangement* kanalis semisirkularis (LIFE: the Science of Biology. 8th ed.2007)

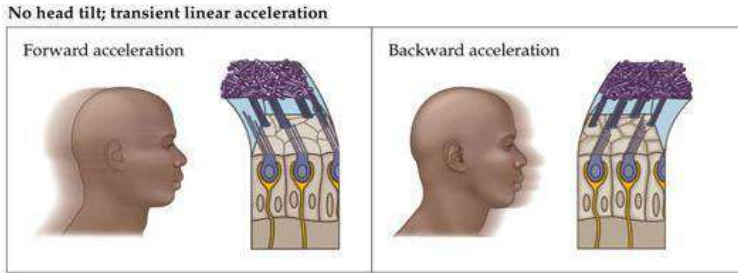
- Bila kepala tiba-tiba berputar akan menyebabkan kanalis akan berputar sesuai arah kepala, endolimfe menetap walaupun relatif bergerak berlawanan arah.
- Bila putaran dihentikan maka kanalis berhenti, endolimfe tetap berputar, kupula bergerak berlawanan dengan arah sebelumnya dan bila tidak ada impuls, endolimfe berhenti menyebabkan hiperpolarisasi



Gambar 5. Akselerasi Angular/Rotasi (LIFE: *the Science of Biology*. 8th ed.2007)

Makula Sakulus dan Makula Utrikulus⁵⁻⁶

- Sebagai reseptor impuls statik. Sel-sel rambut tertanam di membrana gelatinosa yang mengandung kristal kalsium karbonat, disebut statolit. Kristal tersebut ditopang oleh sel-sel penunjang
- Di dalam makula sel rambut akan mengirim impuls terkait posisi kepala terhadap gaya gravitasi dan gerakan akselerasi linier
- Sistem motorik vestibular, retikular, dan serebelar akan merangsang otot untuk menjaga keseimbangan
- Implus dari makula merupakan bagian aferen lengkung refleks yang berfungsi untuk mengkoordinasikan otot ekstraokular, leher, dan tubuh sehingga keseimbangan tetap terjaga pada setiap posisi.



Gambar 6. Akselerasi Linear (LIFE: *the Science of Biology*. 8th ed.2007)

Proses Sentral Input Vestibular^{1,5,6}

Jalur vestibular sentral mengkoordinasi dan mengintegrasikan informasi tentang gerakan kepala dan tubuh serta menggunakannya untuk mengontrol keluaran dari neuron motorik yang menyesuaikan kepala, mata dan posisi tubuh.⁷⁻⁸

Proyeksi sentral sistem vestibular berperan dalam tiga kelompok utama¹

1. Membantu mempertahankan keseimbangan dan *gaze* selama pergerakan
2. Mempertahankan postur
3. Mempertahankan tonus otot

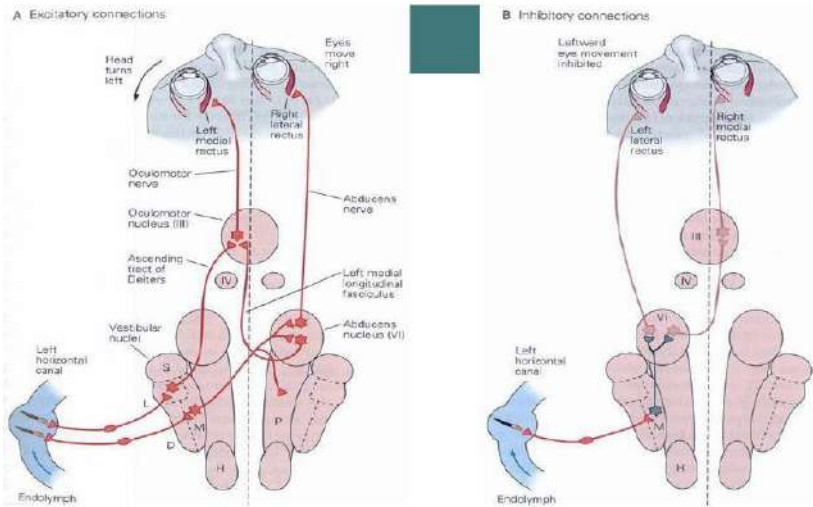
Reflex yang pertama membantu koordinasi kepala dan gerakan mata untuk tetap terfiksasi pada obyek selama pergerakan. VOR / reflek vestibulokular secara khusus adalah mekanisme untuk menghasilkan gerakan mata melawan gerakan kepala, memungkinkan *gaze* tetap terfiksasi pada titik tertentu. VCR / reflek vestibuloservikal memediasi penyesuaian kepala oleh proyeksi descending nukleus vestibularis. Jalur VCR mengatur posisi kepala dengan aktivitas reflek otot – otot leher sebagai respon stimulasi dari SCC terhadap akselerasi rotasional kepala. VSR / reflex vestibulospinal memediasi penyesuaian tubuh oleh proyeksi descending nukleus vestibularis. VSR

mengaktivasi kelompok neuron motorik ipsilateral yang menginervasi otot ekstensor rangka dan anggota gerak, memediasi keseimbangan, dan mempertahankan postur yang tegak.^{6,7,8}

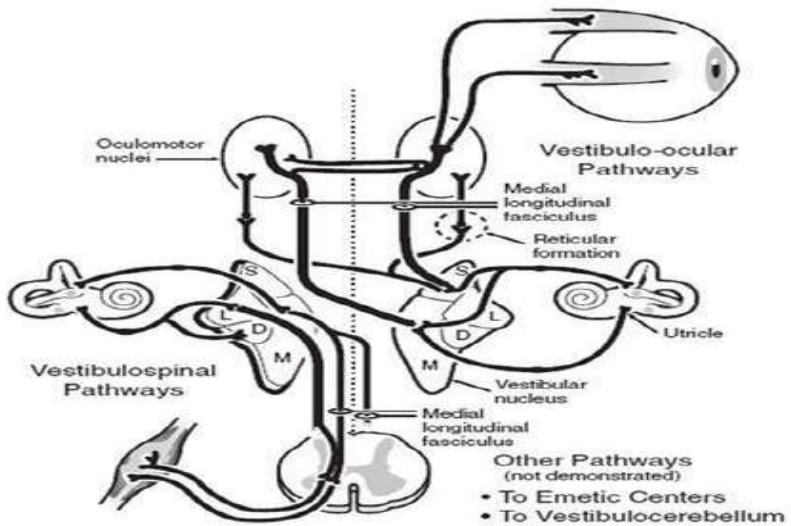
Kompleks nukleus vestibularis terdiri dari empat nukleus utama

- Nukleus vestibularis superior (Bechterew)
- Nukleus vestibularis medial (Schalbe)
- Nukleus vestibularis lateral (Deiters)
- Nukleus vestibularis inferior (Roller)

Nukleus vestibularis superior dan medial adalah pembawa input ke VOR (gambar 10); Nukleus vestibularis lateral adalah nukleus utama untuk VSR yang membentuk traktus vestibulo-spinal lateral yang bertugas mengatur otot postural terhadap perubahan yang berhubungan dengan gravitasi. Nukleus vestibularis medial dan inferior memberi serabut asending dan desending yang bergabung dengan Fasikulus Longitudinalis Medialis (MLF). Serabut desending dari Nukleus vestibularis medialis disebut traktus vestibulo-spinal medial terlibat dalam VSR dan koordinasi gerakan kepala dan mata yang berlangsung bersamaan. Ini terlibat dalam penyesuaian postural terhadap perubahan posisi.⁴



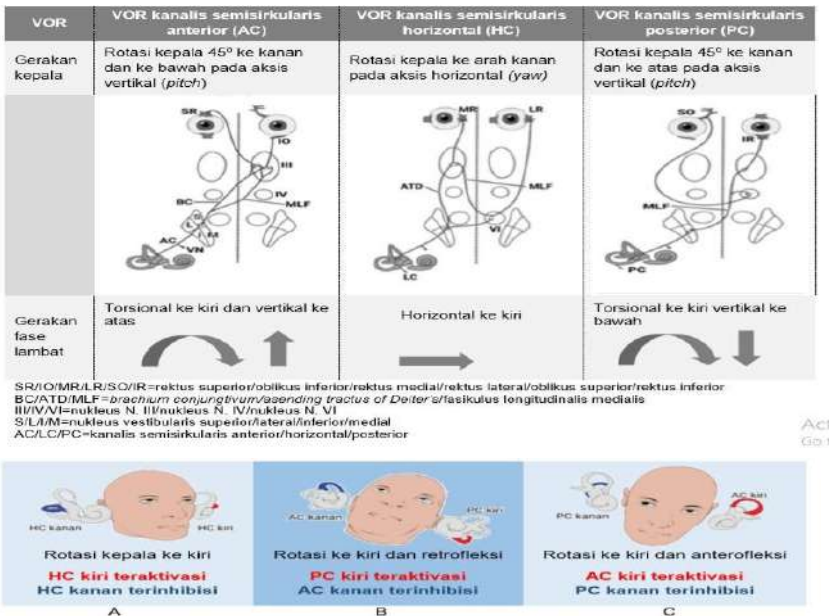
Gambar 10. Refleks Vestibulo-okular (Sinan, 2007)



Gambar 11. Traktus Vestibulospinal (Pai et al, 2012)

Sistem Klinis Vestibular Refleks⁵

Stimulasi kanalis anterior kanan dilakukan dengan merotasikan kepala 45° ke kanan ke arah bawah pada aksis vertikal (*pitch*). Sinyal kanalis anterior kanan akan ditransmisikan oleh nervus vestibular kanan ke arah vestibulosuperior kanan. Selanjutnya oleh brachium konjungtivum dan FLM kiri sinyal ditransmisikan ke N. III kiri yang menginervasi oblikus inferior kiri dan rektus superior kanan. Hal ini akan menyebabkan gerakan fase lambat kedua mata kearah atas dan rotasi berlawanan arah jarum jam (mata kanan insiklorotasi dan mata kiri eksiklorotasi).



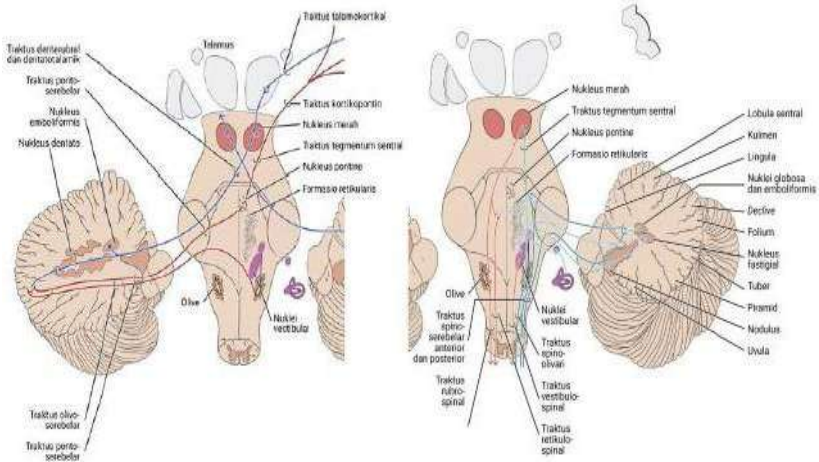
Gambar 12. Sistem Klinis Vestibular Refleks (LIFE: the Science of Biology. 8th ed.2007)

Serebelum adalah resipien utama input kompleks nuklear vestibularis, juga sumber utama dari input itu sendiri. Mulanya, istilah vestibuloserebelum didefinisikan sebagai bagian serebelum yang menerima langsung dari aferen vestibular utama, sekarang dipahami bahwa sebagian besar vermis serebelum berespon terhadap stimulasi vestibular. Proyeksi serebelum ke kompleks nukleus vestibularis memiliki sifat inhibisi⁴⁻⁵.

Flokulus serebelum menyesuaikan dan mempertahankan VOR *gain*. VOR *gain* yaitu perubahan sudut mata dibagi dengan perubahan sudut kepala selama kepala berputar. Idealnya *gain* dari VOR rotasional adalah 1,0. Lesi pada flokulus dikatakan akan mengurangi kemampuan untuk beradaptasi dengan gangguan yang mengurangi atau meningkatkan VOR *gain*. Pasien dengan degenerasi serebelum biasanya memiliki gangguan flokular.^{4,5}

Nodus serebelum menyesuaikan durasi respon VOR dan juga terlibat pada proses *input* otolit. Pasien dengan lesi nodulus serebelum menunjukkan gait ataksia dan sering memiliki nistagmus yang sangat dipengaruhi oleh posisi kepala.⁴

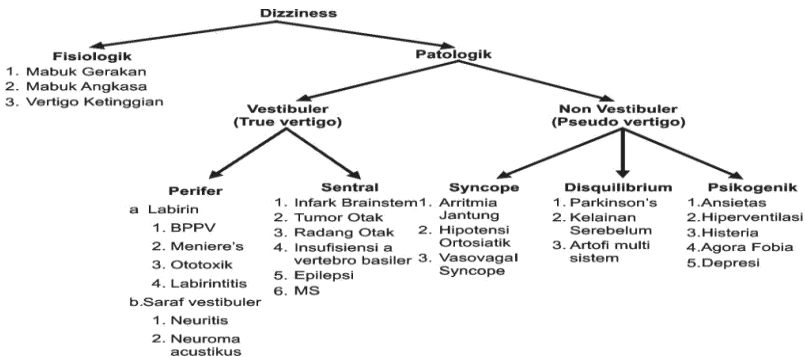
Vermis anterior–superior serebelum mempengaruhi VSR yang berguna sebagai input sensoris dari ekstremitas bawah untuk menstabilkan postur mereka. Lesi pada vermis menyebabkan ataksia yang nyata dengan instabilitas trunkal dan tidak dapat menstabilkan postur.⁴⁻⁵



Gambar 13. Jaras Serebelum (Baehr, 2005)

Klasifikasi Vertigo, Dizziness, Unsteadiness Versi Lama banding Versi Baru⁸

Klasifikasi vertigo yang lama mengacu pada kelainan yang mendasari, vertigo dibedakan menjadi beberapa kelompok, tersaji pada gambar di bawah ini.



Gambar 14. Klasifikasi vertigo berdasarkan kelainan yang mendasarinya (Joeseof, 2006)

Definisi dan klasifikasi gejala vestibuler sebagai bagian dari *International Classification of Vestibular Disorders (ICVD-I)* sudah disosialisasikan pada tahun 2009.

Gangguan vestibular dibagi menjadi 4 yaitu vertigo, *dizziness*, vestibulo-visual *symptoms* dan postural *symptoms*.

Tujuan *ICVD Initiative* adalah mengembangkan definisi dan klasifikasi yang komprehensif perihal gangguan vestibular yang dapat diterima secara internasional.

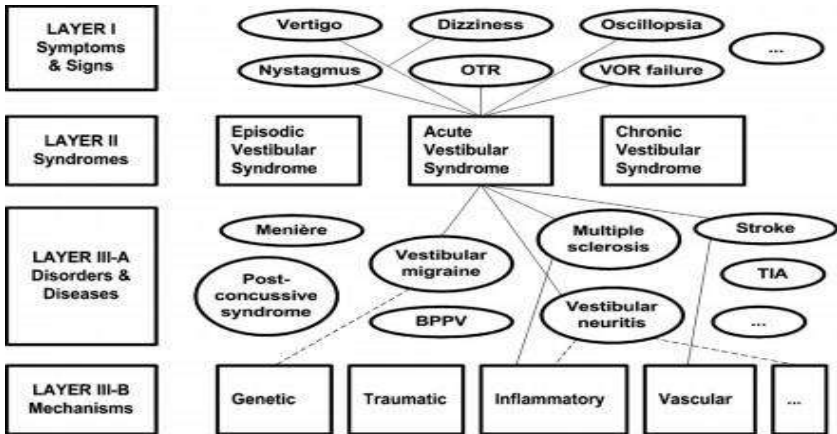
Dalam mengembangkan *ICVD*, *Ba'ra'ny Society* secara aktif berkonsultasi dan menerima masukan dari berbagai pihak yang berurusan dengan gangguan vestibular, seperti *Socie'te' Internationale d'Otoneurologie and the Comisio' n de*

Otoneurologi'a de la Sociedad, Espanola de Otorrinolaringologi'a in Europe, the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) in the United States, the Japanese Equilibrium Society, and the Korean Balance Society, serta ilmuwan dan klinisi dari komunitas vestibular internasional.

Mekanisme Pembuatan Skema Diagnostik

- Menginkluskikan penyakit yang mempengaruhi labirin telinga dalam, koneksi labirin dengan otak pada batang otak, serebelum, struktur subkortikal yang memproses stimuli spasial dan korteks vestibular.
- *ICVD* akan fokus pada manifestasi vestibular berbagai kondisi tersebut, namun tidak berusaha meredefinisi atau mereklasifikasi gangguan nonvestibular primer.

Contoh: sinkop, konvulsi, stroke, sefalgia, sindroma ataksia serebelaris, gangguan gerak ekstrapiramidal, dan gangguan neurobehavioral.



Gambar 15. Pendekatan Diagnostik ICVD-I (Pedoman Tatalaksana Vertigo, ed 2. 2017)

Lapisan Pertama dianggap dasar untuk pengembangan semua definisi berikutnya, yang sebagian besar akan didasarkan pada fenomena klinis. ICVD menggambarkan 4 kategori gejala vestibular kardinal: (1) vertigo, (2) pusing, (3) gejala vestibulovisual, dan (4) gejala postural, termasuk sub tipe untuk masing-masing. Nomenklatur baru membedakan vertigo (sensasi gerakan tubuh yang tidak sesuai dengan gerakan kepala yang normal ketika tubuh tidak sedang bergerak) dan pusing / “*dizziness*” (sensasi gangguan orientasi ruang tanpa gangguan sensasi gerakan), meskipun vertigo dan pusing dibedakan satu sama lain dalam ICVD, keduanya tidak dianggap patognomonik dalam kaitannya dengan patologi vestibular yang mendasarinya. Kedua gejala sering dijumpai pada pasien dengan gangguan vestibular atau nonvestibular, baik akut maupun kronis.

Lapisan Kedua adalah sindrom yang terdiri dari

- Sindroma vestibular akut: Keluhan episode tunggal, awitan mendadak.
- Sindroma vestibular episodik: Rekuren (mis. Migren vestibular, TIA)
- Sindroma vestibular kronik: keluhan vestibular persisten dan kronis (gagal fungsi vestibular bilateral, degenerasi serebelar)

Lapisan Tiga A adalah penyakit dan gangguan vestibular.

Kriteria akan dinilai untuk menentukan diagnosis tertentu dari diagnosis yang definitif (jelas dan pasti) hingga ke diagnosis *probable*/mungkin (masih belum jelas dan belum pasti). Yang pertama akan lebih membatasi (lebih spesifik), sedangkan yang terakhir akan lebih inklusif (lebih sensitif). Menandai sebuah tingkat diagnostik penting untuk tenaga klinis dan peneliti. Sebagai contoh, seorang klinisi akan memberikan sebuah terapi berisiko tinggi seperti neurektomi vestibular kepada pasien yang telah memiliki diagnosis yang telah tegak, dan menerapkan terapi risiko rendah (misalnya, modifikasi diet) untuk pasien dengan penyakit yang belum memiliki diagnosis pasti.

Lapisan Tiga B adalah mekanisme penyakit

Lapisan ini telah dibuat dengan pengetahuan bahwa, pada akhirnya, fenomena klinis (yaitu, gejala dan tanda-tanda) dapat dihubungkan langsung dengan pemahaman mekanistik (misalnya, mutasi genetik) untuk keperluan diagnosis dan pengobatan.

Daftar Pustaka

1. Tumboimbela M, Kusumastuti K. Kelompok Studi Neurootologi dan Neurooftalmologi Perdossi : Pedoman Tatalaksana Vertigo. Edisi 2. Ed. Thursina C, Dewati E. Jakarta : Pustaka Cendekia. 2017. P. 3-23

2. Huxham F, Goldie PA, Patla AE. Theoretical Considerations in Balance Assessment. *Australian J Physiotherapy*. Volume 47, Issue 2. 2001. P89-100
3. Waxman, SG. *Clinical Neuroanatomy*. 26th Ed. New York : LANGE The McGraw-Hill Companies. 2010
4. Baehr M. Frotscher M. *Diagnosis Topik Neurologis Duus : Anatomi, Fisiologi, Tanda, Gejala*. Edisi 4. Ed. Suwono W. Jakarta : EGC. 2010. P184-194.
5. Hain TC, Helmsky JO. *Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System*. In: Herdman SJ. *Vestibular Rehabilitation*. 3rd ed. Philadelphia : F.A. Davis Company. 2007. p2-8.
6. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, McNamara JO, et al. *The Vestibular System*. In: *Neuroscience*, 3rd ed. Sunderland : Sinauer Associates Inc. 2014. p315-385
7. Patestas MA, Gartner LP. *A Textbook of Neuroanatomy*. Massachusetts : Blackwell Publishing. 1st ed. 2006. p319-325.
8. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker D. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestibular Res*. 2009.

What Neurologist Should Know About Eye Movement Disorders

Kiki Mohammad Iqbal

LATAR BELAKANG

Gerakan bola mata merupakan suatu gerakan yang kompleks yang melibatkan susunan saraf pusat di beberapa tempat. Gerakan bola mata normal bertujuan untuk menempatkan dan mempertahankan obyek visual pada kedua fovea secara simultan untuk dapat menciptakan satu objek tunggal yang stabil. Gerakan bola mata yang inadekuat seringkali mengakibatkan *ocular misalignment* yang akan menyebabkan gejala visual.¹

ANATOMI DAN PATOFISIOLOGI

Gerakan bola mata dijalankan oleh sirkuit multilevel di sepanjang neuroaksis. Sistem ini tersusun secara hierarki dari bagian atas sebagai pemberi perintah, serta inhibisi dan modulasi jaras desendens di bawahnya. Lesi di bagian manapun di sepanjang neuroaksis tersebut dapat menyebabkan gangguan gerakan bola mata. Oleh karena itu gangguan gerakan bola mata dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi lesi, yaitu :¹

- 1) Gangguan gerakan bola mata supranuklear
- 2) Internuklear
- 3) Nuklear
- 4) Nervus okular motor
- 5) Taut otot saraf
- 6) Otot ekstraokular

Pada prinsipnya gerakan bola mata diatur oleh : ^{2,3}

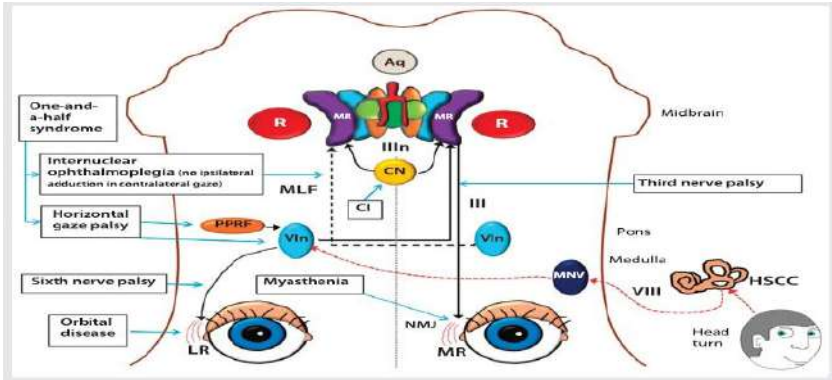
1. Pusat Supranuklear

Pusat ini mengatur gerakan konjugat bola mata. Terdapat beberapa pusat di korteks serebri yang mengatur gerakan ini, yaitu :

- a. Daerah frontal, diduga mengatur gerakan konjugat bola mata
- b. Lobus parietal (area 7), diduga mempunyai peranan pada gerakan bola mata yang mengikuti perintah (*pursuit smooth eye movement*)
- c. Serebelum, yang mengatur agar gerakan bola mata sesuai dan wajar terhadap stimulus yang diterima

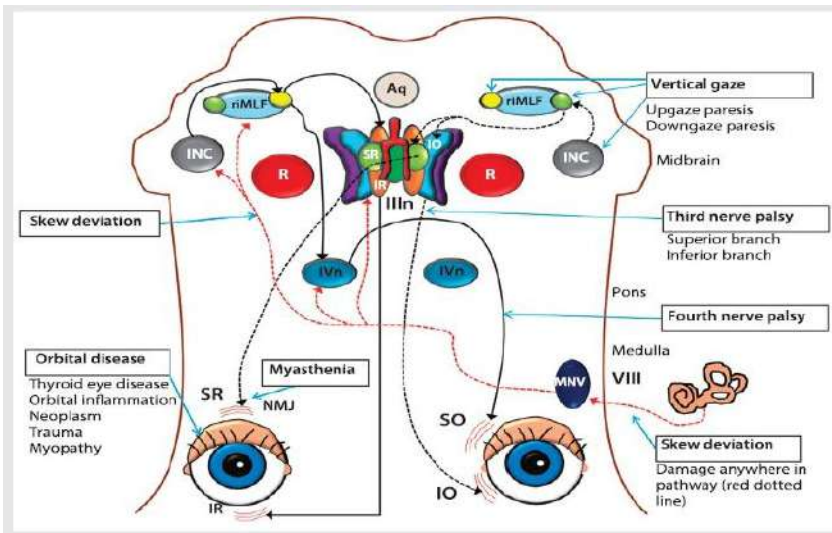
2. Pusat Internuklear

Pusat ini berhubungan dengan koordinasi gerakan antar inti-inti N.III dan N.VI. Pusat gerakan horizontal adalah *Paramedian Pontine Reticular Formation* (PPRF). Dari PPRF ini stimulus akan disalurkan melalui Fasikulus Longitudinal Medial (FLM) ke inti-inti N.VI dan N.III sehingga terjadi gerakan horizontal kedua mata (Gambar 1). Pusat gerakan vertikal diduga pada daerah preakuaduktus (Gambar 2). Daerah ini terdapat pada perbatasan *midbrain* dengan thalamus dan berhubungan erat dengan inti interstisial Fasikulus Longitudinalis Medial.



Gambar 1. Gerakan Bola Mata Horizontal³

Dikutip dari : Dinkin M. Diagnostic Approach to Diplopia. Continuum Journal. 2014; 20(4): 942-965



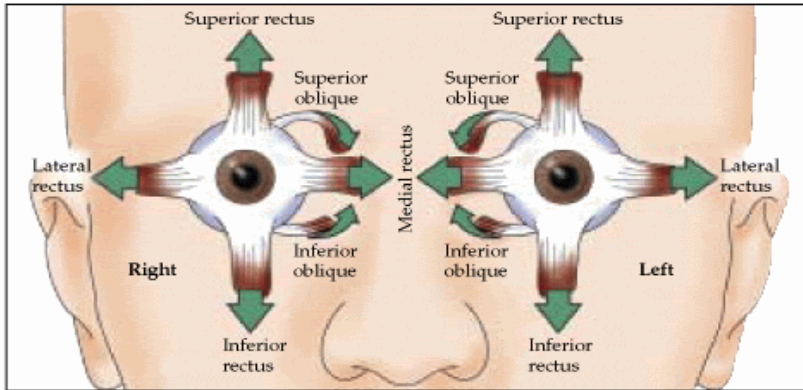
Gambar 2. Gerakan Bola Mata Vertikal³

Dikutip dari : Dinkin M. Diagnostic Approach to Diplopia. Continuum Journal. 2014; 20(4): 942-965

Struktur supranuklear yang mengontrol gerakan sakadik horizontal dimulai dari korteks frontal (*frontal eye field / FEF*) yang berfungsi menginisiasi gerakan sakadik hingga level pons (*paramedian pontine reticular formation / PPRF*) yang berfungsi sebagai *burs neuron*. *Burs neuron* mengontrol “*the pulse*” dengan memberikan *discharge* yang cepat dan meningkat intensif ke nukleus abduzens untuk menginisiasi gerakan sakadik yang berkecepatan tinggi sekaligus meredam struktur elastis orbita yang bertugas membatasi gerakan bola mata. Nukleus abduzens menerima perintah dan meneruskan sinyal ke motor neuron dan interneuron. Motor neuron berproyeksi ke otot rektus lateral ipsilateral. Interneuron mengirimkan akson yang menyilang ke FLM kontralateral untuk diproyeksikan ke subnukleus rektus medial nervus okulomotor kontralateral. Dengan demikian akan terjadi kontraksi simultan otot rektus lateral pada satu mata dan otot rektus medial pada mata yang lainnya untuk melirik ke satu arah. Terakhir, pada saat mencapai posisi eksentrik di orbit, bola mata harus melawan kekuatan elastis orbita yang berusaha mengebalikan ke posisi primer. Hal ini membutuhkan aktivitas neural yang di sebut “*the step*”.¹

Terdapat 6 otot yang mengatur gerakan bola mata yaitu (Gambar 3) :^{2,4}

- M. rektus superior
- M. rektus medial
- M. rektus inferior
- M. oblikus inferior
- M. rektus lateral
- M. oblikus superior



Gambar 3. Otot-Otot Penggerak Bola Mata ⁴

Dikutip dari : Eye Movement Training (www.speedyeyes.com/learn-eye-movement-training)

Secara anatomi, gerakan bola mata dapat melibatkan satu gerakan mata (gerakan bola mata monokular atau duksi) dan kedua mata (binokular). Gerakan duksi melibatkan nervus okular motor, yakni Nervus Okulomotorius (N III), Nervus troklearis (N IV), Nervus Abduksen (N VI) yang masing-masing menginervasi otot yang berbeda. ¹ Nukleus nervus okulomotorius dan nukleus nervus troklearis terletak di tegmentum mesensefali, sedangkan nukleus nervus abduksen terletak dibagian tegmentum pontis di bagian dasar ventrikel keempat. ⁵

GANGGUAN GERAKAN BOLA MATA PARESIS N.III, N.IV DAN N.VI ²

Paresis N.III

Gambaran klinis :

- Diplopia jika melihat dekat, ke medial, atas dan bawah
- Ptosis
- Cor midriasis (dilatasi pupil)

- Paresis pada gerakan ke medial, lateral atas, lateral bawah, medial atas
- Lesi dapat berupa parsial, total, eksternal, internal

Penyebab :

- Herniasi transtentorial, biasanya disertai dengan gejala delirium
- Aneurisma pada arteri komunikans posterior dan arteri serebri posterior akan disertai nyeri retro-orbita dan kadangkala disertai perdarahan subarakhnoid
- Meningitis basalis, paresis N.III akan disertai dengan paresis nervus kranialis lainnya
- Infark di daerah mesensefalon

Paresis N.IV

Gambaran klinis :

- Diplopia pada lirikan ke medial bawah
- Kepala miring ke sisi kontralateral lesi
- Paresis pada gerakan ke medial bawah
- Biasanya menyertai paresis N.III

Paresis N.VI

Gambaran klinis :

- Diplopia jika melihat jauh atau ke lateral
- Paresis pada gerakan ke lateral

Penyebab :

- Peningkatan tekanan intrakranial : trauma, tumor, stroke
- Infeksi Meningitis basalis

Diplopia

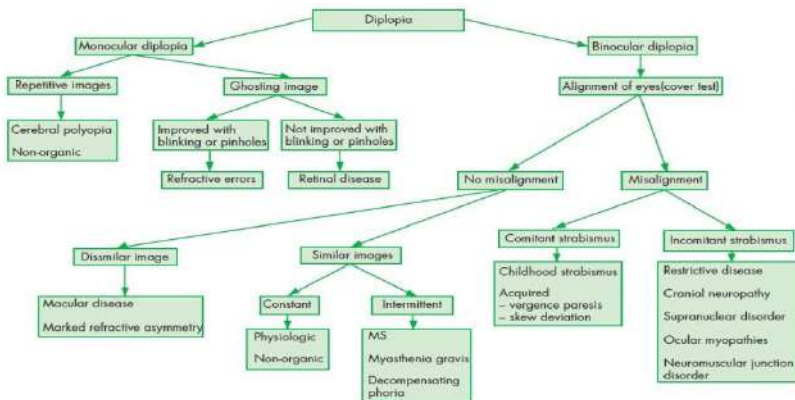
Diplopia merupakan keluhan tersering pada gangguan gerak bola mata. Pada kasus diplopia, penting dibedakan

diplopia monokular atau diplopia binokular (Gambar 4). Diplopia monokular pada umumnya bukan disebabkan oleh masalah neurologis, namun masalah okular atau optik seperti gangguan visus berat. Sementara diplopia binokular umumnya disebabkan masalah neurologis yang mengakibatkan *ocular misalignment*. Pada diplopia binokular, menutup salah satu mata akan mengurangi atau menghilangkan diplopia. Sebaliknya pada diplopia monokular, menutup salah satu mata tidak akan mengurangi diplopia.^{6,7}

Diplopia binokular akibat *ocular misalignment* pada umumnya disebabkan oleh lesi pada nervus okular motor yakni N.III, IV, VI pada tingkat nuklear hingga infranuklear (fasikulus, nervus, taut neuromuskular, hingga otot). Jaras nuklear-infranuklear tersebut memanjang dari batang otak, ruang subarakhnoid, sinus kavernosus, fisura orbita superior (FOS), hingga infraorbita. Lesi supranuklear dan internuklear pada umumnya tidak menimbulkan *ocular misalignment* oleh karena seringkali simetris. Namun terdapat beberapa pengecualian *skew deviation* atau INO (*internuclear ophthalmoplegia*) bilateral.⁶

Setelah menentukan diplopia binokular, langkah berikutnya adalah memperkirakan lokasi lesi, dalam hal ini menentukan keterlibatan N.III, IV, atau VI. Untuk itu perlu ditanyakan arah gerakan bola mata yang memperberat diplopia. Pada prinsipnya, diplopia akan memberat sesuai arah kerja otot yang diinervasi oleh nervus yang paresis. Sebagai contoh diplopia yang memberat saat melihat jauh dan melirik ke kanan, dapat disebabkan oleh kelemahan otot rektus lateral kanan akibat paresis N.VI kanan. Contoh lain, apabila diplopia memberat saat turun tangga, maka kemungkinan disebabkan oleh paresis N.IV atau *skew deviation*⁶

Selain menentukan topis, anamnesis juga sangat penting untuk memperkirakan etiologi diplopia. Seperti halnya pada anamnesis gangguan penglihatan, maka pada kasus diplopia juga perlu ditanyakan informasi lainnya seperti awitan (kapankah gejala terjadi), periode (apakah gejala terjadi secara mendadak atau perlahan), progresifitas (apakah gangguan penglihatan memberat, menetap, *relapsing-remitting*, atau adakah pola tertentu), pencetus (hal-hal yang memperberat atau memperingan) serta gejala penyerta (nyeri, mata merah, berair, banyak kotoran, gatal, gangguan penglihatan, kelopak mata menutup, mata menonjol, dan jejas pada mata). Gejala penyerta neurologis fokal dan global seperti mulut mencong, bicara pelo, tersedak, baal, kelemahan sisi tubuh, kejang, penurunan kesadaran, gangguan kognitif juga perlu ditanyakan. Selain itu juga perlu diketahui gejala penyerta sistemik seperti adanya demam, nyeri persendian, dan lain sebagainya. Riwayat penyakit dahulu (faktor risiko), riwayat penyakit keluarga dan riwayat pengobatan juga wajib ditanyakan.⁶

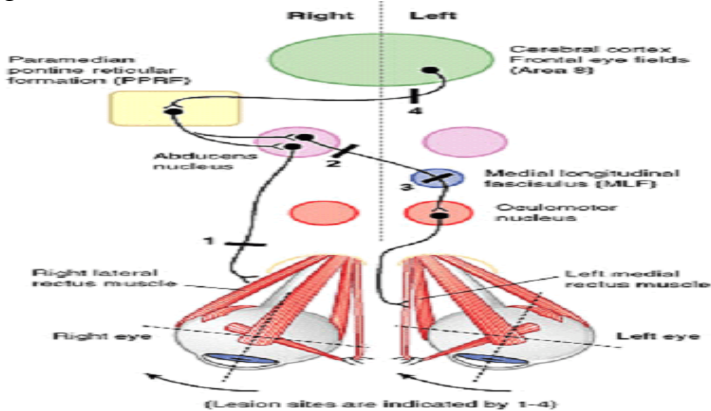


Gambar 4. Pendekatan Pada Kasus Diplopia ⁷

Dikutip dari : Danchaivijitr C and Kennard C. Diplopia and Eye Movement Disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(iv): iv24-iv31.

Conjugate Gaze Palsy

Nukleus pemancar sentral sistem okulomotorius terdapat di *Formation Retikularis Pontin Paramedian* (PPRF atau “pusat tatapan pada pontin”), yang terletak di nukleus abducens (Gambar 5). PPRF merupakan tempat asal semua hubungan neural yang berperan pada tatapan *conjugate horizontal*, khususnya serabut yang menghubungkan nukleus abducens ipsilateral dengan bagian nukleus okulomotorius kontralateral yang mempersarafi m. rektus medialis. Serabut-serabut ini berjalan di dalam Fasikulus Longitudinalis Medial (FLM), sebuah jaras substansia alba yang berjalan naik dan turun pada kedua sisi batang otak di dekat garis tengah. FLM, yang terbentang dari mesensefalon ke segala arah hingga medulla spinalis servikalis, berperan dalam menghubungkan semua nuklei yang mempersarafi otot-otot mata. Struktur ini juga menghantarkan impuls dari dan ke medulla spinalis servikalis (otot-otot servikalis anterior dan posterior), nuklei vestibularis, ganglia basalis, dan korteks serebri.⁵



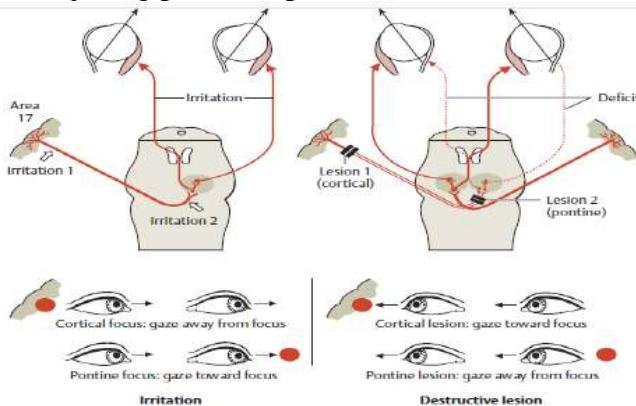
Gambar 5 : *Conjugate gaze palsy*

Dikutip dari : Baehr M dan Frotscher M. *Diagnosis Topic Neurologi Duus; Anatomi, Fisiologi, Tanda, Gejala.* EGC. Jakarta 2017; Page 90-189

Deviasi Konjugat

Destruksi area 8 pada satu sisi menyebabkan sejumlah besar impuls datang dari area yang sesuai di hemisfer kontralateral, menyebabkan tatapan konjugat ke arah sisi lesi. Deviasi tatapan ini kadang-kadang disertai dengan kepala yang menoleh ke sisi lesi. Pasien tidak dapat melihat secara volunter kesisi lain, tetapi dapat melakukannya secara refleks, ketika mengikuti gerakan objek yang secara perlahan-lahan digerakkan ke lapangan pandang kontralateral. Deviasi tatapan akibat lesi dilapang pandang frontal biasanya membaik dalam waktu singkat. Sebaliknya, pada lesi serangan epileptik, stimulasi atau iritasi area 8 (seperti pada kejang epilepsi) menyebabkan tatapan konjugat yang menjauhi sisi fokus.⁵

Keadaan tersebut berbeda dengan lesi pontin karena traktus kortiko pontin sudah menyilang. Stimulasi atau iritasi pusat tatapan pada pontin menyebabkan deviasi tatapan ipsilateral, sedangkan lesi destruktif menyebabkan deviasi tatapan kontralateral (Gambar 6). Deviasi tatapan yang berasal dari pontis jarang pulih sempurna.⁵



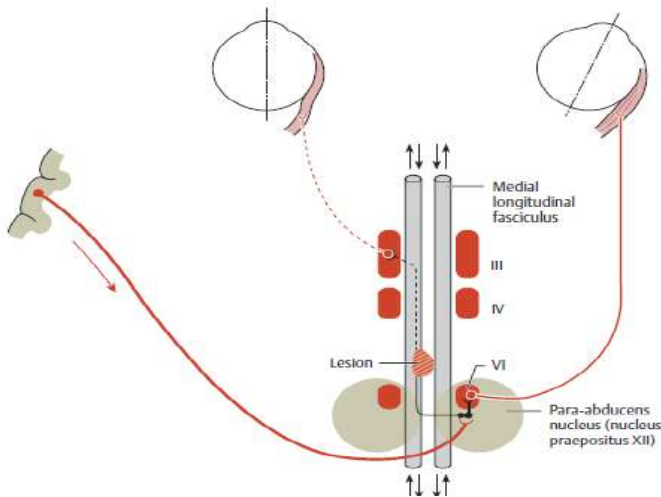
Gambar 6 : Letak Lesi Deviasi Konjugat

Dikutip dari : Baehr M dan Frotscher M. *Diagnosis Topic Neurologi Duus; Anatomi, Fisiologi, Tanda, Gejala.* EGC. Jakarta 2017; Page 90-189

Internuclear Ophthalmoplegia

Internuclear ophthalmoplegia adalah gangguan gerakan okular yang disebabkan oleh lesi Fasikulus Longitudinal Medial (FLM) (Gambar 7). Ini ditandai dengan gangguan adduksi dari mata ipsilateral dengan nistagmus pada mata. Meskipun Fasikulus Longitudinal Medial diidentifikasi pada tahun 1870-an, *internuclear ophthalmoplegia* pertama kali dijelaskan pada tahun 1903.⁸

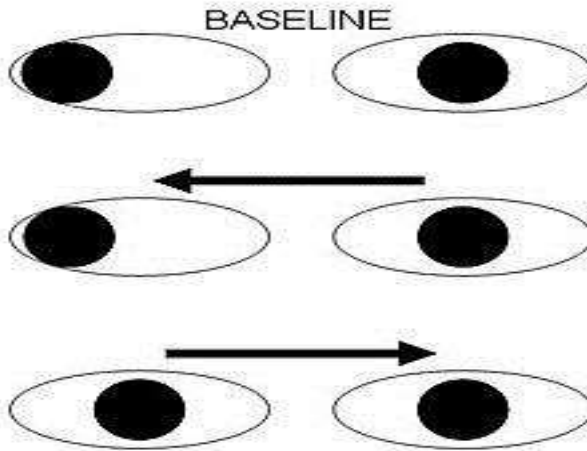
Fasciculus longitudinalis medialis diatur sebagai sepasang traktus serabut *white matter* yang memanjang melalui batang otak dan sejajar di dekat garis tengah ventral di ventrikel keempat (di medula dan pons) dan saluran serebro spinal (di otak tengah). MLF mengandung serat yang naik dan sebagian lagi turun dalam batang otak tegmentum dan berinteraksi dengan sirkuit kontrol motorik okular yang terlibat dalam koordinasi gerakan mata horizontal, vertikal, dan berputar.⁹



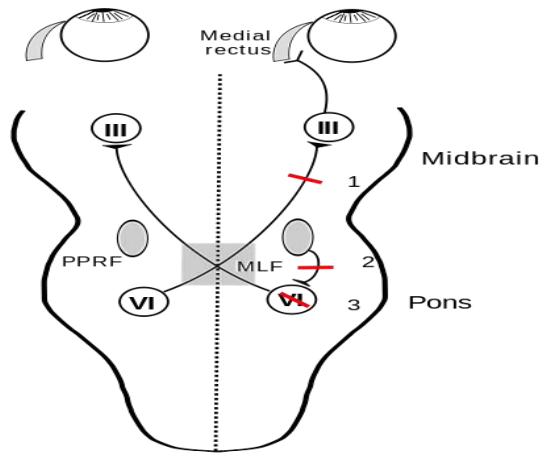
Gambar 7 : Letak Lesi *Internuclear Ophthalmoplegia*
Dikutip dari : Feroze BK dan Wang J. *Internuclear Ophthalmoplegia*.
StatPearls. 2017

Sindrom One and a Half

Sindrom *one and half* juga disebabkan oleh lesi di pons, yang meliputi PPRF, nukleus abduzens, dan FLM. “*One*” merujuk pada kelumpuhan abduksi satu mata dan adduksi mata yang lain, sehingga kedua mata pasien tidak dapat melirik ke satu sisi sama sekali (kelumpuhan lirik). Hal ini akibat gangguan PPRF atau nukleus abduzens. Adapun “*half*” hanya merujuk pada kelumpuhan adduksi saja, seperti pada INO, karena lesi pada FLM. Dengan demikian, sindrom *one and a half* dapat terlihat berupa “*one*” atau kelumpuhan lirik satu sisi (*Conjugate gaze palsy*) dan “*half*” atau gangguan separuh lirik seperti INO ke sisi lain (Gambar 8 dan 9).¹



Gambar 8 : Manifestasi Klinis Syndrome One and a Half
Dikutip dari : Feroze BK dan Wang J. Internuclear Ophthalmoplegia.
StatPearls. 2017



Gambar 9 : Letak lesi *Syndrome One and a Half*
Dikutip dari : Feroze BK dan Wang J. Internuclear Ophthalmoplegia.
 StatPearls. 2017

PEMERIKSAAN KLINIS ²

Anamnesis

- Gangguan gerakan otot-otot bola mata menimbulkan penglihatan ganda (diplopia), dapat timbul mendadak atau menahun. Apabila terjadi fluktuasi antara dua bayangan, pagi lebih baik dari pada sore hari, perlu dipikirkan adanya Myastenia Gravis.
- Jika terjadi fluktuasi bayangan, bertambah buruk atau bertambah baik, maka anamnesis penyebab diplopia diarahkan pada kelainan metabolik seperti : diabetes mellitus, hipertiroid atau kelainan lain seperti Sindroma Guillain Barre.

- Diplopia yang kronis progresif terjadi pada tumor yang menekan saraf okulomotor.
- Pada penderita dengan paresis N.III, penglihatan ganda akan bertambah berat jika melihat dekat. Pada penderita dengan paresis N.VI, penglihatan ganda akan bertambah berat jika melihat jauh.
- Pada paresis N.IV maka pasien akan kesulitan jika naik tangga oleh karena diplopia dan jika membaca kepala akan dimiringkan kesatu sisi (*tilting*).

Pemeriksaan Okulomotor

- Pasien disuruh melihat ke depan kemudian dilihat posisi pupil kedua mata, jika ada lesi N.III maka posisi akan eksotropia, jika ada lesi N.VI maka posisi akan esotropia.
- Pasien diminta mengikuti gerakan tangan pemeriksa (tangan pemeriksa digerakkan seperti huruf H).
- Pasien diminta juga menggerakkan sendiri bola mata ke kiri, kanan, atas dan bawah secara volunter.
- Tes optokinetik (OKN) dapat pula dikerjakan untuk menilai apakah gerakan kedua mata simetris.
- Pada pasien tidak sadar dapat dinilai dengan *doll's eye movement*.

Pemeriksaan *Range of Movement* (ROM) Gerakan Bola Mata : *Primary gaze, Horizontal dan Vertical Gaze* ⁶

Pemerksa berada di depan pasien dan memposisikan jarinya di bagian tengah sekitar 50 cm dari pasien dan meminta pasien untuk memfiksasikan pandangan matanya pada jari pemeriksa tersebut. Pada pemeriksaan ini, pemeriksa melakukan penilaian terhadap 6 posisi kardinal gerakan bola mata,

termasuk *horizontal gaze*. Pemeriksa meminta pasien untuk melirik mengikuti gerakan jari pemeriksa dengan arah sesuai huruf “H” hingga posisi maksimal. Selain itu, evaluasi gerakan *vertical gaze* (*upgaze* dan *downgaze*) dapat dilakukan dengan arah gerakan jari ke atas dan bawah dari posisi tengah (awal). Amatilah ROM gerakan bola mata dan tanyakan pada pasien apakah terdapat pandangan ganda pada masing-masing arah.

Gerakan bola mata primer (*primary gaze*) dinyatakan normal bila ROM pada enam kardinal gerakan bola mata primer normal. Yang dimaksud dengan ROM yang normal adalah :

- ROM dapat mencapai 45° pada masing-masing arah gerakan, atau
- ROM mencapai 10 mm untuk adduksi, abduksi, dan elevasi dan 7 mm untuk depresi, atau
- Pada abduksi, limbus temporal dapat menyentuh kantung lateral; dan pada adduksi, sekitar sepertiga limbus nasal terbenam
- Pada umumnya sklera yang terlihat (*scleral show*) pada saat abduksi akan tampak simetris pada kedua mata, apabila asimetris mengindikasikan adanya gangguan.

Gerakan bola mata dinyatakan terganggu atau paresis nervus okular motor (N.III, IV, VI) apabila :

- ROM tidak maksimal atau tidak terdapat gerakan pada arah tertentu
- Paresis nervus okular motor sesuai dengan arah kerja otot yang diinervasi

ROM yang tidak maksimal pada arah gerakan horizontal secara simultan pada kedua mata disebut dengan gerakan lirik horizontal terganggu (*horizontal gaze palsy*). Hal ini dapat terjadi akibat lesi di korteks frontal dan pons. Lesi pada korteks

frontal menimbulkan kelumpuhan lirik horizontal kearah kontralateral, sedangkan pada pons kearah ipsilateral.

Gangguan gerakan bola mata horizontal yang sering ditemukan antara lain kelumpuhan lirik horizontal, *Internuclear Ophthalmoplegia* (INO), dan *One and a Half Syndrome*. Gangguan gerakan bola mata horizontal disebabkan oleh lesi pada struktur yang berbeda dari jaras sepanjang pons-mesensefalon yakni :

1. Kelumpuhan lirik horizontal akibat lesi di PPRF dan / atau nukleus abduksen;
2. INO akibat lesi di FLM; dan
3. *One and a half syndrome* akibat lesi di pons yang melibatkan struktur PPRF dan / atau nukleus abduksen serta FLM

ROM yang tidak maksimal pada arah gerakan vertikal secara simultan pada kedua mata disebut dengan gerakan lirik vertikal terganggu (*vertical gaze palsy*). Kelumpuhan ini dapat ditemukan pada lesi patologis yang melibatkan mesensefalon (pusat lirik gerak mata vertikal), maupun usia lanjut normal (terutama gerakan vertikal ke atas). Sindrom yang paling sering dihubungkan dengan gangguan lirik vertikal adalah sindrom Parinaud atau sindrom pretektal. Sindrom Parinaud disebabkan oleh lesi di mesensefalon dorsal.

Pemeriksaan Gerakan Sakadik ⁶

Pemeriksa berada di depan pasien dan merentangkan kedua tangannya dengan jarak sekitar 28 inci (45 cm). Mintalah pasien untuk melirik kearah jari telunjuk pemeriksa yang muncul bergantian secara cepat. Amati latensi, kecepatan, dan akurasi gerakan sakadik.

Gerakan sakadik dinyatakan normal bila pasien dapat mengikuti gerakan jari pemeriksa dengan cepat. Abnormalitas gerakan sakadik dapat berupa :

1. Sakadik insufisiensi. Tidak terdapat gerakan sakadik atau kecepatan gerakan sakadik berkurang. Kondisi ini terjadi pada lesi di korteks frontal / frontoparietal, area subkorteks yang terlibat dalam kontrol inisiasi, PPRF, nukleus abducens serta motor neuron dan interneuronnya. Pada lesi kortikal, gangguan sakadik terlihat pada arah kontralateral lesi.
2. Sakadik dismetria. Sakadik dismetri dapat berupa sakadik hipometri maupun hipermetri. Pada sakadik hipometri, gerakan sakadik tidak dapat mencapai target / *undershoot* sehingga dapat terlihat beberapa gerakan sakadik untuk satu target. Pada sakadik hipermetri, gerakan melebihi target / *overshoot*, sehingga dapat terlihat bergerak balik ke arah yang berlawanan. Sakadik dismetria dapat terjadi pada lesi di serebelum (nukleus fastigial dan vermis dorsal) yang berperan dalam kontrol akurasi gerakan.
3. *Saccadic intrusion* atau *oscillations* yaitu gangguan sakadik yang dimasukkan dalam gerakan konjugat yang berlebihan.

Gerakan *Smooth Pursuit* ⁶

Pemeriksa berada di depan pasien dan memposisikan target sekitar 0,5-1 m di depan pasien. Target dapat berupa jari pemeriksa / pulpen / *penlight*. Pemeriksa menggerakkan target secara lambat (10-20°/detik) ke arah horizontal maupun vertikal. Amatilah gerakan mata *smooth pursuit* pasien.

Gerakan *smooth pursuit* dinyatakan normal bila gerakan halus dan tidak terputus-putus. Sedangkan gerakan *smooth*

pursuit abnormal berupa gerakan yang tidak halus dan dapat tumpang tindih (*superimposed*) dengan sakadik (*saccadic pursuit*). Gangguan *smooth pursuit* ke segala arah dapat ditemukan pada kelelahan, gangguan atensi, penurunan kesadaran, lesi basal ganglia, lesi hemisfer difus, atau efek obat/toksik seperti antikonvulsan dan alkohol. Gangguan *smooth pursuit* pada satu arah dapat ditemukan pada lesi parieto-oksipital dalam yang melibatkan jaras *pursuit*, gangguan pada umumnya ipsilateral lesi.

Pemeriksaan *Optokinetic Nystagmus* (OKN) ⁶

Syarat pemeriksaan ini adalah pasien harus dalam keadaan kompos mentis. Pemeriksaan ini membutuhkan alat berupa drum atau pita OKN. Pemeriksa berada di depan pasien dan memutar drum OKN kearah kanan, serta meminta pasien untuk menghitung atau memperhatikan garis hitam pada drum OKN. Pemeriksa mengamati gerakan mata yang berlawanan arah putaran OKN (ke arah kiri). Pemeriksaan dilakukan ke sisi yang berlawanan dengan teknik serupa.

Pada keadaan normal, nistagmus optokinetik simetris ke kedua arah. Nistagmus optokinetik yang berkurang / menghilang simetris di kedua arah ditentukan pada gangguan visus berat, gangguan atensi visual, atau lesi kortikal difus. OKN dikatakan asimetris bila didapatkan nistagmus optokinetik ke satu arah tidak ada atau berkurang dibandingkan ke arah sebaliknya. Hasil ini ditemukan pada lesi struktural yang melibatkan korteks temporo-parieto-oksipital dan flokulus serebelum.

Letak lesi adalah ipsilateral dari arah putaran drum yang menyebabkan nistagmus berkurang / hilang. Misalnya pada lesi parietal kanan, pada arah putaran drum OKN ke kanan akan menimbulkan nistagmus optokinetik yang berkurang / tidak ada dibandingkan ketika drum OKN kearah kiri. Menurut *Cogan's*

rule, pada hemianopia dengan OKN asimetris ipsilateral perlu dipikirkan lesi di parietal dan terutama disebabkan oleh etiologi nonvaskular (misalnya tumor). OKN asimetris dapat bersifat monokular, dimana nistagmus optokinetik pada satu mata memiliki amplitudo dan frekuensi lebih kecil dibandingkan mata yang lainnya. Hasil ini ditemukan pada strabismus.

Pemeriksaan Konvergensi⁶

Pemeriksa berada di depan pasien dan memposisikan jarinya di depan wajah pasien. Pemeriksa menggerakkan jarinya mendekati mata pasien dan meminta pasien untuk memfokuskan pandangan ke jari pemeriksa. Amatilah gerakan mata konvergensi / diskonjugat ke arah nasal dan *near reflex* berupa miosis pupil.

Konvergensi dinyatakan normal bila terdapat gerakan diskonjugat kearah nasal. Apabila tidak terjadi gerakan diskonjugat kearah nasal maka konvergensi dinyatakan tidak normal. Hal ini dapat ditemukan pada lesi yang melibatkan jaras retino-genikulo-okspital-tegmental.

*Cover Uncover Test*⁶

1. *Cover Test*

Pemeriksa menutup mata kanan pasien dengan penutup mata atau dengan tangan pemeriksa dan melihat deviasi (*drifting*) pada mata kiri. Pemeriksaan dilakukan pada kedua mata secara bergantian. *Drifting* dapat ditemukan pada mata yang mengalami gangguan gerak bola mata.

2. *Cover-Uncover Test (Alternate Cover Test)*

Pada posisi primer, pemeriksa menutup mata kanan pasien dengan penutup mata lalu memindahkan penutup mata tersebut ke mata kiri dan melihat deviasi (*drifting*)

pada mata kanan. Lakukan teknik yang sama dimulai dengan mata kiri.

Teknik lain yang dapat digunakan, pemeriksa menggerakkan jari ke arah kanan dan meminta pasien untuk memfiksasi mata ke jari pemeriksa. Kemudian pemeriksa menutup mata kanan pasien dengan penutup mata lalu memindahkan penutup mata ke mata kiri, dan melihat ada tidaknya deviasi (*drifting*) pada mata kanan. Lakukan juga pada mata kiri. Pemeriksaan juga dapat dilakukan seperti teknik di atas bergantian di setiap mata secara cepat dengan hitungan 1 detik setiap mata secara cepat dengan hitungan 1 detik setiap mata (*alternate cover test*). *Alternate cover test* meniadakan fusi binokular sehingga *ocular misalignment* makin terlihat. *Drifting* hanya ditemukan atau lebih kuat pada mata yang sehat dan akan lebih jelas terlihat pada fiksasi sesuai arah gerakan otot okular motor yang mengalami paresis. Sebagai contoh, pada paresis N.VI kanan, pada saat fiksasi ke kanan, *drifting* akan terlihat, namun mungkin tidak akan terlihat pada posisi primer dan saat fiksasi ke kiri.

KESIMPULAN

1. Gerakan bola mata diatur oleh pusat supranuklear dan pusat internuklear
2. Gangguan gerakan bola mata dapat dijumpai seperti Parese N.III, IV dan VI bilateral, *Diplopia*, *Conjugate Gaze Palsy*, Deviasi Konjugat, *Internuclear Ophthalmoplegia* (INO), *Sindrom One and a Half*
3. Pemeriksaan klinis okulomotor yang dilakukan berupa Pemeriksaan *Range of Movement* (ROM) gerakan bola mata, gerakan sakadik dan *smooth pursuit*, *optokinetic*

nystagmus (OKN), pemeriksaan konvergensi dan Cover Uncover test.

DAFTAR PUSTAKA

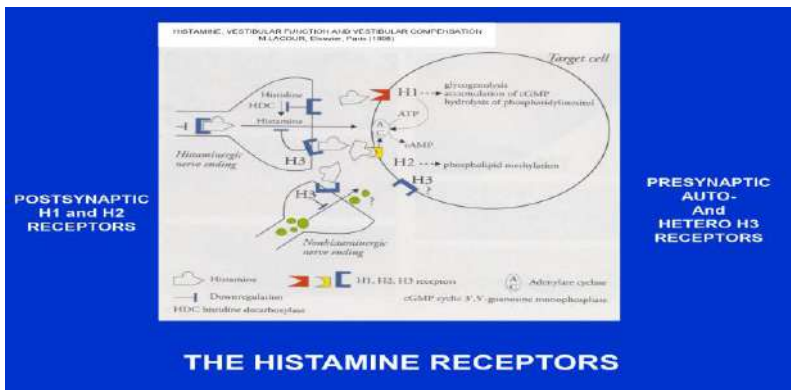
1. Ariani NNR. Gangguan Gerakan Bola Mata. Dalam : Aninditha T dan Wiratman W. Buku Ajar Neurologi. Buku 1. Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 2017;285-320.
2. Miscbach J. Neuro-oftalmologi Pemeriksaan Klinis dan Interpretasi. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 1999; 19-40.
3. Dinkin M. Diagnostic Approach to Diplopia. Continuum Journal 2014;20(4):942-965.
4. Eye Movement Training (www.speedyeyes.com/learn-eye-movement-training)
5. Baehr M dan Frotscher M. Diagnosis Topic Neurologi Duus; Anatomi, Fisiologi, Tanda, Gejala. EGC. Jakarta 2017;90-189
6. Sitorus F, Ariani NNR, dan Iqbal KI. Dalam : Estiasari R, Tunjungsari D, dan Samatra D. Pemeriksaan Klinis Neurologi Praktis Khusus. Edisi Pertama. Kolegium Neurologi Indonesia Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2018;1-51.
7. Danchaivijitr C and Kennard C. Diplopia and Eye Movement Disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(iv):iv24-iv31

Betahistine and Vertigo Through the Years

Kurnia Kusumastuti

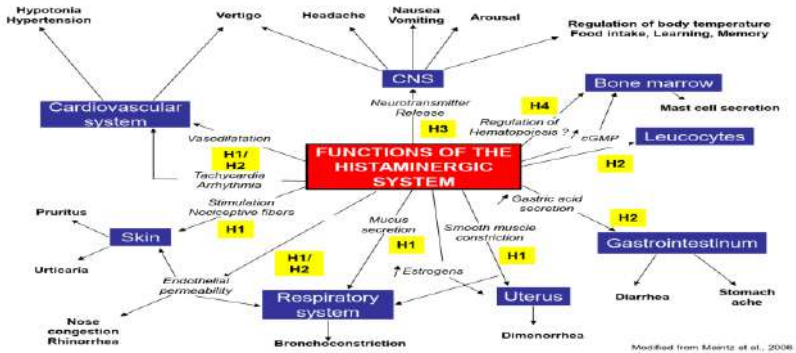
SISTEM HISTAMINERGIK

Histamin banyak terdapat pada epitel pembuluh darah kecil dan sel mast (50%), dan di neuron *tuberomamillary nucleus* di hipotalamus posterior (50%). Dikenal 4 tipe reseptor histamin, yaitu reseptor post sinap H1 dan H2, serta reseptor presinap H3 dan H4.



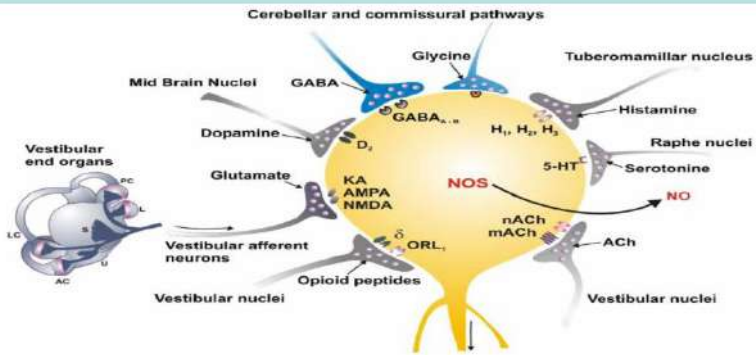
Gambar 1. Reseptor histamin^[1]

Sebagai neuromodulator, sistem histaminergik mempunyai berbagai fungsi dalam tubuh, antara lain seperti tercantum dalam Gambar 2.



Gambar 2. Fungsi sistem histaminergik [2]

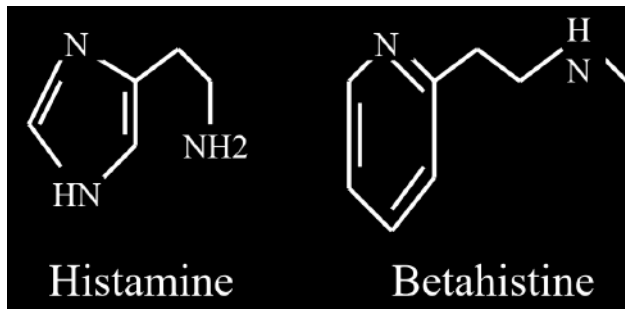
VESTIBULAR NUCLEI : NEUROPHARMACOLOGY
 (from Soto and Vega, Current Neuropharmacology (2010) 8: 26-40)



Gambar 3 Neurofarmakologi nukleus vestibularis [3]

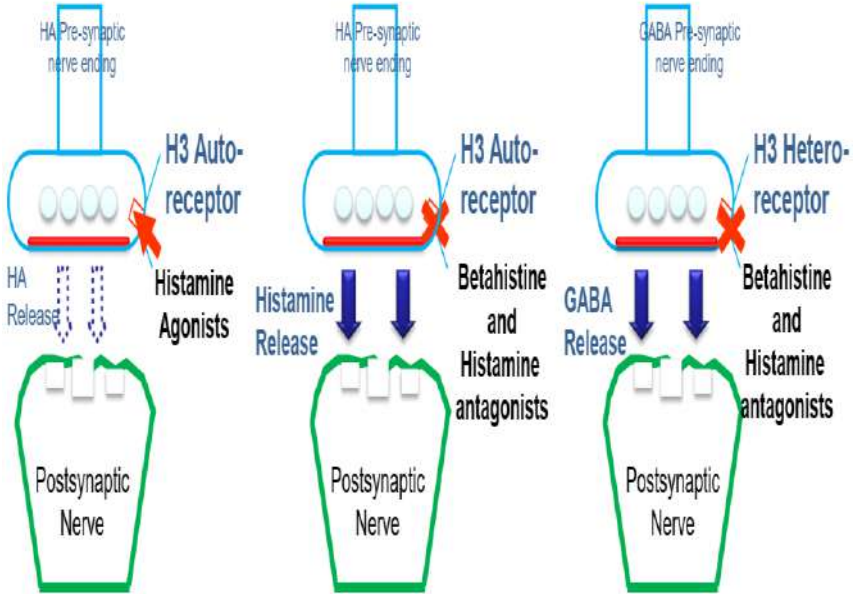
HISTAMIN DAN TATALAKSANA VERTIGO

1. Terdapat hubungan yang erat antara sistem histaminergik dengan sistem vestibuler.
Sel pada nukleus vestibularis berhubungan erat dengan berbagai *neurotransmitter* dan neuromodulator, antara lain histamin. Pada level seluler, histamin menginduksi depolarisasi sel membrane nucleus vestibularis sehingga meningkatkan *firing rate* spontan, dan mengaktivasi neuron yang tenang (*silent*). Depolarisasi histamin mengikutsertakan reseptor H1 dan H2.
2. Terdapat cerita lama tentang hubungan antara sistem histaminergik dan tatalaksana vertigo. Cerita ini dimulai dari ditemukannya antihistamin untuk terapi gejala alergi oleh Bovet dan Straub tahun 1937. Pada awal abad ke-20 dimulailah penggunaan histamin intravena untuk terapi vertigo akibat gangguan vaskuler, namun sulit menentukan dosisnya karena sering terjadi syok anafilaktik. Pada tahun 1941 Kelompok Walter berhasil mensintesis analog histamin, yaitu betahistine dihydrochloride yang efektif bila diberikan per oral. (Walter, Hunt, & Fosbinder, 1941)



Gambar 4. Struktur Kimia Betahistin: Analog Dengan Histamin.

Betahistine bersifat agonis lemah reseptor H1, dan antagonis kuat reseptor H3, dan H3R *inverse agonist*.

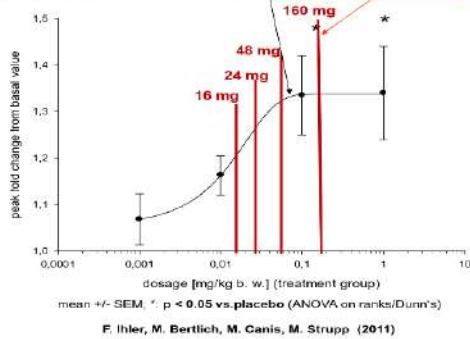


Gambar 5. Sifat reseptor histamin ^{[5], [6]}

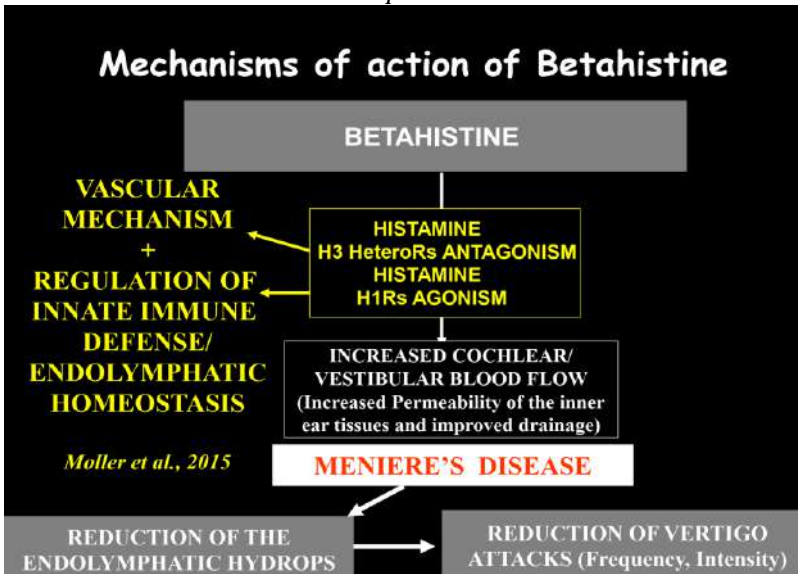
Pemberian betahistine mempunyai efek pada pembuluh darah, antara lain ; 1. Meningkatkan aliran darah kohlea pada *guinea pig* (Suga & Snow Jr, 1969), 2. Meningkatkan aliran darah pada arteri vertebrobasiler anjing (Anderson & Kubicek, 1971), 3. Vasodilatasi kapiler dan arteriol *guinea pig* dan *chinchilla* (Martinez, 1972), 4. Meningkatkan aliran darah arteri karotis dan vertebrobasiler *rhesus monkey* (Tomita, et al., 1978), 5. Meningkatkan aliran darah otak pada penderita stroke (Meyer, Mathew, Hartmann, & Rivera, 1974).

COCHLEAR BLOOD FLOW UNDER BETAHISTINE: A DOSE-DEPENDENT EFFECT

Dose-response curve of cochlear blood flow in guinea pig, and corresponding single dosages administrated orally in vestibular patients



Gambar 6. Efek betahistin pada aliran darah kohlea: *dose dependent*^[12]



Gambar 7. Mekanisme kerja betahistin^{[9], [13]}

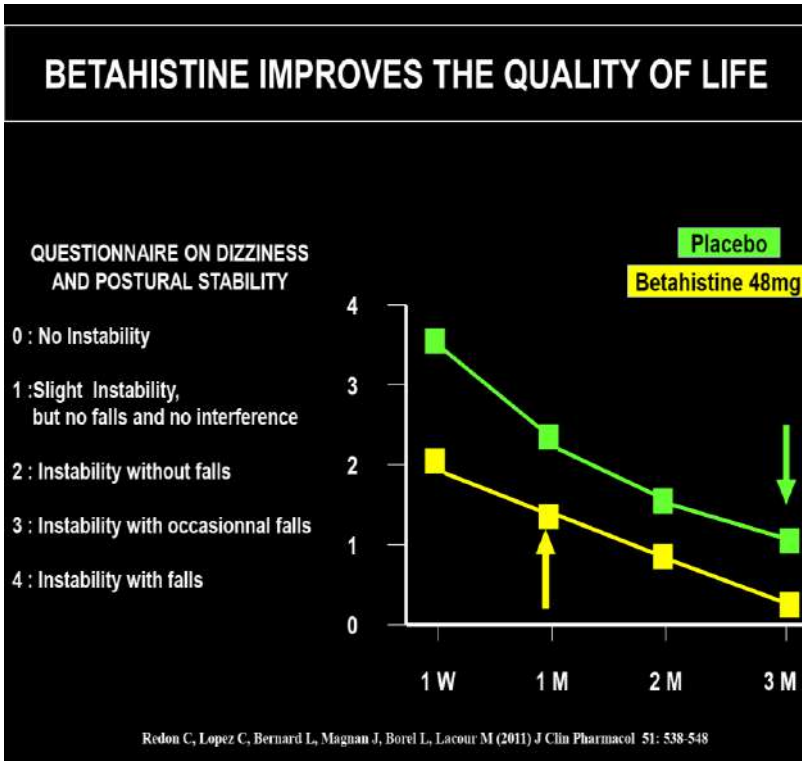
PERAN METABOLIT BETAHISTINE

Metabolit betahistine antara lain adalah 2-Aminoethylpyridine, 2 Pyridylacetaldehyde, dan 2-Pyridylacetic acid (2-PAA). Terbukti bahwa pemberian infus 2-Aminoethylpyridine meningkatkan aliran darah kohlea dibandingkan plasebo, sehingga metabolit betahistine semakin meningkatkan potensi efek betahistine.

FARMAKODINAMIK BETAHISTINE

Betahistine terbukti dan mempercepat kompensasi vestibuler. Pemberian betahistine memperpendek *recovery time* pada model binatang dan pasien gangguan vestibuler. Pada percobaan yang dilakukan pada kucing, *recovery time* pasca operasi pada kelompok betahistine 100mg/kg lebih pendek dibandingkan 50mg/kg. Kelompok dengan betahistine 50mg/kg mempunyai *time recovery* lebih pendek dibandingkan plasebo. Studi pada pasien gangguan vestibuler dengan pemberian betahistine 48mg/hari, terlihat perbaikan *posture control*, *head orientation*, dan *torsional eye movement* yang semakin baik pada pemberian betahistine yang semakin lama (1 minggu, dibandingkan 1 bulan dan 3 bulan). (Tighilet, Léonard, & Lacour, Betahistine dihydrochloride facilitates vestibular compensation in the cat , 1995), (Redon, et al., 2011)

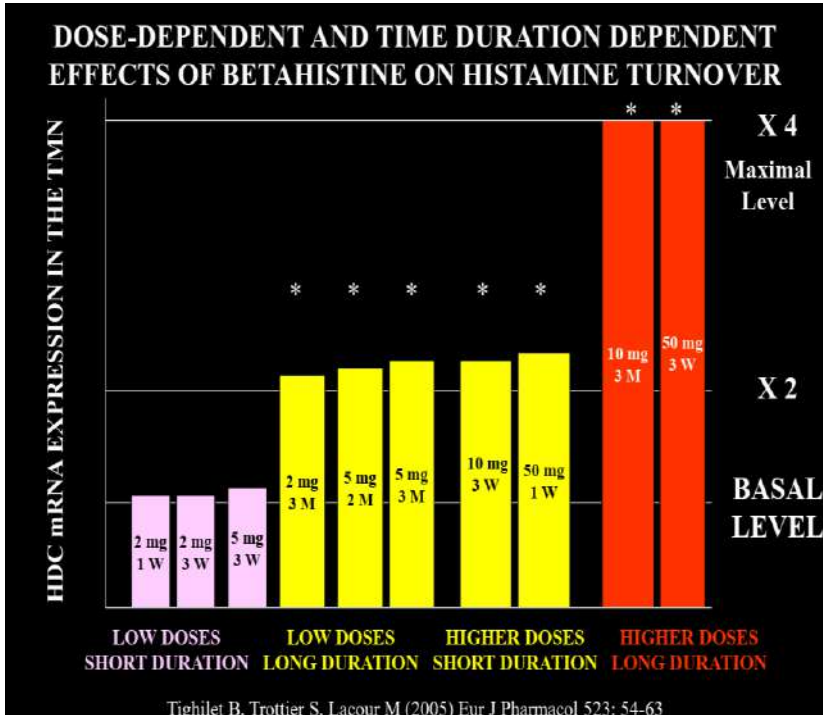
BETAHISTINE DAN KUALITAS HIDUP



Gambar 8. Peran betahistine pada kualitas hidup^[15]

Pemberian betahistine 48mg/hari pada penderita *dizziness* dan *postural instability*, terlihat bahwa semakin lama pemberian betahistine, semakin berkurang gejala *dizziness* dan *instability*-nya (1minggu, 1 bulan, 2 bulan, 3 bulan).

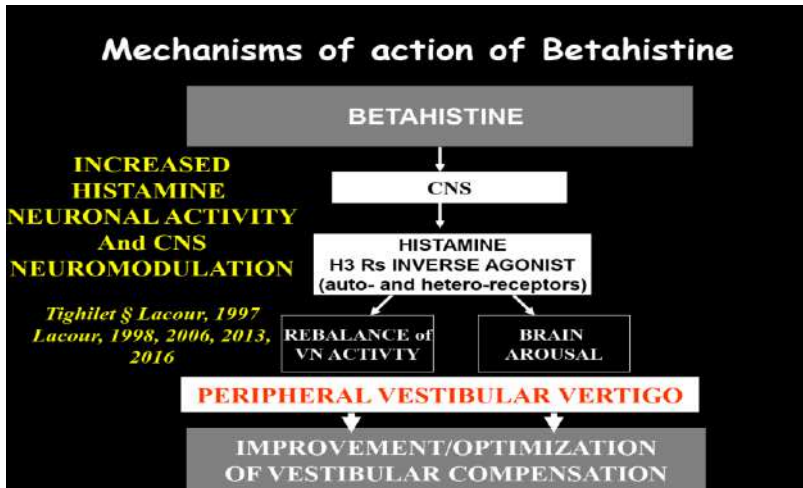
BETAHISTINE MENINGKATKAN SINTESIS DAN PENGELUARAN HISTAMIN



Gambar 9. Efek betahistine pada *turn over* histamin ^[16]

Pemberian betahistine dosis tinggi dan durasi lama akan meningkatkan enzim HDC, sehingga sintesis histamin akan meningkat.

MECHANISM OF ACTION OF BETAHISTINE



Gambar 10. Ringkasan mekanisme kerja betahistin ^[1] ^[17]

BETAHISTINE DI MASA MENDATANG

Bagaimana menindaklanjuti permasalahan betahistine:

- Metabolisme awal yang sangat cepat
 - *Biological half-life* yang pendek (3-4 jam)
1. Meningkatkan dosis perhari dan/atau meningkatkan durasi terapi.
 2. Betahistine intranasal: meningkatkan *bioavailability*, absorpsi cepat, onset cepat.
 3. Betahistine buccal tablet: meningkatkan *bioavailability*, memperbaiki *compliance*.
 4. Betahistine tablet kombinasikan (Lacour, Histamine: Vestibular Function and Vestibular Compensation, 1998) dengan inhibitor metabolismenya (selegiline).
 5. Mencari target farmakologi baru (antagonis H4R).

Daftar Pustaka

- [1] M. Lacour, *Histamine: Vestibular Function and Vestibular Compensation*, Elsevier, 1998.
- [2] L. Maintz, T. Bieber and N. Novak, "Histamine intolerance in clinical practice," *Dtsch Arztebl*, vol. 103, no. 51-52, pp. 3477-83, 2006.
- [3] E. Soto and R. Vega, "Neuropharmacology of vestibular system disorders," *Current neuropharmacology*, vol. 8, no. 1, pp. 26-40, 2010.
- [4] L. Walter, W. Hunt and R. Fosbinder, " β -(2-and 4-Pyridylalkyl)-amines1," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 63, no. 10, pp. 2771-2773, 1941.
- [5] J. Arrang, M. Garbarg, T. Quach, T. T. M. Dam, E. Yeramian and J. Schwartz, "Actions of Betahistine at Histamine receptors in the brain," *Eur J. Pharmacol*, vol. 111, pp. 73-84, 1985.
- [6] F. Gbahou, E. Davenas, S. Morisset and J. Arrang, "Effects of betahistine at histamine H3 receptors: mixed inverse agonism/agonism in vitro and partial inverse agonism in vivo," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 334, no. 3, p. 9, 2010.
- [7] F. Suga and J. Snow Jr, "Cochlear blood flow in response to vasodilating drugs and some related agents," *The Laryngoscope*, vol. 79, no. 11, pp. 1956-1979, 1969.
- [8] W. Anderson and W. Kubicek, "Effects of betahistine HCl, nicotinic acid, and histamine on basilar blood flow in anesthetized dogs," *Stroke*, vol. 2, no. 24, pp. 409-415, 1971.
- [9] D. Martinez, "The effect of Serc (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals," *Acta Oto-laryngologica*, vol. 74, no. sup305, pp. 29-47, 1972.
- [10] M. Tomita, F. Gotoh, T. Sato, T. Amano, N. Tanahashi, K. Tanaka and M. Yamamoto, "Comparative responses of the

- carotid and vertebral arterial systems of rhesus monkeys to betahistine," *Stroke*, vol. 9, no. 4, pp. 382-387, 1978.
- [11] J. Meyer, N. Mathew, A. Hartmann and V. Rivera, "Orally administered betahistine and regional cerebral blood flow in cerebrovascular disease," *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 14, no. 5-6, pp. 280-289, 1974.
- [12] F. Ihler, M. Bertlich, K. Sharaf, S. Strieth, M. Strupp and M. Canis, "Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo," *PloS one*, vol. 7, no. 6, p. e39086, 2012.
- [13] E. Laurikainen, J. Miller, A. Nuttall and W. Quirk, "The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig," *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, vol. 255, no. 3, pp. 119-123, 1998.
- [14] B. Tighilet, J. Léonard and M. Lacour, "Betahistine dihydrochloride facilitates vestibular compensation in the cat," *J Vest Res*, vol. 5, pp. 53-66, 1995.
- [15] C. Redon, C. Lopez, L. Bernard-Demanze, M. Dumitrescu, J. Magnan, M. Lacour and L. Borel, "Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss," *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 51, no. 4, 2011.
- [16] B. Tighilet, S. Trottier and M. Lacour, "Dose-and duration-dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamine turnover in the cat," *European journal of pharmacology*, vol. 523, no. 1-3, pp. 54-63, 2005.
- [17] M. Lacour, "Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification," *J Vest Res*, vol. 23, pp. 139-151, 2013.



Neuroinfection & Neuroimmunology

CD4+ and Cognitive Function in HIV Patients

Abdul Muis, Rilia Datan Sampepajung

Kasus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) di Indonesia terus bertambah jumlahnya, sebagaimana data Ditjen PP dan PL Kemenkes RI jumlah penderita HIV di Indonesia yang dilaporkan tahun 2011 adalah 21.031 kasus dengan 1420 kasus yang meninggal, tahun 2014 adalah 32.711 kasus dengan 996 kasus yang meninggal dan tahun 2016 adalah 41.250 kasus dengan 806 kasus yang meninggal. Sampai Desember 2016 tercatat terjadi 232.323 kasus HIV. Data sampai Maret 2016 untuk propinsi Sulawesi Selatan didapatkan sebanyak 6296 kasus dengan 350 kasus yang meninggal. Keadaan tersebut mampu mengantarkan suatu perubahan di Indonesia dari keadaan *low level epidemic* menjadi *concentrated level epidemic*. (Ditjen PP & PL Kemenkes RI, 2016)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah sejenis retrovirus RNA (*Ribonucleic Acid*). Dalam bentuknya yang asli merupakan partikel yang *inert*, tidak dapat berkembang atau melukai sampai ia masuk ke sel target. Sel target virus ini terutama sel limfosit T karena ia mempunyai reseptor untuk virus HIV yang disebut CD4 (*Cluster Differentiated 4*). Di

dalam sel limfosit T, virus dapat berkembang dan seperti retrovirus yang lain, dapat tetap hidup lama dalam sel dengan keadaan inaktif. Walaupun demikian virus dalam tubuh pasien terinfeksi HIV selalu dianggap infeksius yang setiap saat dapat aktif dan dapat ditularkan selama hidup pasien tersebut. (Nasronudin, 2005)

Diperkirakan komplikasi neurokognitif terjadi pada 3%-20% dari seluruh individu yang terinfeksi HIV. Perkembangan pengobatan HIV dengan menggunakan terapi kombinasi antiretroviral (ART) telah mengurangi insidensi gangguan neurokognitif tersebut dibandingkan sebelum era ART. (Moore DJ et al., 2010)

Sel target utama HIV adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4 yaitu limfosit, astrosit, mikroglia, monosit dan makrofag. Virus itu sendiri menstimulasi makrofag untuk memproduksi substansi toksik yang menginduksi inflamasi, destruksi mielin dan sel saraf. Substansi toksik ini dapat berupa sitokin, *chemokine*, *tumor necrosis factors alpha* (TNF- α), *platelet activating factor*. Substansi toksik ini dapat menyebabkan kerusakan dan kematian neuron. yang menimbulkan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV (Scheld M,1991) Studi imunohistokimia menunjukkan bahwa sebagian besar lokasi virus terletak di korteks frontal, subkortikal dan ganglia basalis. Hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna dengan ditemukannya demensia pada pasien terinfeksi HIV. (Srivasta S, 2008)

Limfosit T adalah sel yang berperan dalam sistem imun spesifik. Limfosit TCD4⁺ adalah limfosit T yang memiliki glikoprotein CD4 pada permukaan selnya. Jumlah limfosit TCD4⁺ telah diketahui berhubungan dengan gangguan fungsi

kognitif. Jumlah limfosit TCD4+ yang rendah meningkatkan HAD (*HIV-Associated Dementia*). (Valcour V et al., 2006).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia antara lain oleh Sukarini NP et al, pada tahun 2015 menyatakan bahwa kadar CD4+ sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV. Subyek dengan kadar CD4+ ≤ 200 sel/ μ L berisiko 9 kali untuk mengalami gangguan kognitif secara signifikan dibandingkan subyek dengan kadar CD4+ ≥ 200 sel/ μ L.

Penelitian Nasreddin, dkk menemukan bahwa tes MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% untuk mendeteksi *Mild Cognitive Impairment*. MoCA versi Indonesia disebut MoCA-Inda telah diuji validitas dan reliabilitas untuk gangguan fungsi kognitif di RSCM Jakarta oleh Husein, dkk. (Nasreddin Z et al., 2005; Husein N et al., 2010).

Berdasarkan uraian diatas penelitian tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif belum dilakukan di Makassar, sehingga perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien terinfeksi HIV.

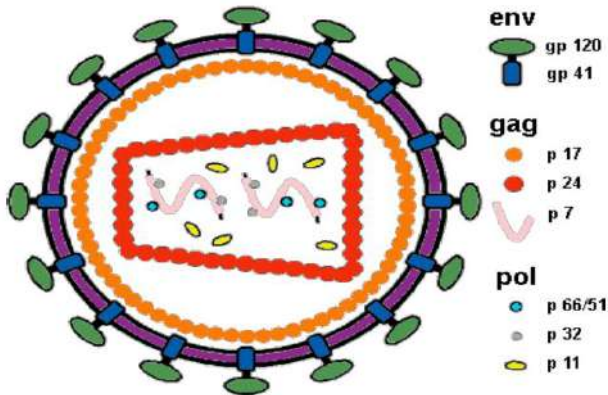
TINJAUAN PUSTAKA

A. HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) tidak diketahui sampai awal 1980-an kemudian telah menginfeksi jutaan orang dalam sebuah pandemi di seluruh dunia. Hasil infeksi HIV adalah penghancuran sistem kekebalan tubuh yang tanpa henti yang menyebabkan onset sindrom immunodeficiency (AIDS). HIV termasuk dalam keluarga besar lentivirus asam ribonukleat (RNA). Virus ini ditandai oleh hubungan dengan penyakit immunosupresi atau keterlibatan sistem saraf pusat dan dengan masa inkubasi yang panjang setelah infeksi sebelum manifestasi penyakit menjadi jelas. (Klaat EC, 2016).

B. Struktur HIV

Virus dewasa terdiri dari inti padat berbentuk batang yang mengandung genom virus - dua helai asam ribonukleat (RNA) pendek sekitar 9200 nukleotida Basa panjang - bersama dengan enzim reverse transcriptase, protease, ribonuclease, dan integrase, semuanya terbungkus dalam amplop lipid luar yang berasal dari sel inang. Amplop ini memiliki 72 proyeksi permukaan, atau paku, berisi antigen, gp120 yang membantu pengikatan virus ke sel target dengan reseptor CD4. Glikoprotein kedua, gp41, mengikat gp120 ke dalam amplop lipid. (Klaat EC, 2016).



Gambar 1: Struktur HIV .(Klaat EC, 2016).

Dengan mikroskop elektron, membran plasma dari sejumlah limfosit CD4 yang terinfeksi menunjukkan partikel virus pemula dengan diameter sekitar 100 nanometer. Genom HIV, mirip dengan retrovirus pada umumnya, mengandung tiga gen utama - gag, pol, dan env. Gen ini mengkode komponen struktural dan fungsional utama HIV, termasuk protein amplop dan reverse transcriptase. Komponen struktural yang dikodekan

oleh env meliputi glikoprotein amplop: glikoprotein glikoprotein gp120 bagian luar dan gubal glikoprotein transmembran yang berasal dari prekursor glikoprotein gp160. Komponen yang dikodekan oleh gen gag termasuk protein inti nukleokapsid p55 (protein prekursor), p40, p24 (kapsid, atau antigen "inti"), p17 (matriks), dan p7 (nukleokapsid); protein penting yang dikodekan oleh pol adalah enzim protein p66 dan p51 (reverse transcriptase), p11 (protease), dan p32 (integrase). (Klaat EC, 2016).

Gen tat (trans-activator transcription) memainkan peran ganda dalam patogenesis HIV. Ini menghasilkan protein pengatur yang mempercepat transkripsi provirus HIV ke mRNA viral full-length. Ini berfungsi dalam transaktivasi gen virus. Selain itu, tat memodulasi ekspresi gen sel inang. Efek dari modulasi semacam itu dapat mencakup peningkatan penekanan kekebalan, apoptosis, dan stres oksidatif. (Klaat EC, 2016)

C. Patogenesis Infeksi HIV

Fase perjalanan infeksi HIV dapat dibagi dalam tiga fase yaitu fase infeksi akut, kronik dan laten.

1. Fase Infeksi Akut

Fase ini terdapat 40-90% kasus yang merupakan keadaan klinis yang bersifat sementara yang berhubungan dengan replikasi virus pada stadium tinggi dan ekspansi virus pada respon imun yang spesifik. Proses replikasi tersebut menghasilkan virus-virus baru yang jumlahnya jutaan dan menyebabkan terjadinya viremia yang memicu timbulnya sindroma infeksi akut. Diperkirakan 50-70% orang yang terinfeksi HIV mengalami sindroma infeksi akut selama 3 minggu setelah terinfeksi virus dengan gejala umum seperti demam, faringitis, limfadenopati, artralgia, mialgia letargi, malaise, nyeri kepala, mual, muntah, diare, anoreksia,

penurunan berat badan. HIV juga dapat menyebabkan kelainan sistem saraf meskipun paparan HIV terjadi pada stadium infeksi masih awal.

Selama masa infeksi akut, HIV mereplikasikan dirinya secara terus-menerus, sehingga mencapai level 100 juta kopi HIV RNA/ml. HIV tersebut mempunyai tropisme pada berbagai sel target, terutama pada sel-sel yang mampu mengekspresi CD4+ yaitu:

1. Sistem saraf : astrosit, mikroglia dan oligodendroglia
2. Sistem sirkulasi : limfosit T, limfosit B, monosit dan makrofag
3. Kulit : sel Langerhans, fibroblast dan dendritik

Terjadi interaksi antara gp120 virus dengan reseptor CD4+ yang terdapat pada sel limfosit T pada awal infeksi, interaksi tersebut menyebabkan terjadinya ikatan dengan reseptor kemokin yang bertindak sebagai koreseptor spesifik CXCR4 dan CCR5 yang juga terdapat pada membran sel target. Proses internalisasi HIV pada membran sel target juga memerlukan peran glikoprotein 41 (gp41) yang terdapat pada selubung virus. Peran dari gp41 tersebut menyebabkan seluruh komponen inti HIV dapat masuk dan mengalami proses internalisasi yang ditandai dengan masuknya inti nukleokapsid ke dalam sitoplasma. (Mamidi A et al., 2002)

2. Fase Infeksi Laten

Pembentukan respon imun spesifik HIV dan terperangkapnya virus dalam sel dendritik folikuler di pusat germinativum kelenjar limfe menyebabkan virion dapat dikendalikan, gejala akan hilang dan mulai memasuki fase laten. Fase ini jarang ditemukan virion di plasma, sebagian besar virus terakumulasi di kelenjar limfe sehingga di dalam darah jumlahnya menurun. Jumlah limfosit TCD4+ menurun

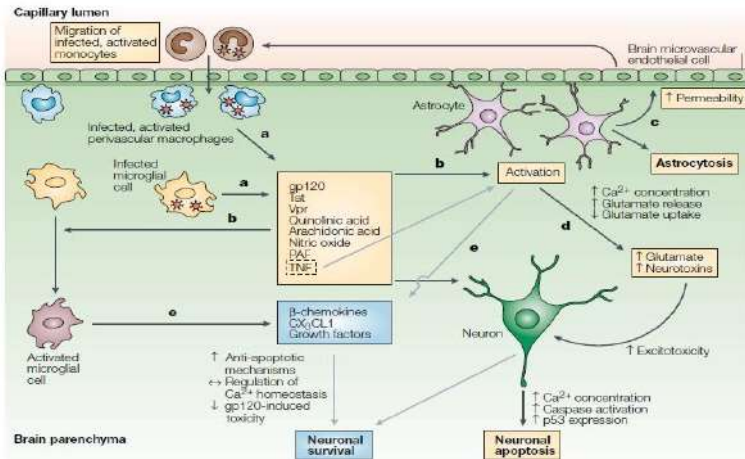
hingga sekitar 500-200 sel/mm³. Fase ini berlangsung rata-rata sekitar 8-10 tahun setelah terinfeksi HIV. Tahun ke-8 setelah terinfeksi HIV akan muncul gejala klinis seperti demam, banyak keringat pada malam hari, kehilangan berat badan kurang dari 10%, diare, lesi pada mukosa dan kulit yang berulang. Gejala-gejala tersebut merupakan awal tanda munculnya infeksi oportunistik. (Mamidi A, et al., 2002).

3. Fase Infeksi Kronik

Selama fase ini terdapat peningkatan jumlah virion secara berlebihan di dalam sirkulasi sistemik dan tidak mampu dibendung oleh respon imun. Terjadi penurunan jumlah limfosit TCD4+ hingga dibawah 300 sel/mm³. Penurunan ini mengakibatkan sistem imun menurun dan pasien semakin rentan terhadap berbagai macam penyakit sekunder. (Mamidi et al., 2002).

Derajat berat infeksi HIV dapat ditentukan sesuai ketentuan WHO melalui stadium klinis pada orang dewasa serta klasifikasi klinis. Stadium klinis I adalah asimtomatis, limfadenopati persisten generalisata. Stadium klinis II adalah penurunan berat badan kurang dari 10% dari berat badan sebelumnya, manifestasi mukokutaneus minor (dermatitis seboroik, prurigo, infeksi jamur pada kuku, ulserasi mukosa oral berulang), herpes zoster dalam lima tahun terakhir, infeksi berulang pada saluran pernafasan atas misalnya sinusitis bakterial. Stadium klinis III adalah penurunan berat badan lebih dari 10%, diare kronis dengan penyebab tidak jelas lebih dari satu bulan, demam dengan sebab yang tidak jelas lebih dari satu bulan, kandidiasis oris, TB pulmoner dalam satu tahun terakhir, infeksi bakterial berat misalnya pneumoni. Stadium klinis IV meliputi ensefalitis Toksoplasmosis, infeksi herpes simpleks lebih dari satu bulan, salmonelosis non tifoid disertai septikemia, TB

ekstrapulmoner, sarkoma Kaposi, ensefalopati HIV. (WHO, 2007)



Gambar 2: Patogenesis infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat (Scarano FG et al, 2005)

D. Diagnosis HIV

Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pada awal infeksi umumnya belum memberikan gejala yang nyata, sehingga diagnosis infeksi oleh HIV pada stadium awal umumnya berdasarkan hasil tes laboratorium. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium mulai dari uji penapisan dengan penentuan adanya antibodi anti-HIV misalnya dengan ELISA yang kemudian dilanjutkan dengan uji kepastian dengan pemeriksaan yang lebih spesifik menggunakan *Western Blot*. (Kumalawati J, 2005)

a. *Rapid test*

Merupakan tes serologik yang cepat untuk mendeteksi IgG antibodi terhadap HIV. Prinsip pengujian berdasarkan aglutinasi partikel, imunodot (dipstik),

imunofiltrasi atau *imunokromatografi*. ELISA tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi hasil rapid tes dan semua hasil rapid tes reaktif harus dikonfirmasi dengan *Western blot*.

b. *Western blot*

Digunakan untuk konfirmasi hasil reaktif ELISA atau hasil serologi *rapid tes* sebagai hasil yang benar-benar positif. Uji *Western blot* menemukan keberadaan antibodi yang melawan protein HIV spesifik.

c. Hitung jumlah CD4

Nilai normal sel limfosit TCD4⁺ adalah 500-1200 sel/mm³, digunakan untuk mengetahui sistem imun dari pasien. Jumlah limfosit TCD4⁺ akan menurun pada pasien terinfeksi HIV. Pemeriksaan jumlah limfosit TCD4⁺ dengan menggunakan metode *flow cytometry* yang merupakan suatu teknologi perhitungan dan analisis karakteristik fisika dan kimia sebuah sel atau partikel biologi yang lain dengan suatu sensor elektronik. Dengan menggunakan teknik ini dapat diperoleh informasi ukuran, *granulity relative* atau struktur internal dan *fluoresensi* melalui *fluorochromspesifik* dari komponen seluler seperti protein antigen dan asam nukleat. Jumlahnya dinyatakan dalam sel/ μ L. (Kresno, 2010).

E. Infeksi HIV pada Susunan Saraf Pusat

Efek utama HIV pada sistem imun adalah berkurangnya secara progresif sel limfosit TCD4. Keadaan ini menyebabkan disfungsi imunitas selular dan aktivasi laten yang sudah ada atau infeksi oleh organisme yang sebelumnya tidak bersifat patogen. Berkurangnya sel limfosit TCD4 juga mengakibatkan disregulasi makrofag yang menimbulkan produksi berlebihan sitokin proinflamasi dan berbagai kemokin. (Du Pasquier RA, Korálnik IJ, 2003)

Mekanisme masuknya virus HIV ke dalam sistem saraf pusat adalah dengan cara menumpang pada monosit yang terinfeksi virus. Seperti telah diketahui dalam keadaan normal, monosit dapat melewati sawar darah otak. Selanjutnya didalam sistem saraf pusat, monosit yang telah terinfeksi berdiferensiasi menjadi mikroglia (*perivascular microglia*) dan makrofag. Mediator kimia dan protein virus HIV yang dihasilkan oleh kedua jenis sel ini berperan menimbulkan gangguan permeabilitas sawar darah otak. (Yuswanti B et al,2014)

Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines (TNF- α I dan IL-1)*, *β chemokines*, *arachidonic acid*, *platelet activating factor*, *nitric oxide*.

Secara kumulatif komponen viral yang bersifat neurotoksik, sitokin dan kemokin bersama-sama membangkitkan kaskade sitotoksik dan disfungsi sitem imun yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan neuron di Susunan Saraf Pusat. (Scarano FG, Garcia JM, 2005)

F. Manifestasi Neurologis Infeksi HIV

Manifestasi neurologis HIV dapat dibedakan atas manifestasi yang disebabkan oleh HIV itu sendiri dan yang disebabkan oleh organisme lain yang menjadi patogen karena terjadinya imunodefisiensi yang disebabkan oleh HIV. Hal ini mengarah pada infeksi oportunistik seperti meningitis *cryptococcus*, toxoplasmosis cerebral (*toxoplasma gondii*), dan infeksi *cytomegalovirus*. Ensefalitis Toxoplasmosis adalah akibat dari infeksi oleh parasit intraseluler Toxoplasmosis gondii. Ini hampir selalu disebabkan oleh reaktivasi lesi Sistem Saraf Pusat (SSP) yang lama atau penyebaran hematogen dari infeksi yang didapat sebelumnya. Kadang-kadang, itu adalah hasil dari infeksi primer. *Toxoplasma gondii* mampu

mempromosikan dan menghambat siklus apoptosis dari SSP, suatu mekanisme yang diyakini sebagai respons fisiologis yang memediasi eliminasi patogen dan mengembalikan homeostasis. (Hammado N et al, 2015)

Tingkat imunodefisiensi direfleksikan oleh jumlah limfosit TCD4+. Spektrum manifestasi neurologis yang ditemukan pada berbagai stadium HIV dibahas berikut ini. (Du Pasquier RA,2003)

a. Stadium awal (Jumlah sel limfosit TCD4+ >500 sel/ μ L)

Pada keadaan ini, pasien hanya mengalami immunosupresi ringan sehingga tidak rentan terhadap infeksi oportunistik. Namun HIV itu sendiri dapat menyebabkan berbagai kondisi neurologis dini pada perjalanan infeksi.

b. Stadium pertengahan (Jumlah limfosit TCD4+ antara 200-500 sel/ μ L.

Pada stadium ini, infeksi oportunistik neurologis jarang terjadi. Miopati dapat ditemukan pada berbagai stadium penyakit. Polineuropati sensori distal adalah komplikasi saraf perifer tersering pada infeksi HIV dan mengenai sekitar 30% pasien.

c. Stadium lanjut (Jumlah limfosit TCD4+ <200 sel/ μ L)

Pada stadium ini pasien mengalami infeksi oportunistik maupun beberapa komplikasi neurologis yang secara langsung disebabkan oleh HIV.

G. Fungsi Kognitif

1. Definisi Fungsi Kognitif

Kognisi berasal dari bahasa Latin yaitu "*cognition*" yang berarti "berpikir". Hal ini menunjukkan bahwa seseorang mengetahui dan menyadari keadaan sekitarnya yang diperoleh dari sejumlah fungsi yang kompleks

diantaranya adalah orientasi pada waktu, tempat dan orang, memori, kemampuan untuk fokus dan berpikir logis (Pincus JN, 2003). Pengertian kognitif menurut *behavioural neurology* adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual, auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut. (Markam S, 2003)

Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berpikir, mengingat, belajar dan menggunakan bahasa. Fungsi kognitif juga merupakan kemampuan atensi, memori, pertimbangan, pemecahan masalah serta kemampuan eksekutif seperti merencanakan, menilai, mengawasi dan melakukan evaluasi. (Latri ND, 2017) Fungsi kognitif adalah kemampuan berpikir dan memberikan rasionalitas, termasuk proses belajar, mengingat, orientasi, persepsi dan memperhatikan.

2. Gangguan Fungsi Kognitif

Kerusakan kognitif adalah ketika seseorang mengalami masalah dalam mengingat, belajar hal baru, berkonsentrasi atau membuat keputusan yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari.

3. Penilaian status kognitif

Untuk menilai status kognitif dapat dilakukan melalui *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-INA). Penelitian Nasreddin, dkk menemukan bahwa tes MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% untuk mendeteksi *Mild Cognitive Impairment*. MoCA versi Indonesia disebut MoCA-Ina telah diuji validitas dan

reliabilitas untuk gangguan fungsi kognitif di RSCM Jakarta oleh Husein, dkk. (Nasreddin Z et al., 2005; Husein N et al., 2010). MoCA-INA dirancang sebagai alat skrining yang memerlukan waktu singkat. Waktu untuk melakukan MoCA-INA sekitar 10 menit. Skor total adalah 30 poin namun bila skor lebih atau sama dengan 26 dikategorikan normal (Latri dan Mayza, 2017).

MoCA-INA terdiri dari 30 poin yang akan diujikan dengan menilai domain kognitif, yaitu :

- a. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail making test B* (1 poin)
- b. Visuospasial : dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin)
- c. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (singa, unta, badak ; 3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
- d. *Delayed recall*: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
- e. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *digit forward and backward* (masing-masing 1 poin)
- f. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
- g. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

H. Hubungan Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif

Gangguan fungsi kognitif biasanya terjadi saat jumlah CD4 <200 sel/uL pada pasien dengan gejala sistemik penyakit HIV. Perubahan kadar sitokin, radikal bebas dan efek neurotoksik gp120. Abnormalitas histologi berupa infiltrat

perivaskular, nodulus mikroglia dan pemotongan dendritik yang terjadi di substansia alba dengan penyebaran ke korteks.

Sel yang menjadi target HIV adalah sel yang mampu mengekspresikan reseptor CD4. Virion HIV cenderung menyerang limfosit T karena terdapat reseptor CD4 pada permukaannya. Reseptor CD4 terdapat pada sel limfosit T, monosit, makrofag dan sel dendritik. Untuk bisa masuk ke dalam sel target, sarung protein HIV gp120 perlu berikatan dengan reseptor CD4. Dengan peran sarung protein HIV gp41 maka terjadi fusi antara permukaan luar HIV dengan membran plasma limfosit TCD4. (Nasronudin, 2007)

HIV akan menginfeksi limfosit TCD4+ dan kemudian menginfeksi makrofag. HIV menginfeksi limfosit TCD4+ yang berpasangan dengan koreseptor kemokin CXCR4 atau CCR5. Tahap awal ketika HIV menginfeksi limfosit TCD4+ dan makrofag, virus tersebut akan menyerang sel tersebut dengan membentuk enzim virus reverse transcriptase yang akan mengubah RNA virus menjadi DNA virus lalu menginsersi genetika sel penderita. Limfosit TCD4+ yang diserang oleh HIV akan rusak sehingga jumlahnya akan menurun. (Boisse L et al., 2008; Ellis RJ et al., 2009)

HIV memasuki sistem susunan saraf pusat melalui sawar darah otak dengan perantara limfosit T CD4+ dan makrofag. Protein Tat dari HIV akan menyebabkan stres oksidatif, menginduksi apoptosis dan merusak *tight junction* dari sel endotel. Sarung protein HIV gp 160 yang terbagi gp120 dan gp41 telah terbukti toksik terhadap neuron. Cedera neuronal dan kematian sel terjadi melalui paparan protein virus tersebut dan molekul neurotoksik seperti MMPs (matriks metalloproteinase) dan ROS (reactive oxygen species) dan juga NO. Di susunan saraf pusat HIV akan menginfiltrasi makrofag, mikroglia, dan astrofit. (Klatt EC 2016; Boisse L et al., 2008)

Limfosit TCD4+ yang terinfeksi HIV mengaktifasi sitokin pro inflamasi dan kemokin (MCP-1/CCL2, MIP-1 α/β) melalui makrofag atau mikroglia. Peningkatan sitokin di jaringan otak yang terinfeksi HIV seperti TNF- α , IL-8, IL-1 β akan menyebabkan fungsi neuron dan astrosit terganggu. Sitokin tersebut menghalangi pengambilan glutamat oleh astrosit sehingga mengakibatkan akumulasi neurotransmitter eksitatorik. Aktivasi yang berlebihan dari reseptor glutamat (NMDA atau AMPA) menyebabkan eksitotoksisitas yang menuju apoptosis neuronal. (Boisse L et al., 2008)

Terdapat beberapa mekanisme yang secara bersama terlibat dalam patogenesis kerusakan neuron. Makrofag dan mikroglia yang terinfeksi menghasilkan protein virus yang bersifat neurotoksik baik secara langsung maupun tidak langsung. Selain itu makrofag dan mikroglia yang terinfeksi melepaskan sitokin dan mediator yang bersifat neurotoksik terdiri dari *proinflammatory cytokines (TNF- α dan IL-1)*, *β chemokines (MIP-1 α , MIP-1 β dan Rantes)*, *α chemokines IP-10*, *arachidonic acid*, *nitric oxide*, dan *superoxide anions*. Secara kumulatif komponen viral yang bersifat neurotoksik, sitokin dan kemokin bersama-sama membangkitkan berbagai kaskade sitotoksik dan disfungsi sistem imun yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan atau kematian neuron. Studi immunohistokimia menunjukkan bahwa sebagian besar lokasi virus terletak di ganglia basalis, subkortikal dan korteks frontal. Hal ini menunjukkan adanya korelasi bermakna dengan ditemukannya demencia pada pasien terinfeksi HIV. (Srivasta S, 2008)

HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Responden

Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang merupakan rumah sakit tipe A sekaligus menjadi RS pendidikan dan rujukan nasional di kawasan Indonesia Timur dan berlangsung dari bulan Oktober sampai Desember 2018 dan didapatkan sampel penelitian sebanyak 40 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Distribusi karakteristik responden dengan rincian laki-laki sebanyak 28 orang (70,0%) dan perempuan sebanyak 12 orang (30,0%). Kelompok umur 20-30 tahun sebanyak 26 orang (65,0%), kelompok umur 31-40 tahun sebanyak 14 orang (35,0%). Lama pendidikan \leq 12 tahun sebanyak 37 orang (92,5%) dan $>$ 12 tahun sebanyak 3 orang (7,5%). Sedangkan untuk presentase pekerjaan tidak bekerja sebanyak 9 orang (22,5%), PNS sebanyak 2 orang (5%) dan wiraswasta sebanyak 29 orang (72,5%)

Dari uji tabulasi silang didapatkan hasil bahwa pasien terinfeksi HIV berjenis kelamin laki-laki lebih banyak mengalami gangguan kognitif, tapi secara statistik tidak bermakna (nilai $p = 0,118 > 0,05$). Kelompok umur HIV yang paling banyak mengalami gangguan kognitif adalah kelompok umur 20-30 tahun namun secara statistik tidak signifikan ($p = 0,210 > 0,05$). Gangguan kognitif pasien terinfeksi HIV dihubungkan dengan pekerjaan menunjukkan hasil bahwa pekerjaan terbukti secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,198 > 0,05$.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Terinfeksi HIV

Karakteristik	n	%	Gangguan Kognitif				P
			Ya		Tidak		
			n	%	n	%	
Jenis Kelamin							0,118
Laki-laki	28	70	23	82,1	5	17,9	
Perempuan	12	30	12	100	0	0	
Umur							0,210
20-30 tahun	26	65	24	92,3	2	7,7	
31-40 tahun	14	35	11	78,6	3	21,4	
Pendidikan							0,257
≤ 12 tahun	37	92,5	23	89,2	4	10,8	
> 12 tahun	3	7,5	2	66,7	1	33,3	
Pekerjaan							0,142
Tidak Bekerja	9	22,5	9	100	0	0	
PNS	2	5,0	1	50	1	50	
Wiraswasta	29	72,5	25	86,2	4	13,8	

Uji analisis: *Chi-Square test*
2018

Sumber: Data Primer

B. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada pasien terinfeksi HIV

Tabel 2. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Gangguan Kognitif				Jumlah		p
	Ya		Tidak		n	%	
	n	%	n	%			
Sedang-Tinggi	6	60	4	40	10	100	
Rendah	29	96,7	1	3,	30	100	0,002
				3			

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 40 sampel, sebanyak 35 pasien (87,5%) yang mengalami gangguan fungsi kognitif dan yang mempunyai jumlah limfosit TCD4+ terbanyak

adalah kategori rendah sebanyak 29 orang (96,7%). Tabel 2 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan fungsi kognitif yang dibuktikan dengan nilai $p=0,002 < 0,05$.

Selanjutnya hasil analisis untuk melihat hubungan jumlah limfosit TCD4+ dengan aspek-aspek penilaian fungsi kognitif yang terbagi atas 7 poin yaitu eksekutif, penamaan, atensi, memori, bahasa, abstraksi dan orientasi dapat dilihat pada beberapa tabel selanjutnya.

Tabel 3. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Eksekutif pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah TCD4+	Fungsi Eksekutif				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	5	50	5	50	10	100	0,002
Rendah	28	93,3	2	6,7	30	100	

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi eksekutif pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,002 < 0,05$

Tabel 4. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Penamaan pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Fungsi Penamaan				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	1	10	9	90	10	100	0,783
Rendah	4	13,3	26	86,7	30	100	

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 4 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada

fungsi penamaan pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,783 > 0,05$.

Tabel 5. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Memori pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Fungsi Memori				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	6	60	4	40	10	100	
Rendah	29	96,7	1	3,3	30	100	0,002

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 5 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi memori pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,002 < 0,05$.

Tabel 6. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Atensi pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Fungsi Atensi				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	5	50	5	50	10	100	
Rendah	23	76,7	7	23,3	30	100	0,111

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 6 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi atensi pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,111 > 0,05$.

Tabel 7. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Bahasa pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Fungsi Bahasa				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	6	60	4	40	10	100	0,206
Rendah	24	80	6	20	30	100	

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 7 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi bahasa pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,206 > 0,05$.

Tabel 8. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Abstraksi pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah Limfosit TCD4+	Fungsi Abstraksi				Jumlah		p
	Terganggu		Normal				
	n	%	n	%	n	%	
Sedang-Tinggi	0	0	10	100	10	100	0,093
Rendah	7	23,3	23	76,7	30	100	

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

Tabel 8 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi abstraksi pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,093 > 0,05$.

Tabel 9. Hubungan antara Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Gangguan Fungsi Orientasi pada Pasien terinfeksi HIV

Jumlah TCD4+	Fungsi Orientasi				Jumlah	p
	Terganggu		Normal			
	n	%	n	%		
Sedang-Tinggi	7	70	3	30	10	100
Rendah	23	76,7	7	23,3	30	100

Uji analisis: *Chi-Square test*

Sumber: Data Primer 2018

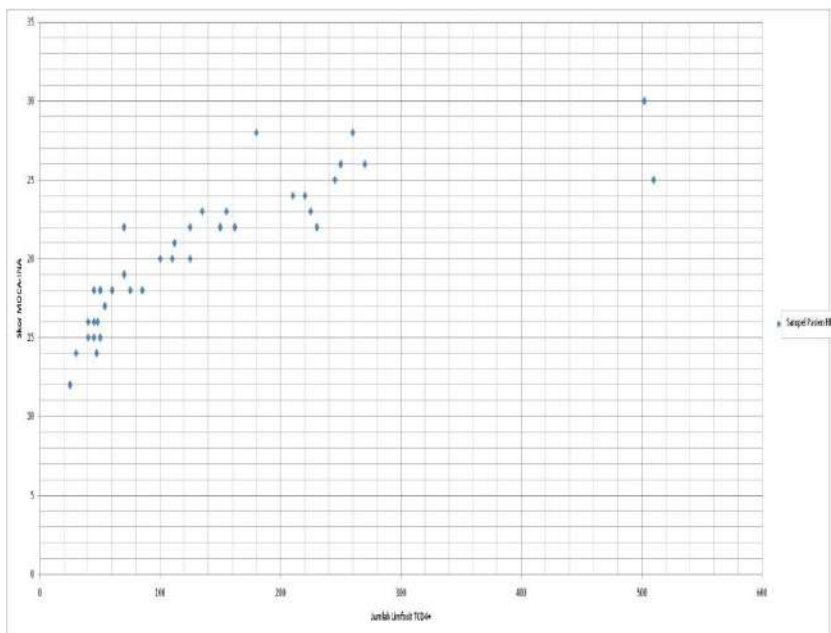
Tabel 8 menunjukkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan gangguan pada fungsi abstraksi pasien terinfeksi HIV. Terbukti dari nilai p jumlah limfosit TCD4+ $p = 0,673 > 0,05$.

C. Korelasi Jumlah CD4 dengan Skor MOCA-INA

Variabel	Statistik	Skor MOCA-INA
Jumlah CD4	Correlation Coefficient	0,827
	P	0,000
	N	40

Uji analisis: Uji korelasi Pearson

Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson, ditemukan adanya korelasi positif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan skor MOCA-INA ($p < 0,05$), dimana semakin tinggi jumlah CD4 semakin tinggi pula skor MOCA-INA atau sebaliknya, semakin rendah jumlah CD4 semakin rendah pula skor MOCA-INA. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah jumlah CD4 semakin terganggu fungsi kognitif (lihat gambar di bawah)



Gambar 3. Korelasi Jumlah Limfosit TCD4+ dengan Skor MOCA-INA

Dari gambar di atas diperoleh hasil untuk pasien dengan jumlah limfosit TCD4+ ≥ 200 (Sedang-Tinggi) dan skor MoCA-INA ≥ 26 (fungsi kognitif Normal) sebanyak 4 orang, pasien dengan jumlah limfosit TCD4+ ≥ 200 (Sedang-Tinggi) dan skor MoCA-INA < 26 (fungsi kognitif terganggu) sebanyak 6 orang, pasien dengan jumlah limfosit TCD4+ < 200 (Rendah) dan skor MoCA-INA ≥ 26 (fungsi kognitif Normal) sebanyak 1 orang, dan pasien dengan jumlah limfosit TCD4+ < 200 (Rendah) dan skor MoCA-INA < 26 (fungsi kognitif Terganggu) sebanyak 29 orang.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, diperoleh sampel sebanyak 40 penderita HIV yang memenuhi kriteria inklusi, dengan jumlah responden laki-laki sebanyak 28 orang (70%) dan perempuan sebanyak 12 orang (30%). Tercatat laki-laki lebih banyak dari perempuan, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ronchi D tahun 2002, yang menemukan penderita HIV pria sebanyak 67% dan perempuan sebanyak 33%.

Jumlah terbanyak sampel diperoleh pada usia 20 sampai dengan 30 tahun sebanyak 26 orang (65%), hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ronchi D bahwa penderita HIV sebanyak 52,2% pada usia 20 sampai dengan 30 tahun.

Pada penelitian ini ditemukan hubungan bermakna antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif dan didapatkan presentase subyek yang fungsi kognitifnya terganggu signifikan lebih tinggi pada mereka yang CD4-nya rendah (96,7%) dibandingkan yang CD4-nya sedang-tinggi (60,0%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marcotte TD, tahun 2003 yang menyatakan bahwa pasien terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 yang rendah memiliki risiko yang besar untuk terjadinya gangguan kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Moreno tahun 2007 di Barcelona, Spanyol mendapatkan bahwa gangguan kognitif lebih banyak ditemukan pada penderita HIV dengan jumlah CD4 kurang dari 200/ μ L dibandingkan dengan penderita dengan jumlah CD4 lebih dari 200/ μ L.

Studi *neuroimaging* yang dilakukan oleh Thompson, P.M. et al tahun 2005 telah menemukan hubungan signifikan antara jumlah CD4 dengan penurunan fungsi kognitif. Progresifitas penurunan fungsi kognitif berkorelasi dengan penurunan imunitas yang dapat diketahui dari jumlah CD4. Hal

ini didukung oleh ditemukannya penipisan korteks prefrontal, frontal dan parietal pada penderita HIV dari pemeriksaan *neuroimaging*.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi eksekutif dan fungsi memori pada pasien terinfeksi HIV. Melrose dkk memeriksa integritas sirkuit fronto-striatal yang mendasari fungsi eksekutif pada HIV, didapatkan aktifitas yang rendah pada area *ventral prefrontalcortex* (PFC) dan *left dorsolateral* PFC. Ditemukan hipoaktifitas dari kaudatus kiri, yaitu berkurangnya konektivitas antara kaudatus kiri dan PFC ventral serta antara kaudatus kiri dan PFC dorsolateral dibandingkan dengan orang sehat. Pada kelompok kontrol, terdapat korelasi antara aktivitas kaudatus dan fungsi eksekutif berdasarkan pemeriksaan neuropsikologi. Pada kelompok penderita HIV juga ditemukan penurunan fungsi konektivitas antara kaudatus kiri dan globus palidus. Disfungsi pada basal ganglia dan PFC ini dapat menjelaskan gangguan fungsi eksekutif dan semantik pada penderita HIV. Pada penelitian yang dilakukan oleh Estiasari R et al juga didapatkan hasil komplikasi neurokognitif pada penderita HIV dengan domain kognitif yang paling sering terganggu adalah memori (63%)

Gangguan fungsi kognitif yang disebabkan oleh karena kerusakan sinaptodendritik di otak sehingga mengganggu fungsi hubungan neuronal, diinduksi oleh proses inflamasi sebagai akibat masuknya HIV ke dalam otak yang dibawa oleh limfosit TCD4+, monosit, dan makrofag. Kematian neuron karena proses inflamasi juga menghambat *long term potentiation* (LTP) pada proses memori.

Pada penelitian ini, berdasarkan hasil uji korelasi *Pearson*, didapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah jumlah limfosit TCD4+ dengan gangguan fungsi kognitif yang

diperiksa dengan MoCA-INA dengan nilai $p = 0,000$ dan korelasi positif $r = 0,827$ (korelasi sangat kuat). Semakin tinggi jumlah limfosit TCD4+ semakin tinggi pula skor MoCA-INA atau sebaliknya, semakin rendah jumlah limfosit TCD4+ semakin rendah pula skor MoCA-INA. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah jumlah limfosit TCD4+ semakin terganggu fungsi kognitif. Hal ini sesuai bahwa jumlah limfosit TCD4+ sebagai penanda sistem imun berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita HIV. Hasil penelitian ini mendukung penelitian Valcour, dkk yang mendapatkan bahwa jumlah limfosit TCD4+ yang rendah dapat meningkatkan kejadian gangguan fungsi kognitif.

Pada penelitian ini tidak seluruh pasien yang memiliki jumlah limfosit TCD4+ $< 200/\mu\text{L}$ mengalami gangguan fungsi kognitif. Ditemukan satu orang pasien yang memiliki jumlah limfosit TCD4+ $< 200/\mu\text{L}$ tapi memiliki fungsi kognitif yang normal. Pada fase akut terjadi penurunan limfosit TCD4+ yang dramatis dan kemudian terjadi kenaikan limfosit TCD4+ karena mulai terjadi respon imun. Jumlah limfosit TCD4+ akan mengalami penurunan setelah enam minggu terinfeksi HIV. Hal inilah yang menyebabkan fungsi kognitif yang normal pada pasien dengan jumlah limfosit TCD4+ kurang dari $200/\mu\text{L}$. Karena proses penurunan immunoreaksi dari tubuh yang berlangsung akut, belum menyebabkan kematian neuron sehingga fungsi kognitif normal.

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang memiliki jumlah TCD4+ sedang-tinggi (≥ 200) dan mengalami gangguan fungsi kognitif sebanyak 6 orang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marcotte TD, tahun 2003 yang menemukan penurunan fungsi kognitif mulai ditemukan pada penderita HIV dengan jumlah CD4 kurang dari $400/\mu\text{L}$.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pemakaian obat antiretroviral pada penderita HIV yang dapat mempunyai efek positif dan negatif pada gangguan fungsi kognitif.

Daftar Pustaka

- Boisse L et al. 2008. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurol Clin* 26 (2008) 799–819.
- Ditjen PP & PL Kemenkes RI. 2016. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia dilapor sampai Desember 2016. www.spiritia.or.id/Stats/stat2016.xls.
- Du Pasquier RA, Korálnik IJ. 2003. The Neurological Manifestations of HIV Infection. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:178-85.
- Ellis RJ et al. 2009. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychol Rev* (2009) 19:144–151.
- Hammado N et al. 2015. Acquired Toxoplasmic Encephalitis in a Patient with HIV-AIDS Disease (B20.8). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan WADI HUSADA* Vo.2 No.1, Januari-Maret 2015.
- Husein N et al. 2010. Uji validitas dan reliabilitas Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-Ina) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. *Neurona*. 27(4):15-22.
- Klaat EC. 2016. Pathology of HIV/AIDS version 27.
- Kresno SB. Uji Serologi Infeksi HIV. *Immunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jilid IV, FK-UI:Jakarta,369-377.
- Kumalawati J. 2005. *Diagnostik Laboratorium Infeksi HIV*, dalam *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*. Bagian Patologi Klinik FK-UI:Jakarta,42-53.
- Lastri,N.D.,Mayza,Adre. *Neurbehaviour Dasar dan Pemeriksaannya*. Jakarta: Buku Ajar Neurologi,Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2017
- Lindl KA et al. 2010. HIV-Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol* (2010) 5:294–309.

- Mamidi A et al. 2002. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neuro Virol.* 2002;8:158-67.
- Marcotte TD, Deutch R. 2003. Prediction of Incident Neurocognitive Impairment by Plasma HIV RNA and CD4 Levels Early After HIV Seroconversion. *Arch Neurol.* 2003;60:1406-1412.
- Markam S. 2003. Pengantar Neuropsikologi. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2003;23-92.
- Melrose RJ et al. 2007. Compromised fronto-striatal functioning in HIV: an fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research* 2007;337-347.
- Moore DJ et al. 2010. Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *J. Neurovirol.* 17:50–57.
- Munoz-Moreno JA. 2007. Neurocognitive and Motor Disorders in HIV Infection. Assesment and Interventions. In: *Research Focus on Cognitive Disorders.* 2007;6:133-147.
- Nasreddin N et al. 2005. The Montreal Cognitive Assesment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatric Soc.* 2005;53(4):695-9.
- Nasronudin, 2005. HIV and AIDS. Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis dan Sosial. Fakultas Kedokteran Airlangga Surabaya.
- Pincus J.N, Tudor G.J. 2003. *Disorders of Cognitive Function.* Jilid IV. Oxford University Press: Oxford. 133-167.
- Ronchi D, Faranca I. 2002. Risk Factor for Cognitive Impairment in HIV-1-Infected Persons With Different Risk Behaviors. *Arch Neurol.* 2002;59:812-818
- Sanmarti M et al. 2014. HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Molecular Psychiatry* 2014, 2:2.
- Scarano FG, Garcia JM. 2005. The Neuropathogenesis of AIDS. *Nature* Vol.5:69-80
- Scheld et al. 1991. *Infection of the Central Nervus System.* Raven press, Ltd: New York. 201-216.
- Sukarini et al. 2015. Kadar CD4+ sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* pra-antiretroviral. Bagian Neurologi FK Universitas

- Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar.
- Srivastava S. 2008. Medico-legal issues in HIV/AIDS in the 21st century. In: Goodkin EK, et al. *The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Washington, DC;2008.
- Valcour V et al. 2006. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection—The Hawaii Aging with HIV Cohort. *Journal of NeuroVirology*. 12:387–391.
- Yuswanti B et al. 2014. Gambaran Epidemiologi Demensia Terkait HIV (*HIV Associated Neurocognitive Disorders-HAND*) Berdasarkan *International HIV Dementia Scale (IHDS)* pada Pasien terinfeksi HIV di RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan WADI HUSADA* Vo.1 No.3, Juli-September 2014
- World Health Organization. 2007. *Laboratory Guidelines for enumerating CD4T Lymphocytes in the context of HIV/AIDS*, Regional Officer for South-East Asia New Delhi.

Autoimmune Encephalitis

Paulus Sugianto

PENDAHULUAN

Ensefalitis autoimun (EA) merupakan penyakit ensefalitis akut noninfeksi yang paling sering dijumpai. Istilah autoimun dipakai untuk menggambarkan sekelompok penyakit neurologis yang ditandai dengan disfungsi sistim limbik dan ekstra limbik yang berhubungan dengan adanya autoantibodi, secara patofisiologi, gejala klinis dan gambaran penerawangan mempunyai kesamaan tetapi sangat berbeda pada antibodi spesifik yang bertanggung jawab dalam kerusakan pada struktur Sistem Saraf Pusat (SSP).^(1,2) Perjalanan penyakit bisa akut atau subakut dan bisa kronik. Manifestasi klinik amat beragam meliputi perilaku, gejala psikiatri, gangguan saraf otonom, gangguan pergerakan dan adanya kejang. Pada penderita dengan riwayat keganasan bila timbul gejala neurologis maka sindroma paraneoplastik perlu diwaspadai bila tidak ada riwayat keganasan maka prosedur diagnostik untuk mengetahui adanya keganasan harus dilakukan.

EA secara garis besar dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu paraneoplastik dan nonparaneoplastik berdasarkan ada tidaknya keganasan sebagai penyakit dasar. Sedangkan pengelompokan lain adalah berdasarkan lokasi antigen neuronal yaitu kelompok antibodi yang menyerang antigen intraseluler, kelompok antibodi yang menyerang hubungan sinaps dan kelompok antibodi yang menyerang antigen pada permukaan sel.⁽³⁾ Namun demikian apapun etiologinya dan jenis antibodi yang timbul terdapat predileksi untuk EA terhadap antigen di daerah limbik.⁽⁴⁾

Kelompok antibodi yang menyerang antigen intraseluler berhubungan erat dengan penyakit dasar keganasan menggunakan mekanisme sel sitotoksik T untuk menyerang antigen neuron intraseluler dan antigen *onconeuroanal* sebagai bagian dari mekanisme pertahanan melawan kanker.⁽⁵⁾ Kelompok ini sering tidak memberikan respon terhadap imunoterapi, kurang baik prognosinya dan kerusakan pada neuron sebagian besar bersifat permanen. Beberapa jenis EA yang termasuk dalam kelompok ini adalah EA Anti-Hu (*anti-neuronal nuclear antibody 1*), EA Anti-CV2 (*collapsin response mediator protein 5*), EA Anti-Ma (Ma1/Ma2/Ma3), EA *Glutamic acid decarboxylase* (GAD).

Kelompok EA yang kedua adalah kelompok EA dengan antibodi yang menyerang sinaps intraseluler. Yang termasuk kategori ini adalah EA *Glutamic Acid Decarboxylase* (GAD).

Kelompok yang ketiga adalah kelompok EA dengan antibodi yang menyerang antigen sel permukaan neuron. Pada umumnya tidak berhubungan dengan keganasan, dan kemungkinan didapatkan penyakit autoimun sistemik atau ada faktor pemicu seperti infeksi virus atau vaksinasi tetapi pada banyak kasus etiologi tidak jelas tetapi memberikan respon yang baik terhadap imuno terapi.⁽⁵⁾ Kelompok antibodi yang timbul

sering menyerang protein sinaptik dan mengakibatkan penurunan jumlah reseptor yang berakibat pada perubahan transmisi dan menyebabkan terjadinya epilepsy.⁽³⁾ Yang termasuk kelompok ini adalah EA *N-methyl D-aspartate receptor* (NMDAr), EA *Voltage-Gated Potassium Channel* (VGKC) 1, EA *Voltage-gated Calcium Channel* (VGCC), EA *gamma-aminobutyric acid receptor* (GABAr), *Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor* (AMPAr), *Rasmussen*, ensefalitis autoimun sistemik dengan ensefalopati⁽⁶⁾, LGI1, CASPR2.

EPIDEMIOLOGI

EA yang disebabkan oleh sindroma paraneoplastik diperkirakan terjadi sekitar 1% penderita kanker, yang paling sering adalah *small-cell lung cancer* disusul oleh neuroblastoma, *germ cell tumor* of the testis, kanker payudara, *Hodgkin lymphoma*, *thymoma*, and *immature ovarian teratomas*.

Diperkirakan 20% semua kasus ensefalitis di Eropa utara adalah EA.⁽⁷⁾ *The California Ensefalitis Project* mencatat adanya *anti-N-methyl-D-aspartate receptor* (anti-NMDAR) Ensefalitis pada 47% penderita yang berumur dibawah 30 tahun. Penderita EA dengan anti-NMDAR biasanya menyerang wanita dan anak-anak.⁽⁸⁾ Penderita dengan penyakit dasar tumor terutama dijumpai pada usia 12-45 tahun yang paling sering adalah penderita dengan teratoma ovarii (94%), teratoma ekstra ovarium (2%) dan tumor lain (4%).

PATOFISIOLOGI

Pada sindroma *paraneoplastic antigen* yang dihasilkan oleh sel tumor dan sel neuronal non-neoplastik mengakibatkan pembentukan antibodi yang menyerang struktur neuron.

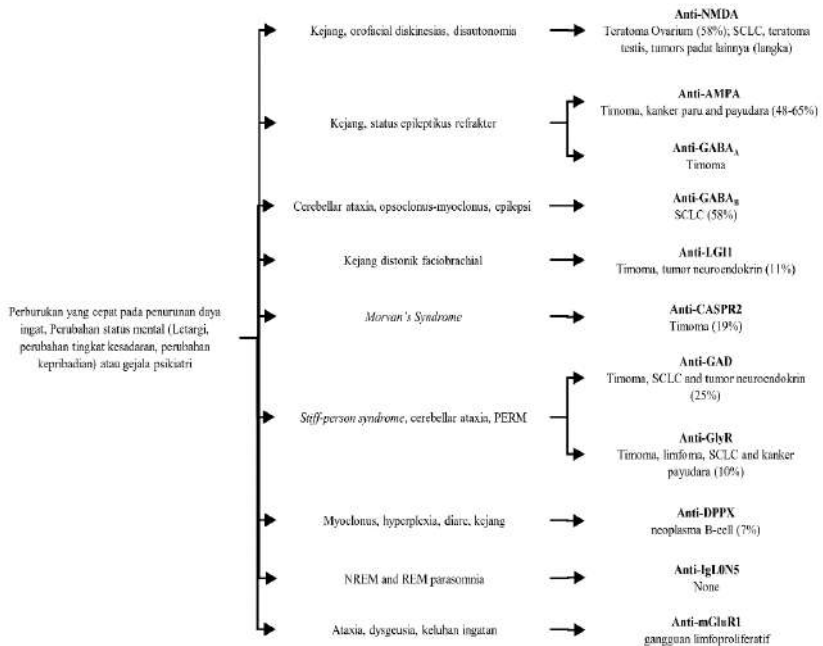
EA memberikan respon imun terhadap autoantigen neuron dengan cara memproduksi antibodi, dan antibodi inilah yang menyerang struktur SSP dan menimbulkan inflamasi local.⁽¹⁾ Dengan demikian gambaran klinis dan penerawangan akan ditentukan oleh lokasi kerusakan pada SSP, hal inilah yang mendasari timbulnya beberapa variasi pada EA, sedangkan kerusakan pada sistem limbik terjadi pada semua jenis EA dan sangat karakteristik untuk penyakit ini. Derajat kerusakan di tempat lain umumnya bervariasi dan tersebar di neokorteks, striatum, otak bagian belakang, tulang punggung dan sistim saraf tepi tergantung dari jenis antibodi yang menjadi penyebab.

Antibodi tersebut akan menyerang molekul yang berperang pada sistem neurotransmisi dan mengakibatkan disfungsi neuronal. Antibodi tersebut bisa bersifat agonis maupun antagonis pada reseptor, bisa menutup pori-pori saluran dan mengganggu interaksi dengan molekul sekitarnya dan mampu merubah lokasi reseptor di membran dan menyebabkan penurunan ekspresi sel reseptor pada permukaan. Akibat lain yang bisa ditimbulkan adalah bisa menyebabkan penumpukan komplemen dan mengaktifkan *natural killer cells* yang berujung pada kematian sel.⁽²⁾

Mekanisme lain pada EA adalah antibodi yang timbul dipercaya berperan mengganggu pelepasan neurotransmitter sedangkan INAab misalnya anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma, tidak secara langsung bersifat patogenik terbentuk pada saat terjadinya *T-cell-mediated immune response*. Pada penderita EA terdapat kemungkinan memiliki lebih dari 1 macam antibodi.

Infeksi virus diduga sebagai pencetus EA, kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh infeksi virus menyebabkan munculnya antigen yang merangsang timbulnya antibodi terhadap neuron.

MANIFESTASI KLINIS



Gambar 1. Gambaran Klinis Autoimun Ensefalitis yang Disebabkan oleh Tumor⁽²⁷⁾

Manifestasi klinis EA sangat beragam mulai dari gangguan pergerakan seperti ataksia, distonia, mioklonus dan orofasial diskinesia, gangguan serebelum, disfungsi bulbaris, *stiff person syndrome* (SPS) and *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus* (PERM), *down beat nystagmus*, *peripheral nerve hyperexcitability*, insomnia dan penurunan berat badan.

Kejang merupakan gejala yang paling sering, berbagai jenis kejang bisa ditemukan pada EA termasuk status epileptikus.⁽⁹⁾ Gangguan otonom yang sering dijumpai pada EA

dapat berupa *sudoresis*, hipertensi, takikardi dan hipoventilasi. Beberapa penderita mengalami gangguan pada pleksus myenterikus dan gastrointestinal seperti diare, gastroparesis dan konstipasi. Gangguan tidur seperti *agrypnia*, *excitatie*, insomnia, gangguan gerakan tidur, *sleep apnea* dan hipersomnia juga bisa ditemukan.⁽¹⁰⁾ Namun demikian setiap jenis EA juga mempunyai gejala khas tersendiri. Diantara jenis EA yang ada adalah sebagai berikut⁽⁸⁾:

Ensefalitis Anti-Hu (*Anti-neuronal nuclear antibody 1*)

EA jenis ini merupakan EA paraneoplastik yang paling sering dijumpai, mempunyai prognosis yang kurang baik dan berhubungan dengan kanker baru jenis sel kecil pada 75% kasus.^(11,12) Gejala klinisnya sangat klasik, yaitu ensefalitis limbik, dan bila mengenai batang otak sering disertai dengan oftalmoplegia pada 92% kasus.⁽¹³⁾

Ensefalitis Anti-CV2 (*Collapsin response mediator protein 5*)

EA Anti-CV2 berhubungan erat dengan kanker paru sel kecil dan timoma malignant yang secara klinis menunjukkan gerakan seperti chorea.⁽⁴⁾

Ensefalitis Anti-NMDAR (*Anti-N-methyl-D-aspartate receptor*)

Sekitar 70 % penderita mengalami gejala panas, nyeri kepala, mual, muntah, diare dan gejala flu yang terjadi 2 minggu sebelum gejala neurologis muncul. Perubahan tingkah laku, psikosis, delusi, halusinasi dan paranoia disertai dengan gangguan ingatan dan gangguan berbicara. Gangguan gerakan yang paling sering terjadi adalah *orofacial dyskinesias*, *choreoathetosis*, dan *dystonia*. Gejala bisa berkembang menjadi katatonia atau mutisme diikuti dengan penurunan

kesadaran dan gangguan otonom. Kejang bisa fokal atau status epileptikus. Pada anak-anak lebih sering timbul gejala perilaku dan gangguan gerakan sedang pada dewasa lebih sering muncul gejala psikiatrik dan kejang.

Ensefalitis Anti-AMPA

EA *anti- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor* (Anti-AMPA) mempunyai gejala klinis yang khas yaitu terutama gejala psikosis. Beberapa penderita juga mengalami gangguan tidur dan gangguan gerakan. Pada 64% kasus EA jenis ini adalah paraneoplastik dengan penyakit dasar *thymoma*, *teratoma ovary*, kanker paru dan kanker payudara.⁽⁶⁾

Ensefalitis Gamma-aminobutyric acid receptor (GABA_R)

Terdapat 2 subgrup, yaitu reseptor A dan reseptor B.

Ensefalitis Anti-GABA-AR (Reseptor A)

EA *Anti-gamma-aminobutyric acid A receptor* (anti-GABA-AR) biasanya memberikan gejala ensefalopati yang bersifat progresif dengan perubahan perilaku dan kognitif dan berlanjut ke kejang menetap. Sekitar 27% penderita EA jenis ini didapatkan keganasan misalnya timoma.⁽¹⁴⁾ Pada beberapa kasus juga dijumpai adanya penyakit autoimun penyerta seperti *thyroiditis* dan miastenia.⁽¹⁵⁾

Ensefalitis Anti-GABA-BR (Reseptor B)

Gejala klinis adalah sesuai dengan gejala ensefalitis limbik adalah gangguan kognitif dan kejang sampai status epileptikus dimana gejala kejang terjadi lebih awal. Gejala klinis lain meliputi ataksia dan opsoklonus-mioklonus.⁽¹⁶⁾ Sebanyak 50% penderita EA Anti-GABA-BR menderita kanker paru jenis *small-cell lung ca* (SCLC). Gejala EA biasanya muncul sebelum

diagnosis kanker bisa ditegakkan. EA jenis ini memberikan respon yang baik terhadap terapi immunosupresi dan pengangkatan tumor yang menjadi penyebab.⁽⁶⁾

Ensefalitis Anti-VGKC, Anti-LGI1, dan Anti-CASPR2

Sebelum ditemukan EA Anti-LGI1 dilaporkan ada beberapa penderita dengan gejala neuromyotonia, *Morvan's syndrome* dan ensefalitis limbik yang mempunyai *anti-voltage-gated potassium channel-complex antibodies* (anti-VGKC) dan ternyata antibodi tersebut ditujukan terhadap *leucine-rich gliomainactivated 1* (LGI1 dan *contactin-associated protein-like 2* (CASPR-2). Tetapi pada beberapa kasus dengan antibodi terhadap anti-VGKC tidak dijumpai antibodi terhadap LGI1 or CASPR-2.^(17, 18)

LGI1 (*leucine-rich gliomainactivated 1*) adalah protein yang berinteraksi dengan transmembran protein lain untuk membentuk *trans-synaptic complex* yang melibatkan *potassium Channels* dan AMPAR. Kelainan genetik autosomal dominan yang melibatkan protein tersebut akan mengakibatkan epilepsi lobus temporal.⁽¹⁹⁾

Gejala klinis EA anti-LGI1 dan anti-CASPR2 meliputi gejala ensefalitis limbik, hiponatremia, dan kejang. Setengah dari penderita ini akan berlanjut menjadi kejang *faciobrachial dystonia* yang ditandai dengan kontraksi unilateral singkat dari lengan yang sering disertai dengan wajah atau kaki ipsilateral selama kurang dari 3 detik dan terjadi beberapa kali sehari.^(18, 20)

Sedangkan CASPR-2 adalah molekul yang berperan pada *potassium channels* di akson yang bermyelin. Anti-CASPR2 antibodi akan menyebabkan hipereksitabilitas dari saraf perifer seperti miokimia, fasikulasi, kram, dan ensefalitis. Gejala ini meliputi disautonomia dan insomnia (*agrypnia excitata*). Sebanyak sepertiga dari penderita berlanjut menjadi

Morvans syndrome. Sebagian penderita adalah laki-laki dan sebanyak sepertiga kasus merupakan kasus paraneoplastik dengan penyakit dasar timoma, kanker paru dan kanker endometrial.^(19, 20)

Ensefalitis Autoimun Sistemik dengan Ensefalopati

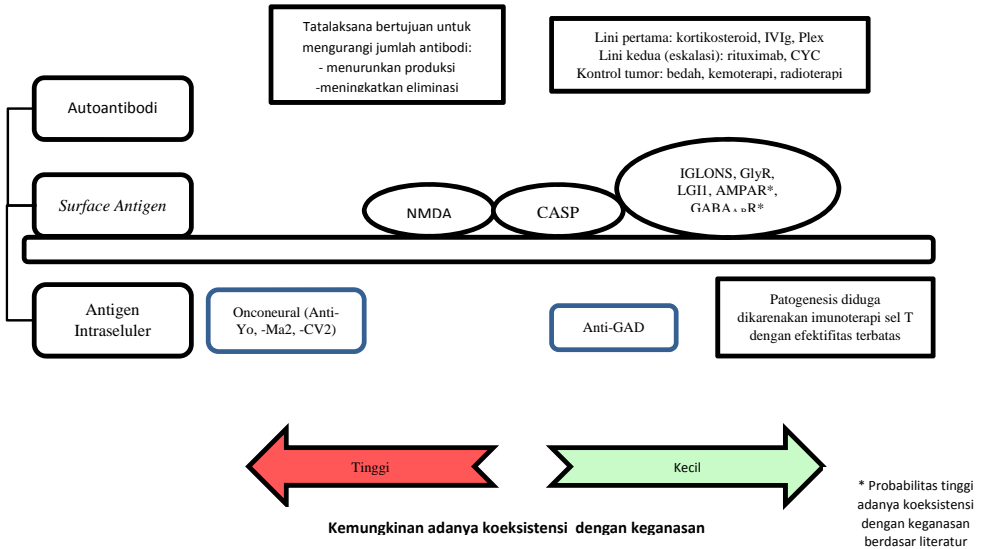
Gejala neuropsikiatrik bisa timbul pada penyakit autoimun seperti SLE yang mungkin disebabkan oleh antibodi antifosfolipid dan antibodi terhadap reseptor antiglutamat.

Sindroma antibodi antifosfolipid katastrofik (*Catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome*) memberikan gejala seperti gejala stroke⁽²¹⁾. Penderita penyakit tiroid seperti penyakit Grave atau Hashimoto bisa berkembang menjadi ensefalopati akibat antibodi antitiroid.⁽²²⁾

Hashimoto ensefalopati adalah ensefalopati yang sangat responsif terhadap terapi steroid, ditandai dengan keluhan sensorik yang fluktuatif disertai gejala neurologis akibat meningkatnya konsentrasi antibodi anti-tiroid misalnya *antithyroid eroxidase antibodies (antithyroid microsomal antibodies)* dan *antithyroglobulin antibodies*. Klinis ditandai dengan adanya ensefalopati yang progresif, *myoclonic jerk*, kejang. episode yang mirip stroke. Perlu diingat bahwa kadar hormon tiroid bisa normal pada penyakit ini.

Tabel 1. Gambaran Ensefalitis Autoimun Beserta Diagnosis Bandingnya⁽²³⁾

	<i>Anti-NMDAR encephalitis</i>	<i>AntiLGII-encephalitis</i>	<i>Anti CASPR2-associated encephalitis</i>	<i>Anti GABABR-encephalitis</i>	<i>Anti AMPAR-Ab encephalitis</i>
Profil demografi	Anak-anak dan wanita muda	Pria tua, umur median 60 tahun	Pria dewasa	Umur median 62 tahun	Wanita usia menengah
Target antibodi	NMDAR (terutama subunit NR1)	<i>VGKC-complex-associated LGIIA</i>	<i>VGKC-complex-associated CASPR2</i>	GABABR1	GluR1/2
Asosiasi tumor	Ovarium (atau yang lain) teratoma pada ≤50%	Tumor sangat langka	Thymoma terutama <i>small-cell lung cancer</i>	Thymoma dan paru	Thymoma, paru, dan payudara
Respon pada Imunoterapi	Respon baik pada awal imunoterapi dan awal pengambilan tumor namun kasus nonparaneoplastik dapat menjadi kronik dan cenderung relaps	Seringkali monophasic tanpa memerlukan immunosupresi kontinu	Dapat responsif terhadap terapi atau memiliki perbaikan spontan namun prognosis dipengaruhi oleh adanya tumor, bila ada	Respon terhadap terapi	Respon terhadap terapi, namun relaps umum terjadi
Karakteristik lainnya	<i>EEG-extreme delta brush</i>	60% membuat hiponatremia	EMG-myokymia	Sering koeksis dengan penyakit autoimun	



Gambar 2. Autoantibodi pada *autoimmune encephalitis*. Gambar ini memberikan gambaran tentang autoantibodi yang berbeda dan antigen yang terdeteksi. Pilihan pengobatan dan kemungkinan dari keganasan yang yang berbeda untuk berbagai kelompok antibodi.⁽²³⁾

PEMERIKSAAN

Pemeriksaan Khusus

Metode pemeriksaan spesifik untuk diagnosis EA adalah pemeriksaan yang bisa mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen permukaan sel. Teknik yang digunakan adalah pemeriksaan berbasis sel (*cell-based assay/CBA*) dengan

menggunakan sel HEK293, pemeriksaan berbasis jaringan dengan menggunakan otak kelinci yang selanjutnya di periksa dengan imunohistokimia indirek atau *immunofluorescence* indirek dan kultur neuron hipokampus dari otak tikus. Pemeriksaan antibody terhadap antigen permukaan neuron harus dilakukan pada serum dan CSS karena sebagian antibodi hanya ditemukan di CSS atau di serum. Hasil yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis EA karena banyak faktor ikut berperan misalnya penggunaan steroid. Hasil pemeriksaan harus dianalisa dengan gambaran klinis.

Pemeriksaan untuk Deteksi Tumor

Semua penderita EA harus diperiksa kemungkinan adanya tumor. Jenis antibodi dan gejala klinis bisa memberikan petunjuk adanya jenis tumor yang menjadi penyakit dasar atau penyerta.⁽²⁴⁾ Jika pemeriksaan tumor menunjukkan hasil negatif tetapi hasil pemeriksaan antibodi sangat khas untuk paraneoplastik (misalnya anti-NMDAR pada wanita, anti-CASPR2, anti-AMPA dan anti-GABA-BR), maka pemeriksaan sebaiknya diulang tiap 3 sampai 6 bulan.⁽²⁵⁾ Pemeriksaan untuk deteksi tumor meliputi CT scan dada dan bila hasilnya negatif bisa dilanjutkan dengan *fluorodeoxyglucose positron emission tomography* (FDG-PET).

EEG

Pemeriksaan EEG mungkin berguna walaupun tidak spesifik, baik pada ensefalitis infeksi maupun EA. Namun demikian, 30% penderita ensefalitis Anti-NMDAR menunjukkan gambaran *extreme delta brush* pada gambaran EEG-nya, sedangkan pada EA Hashimoto menunjukkan gambaran *generalized slowing*, gelombang *triphasic* dan *focal slowing*, dan *epileptiform abnormalities*.

MRI

Pemeriksaan MRI harus dikerjakan pada penderita yang dicurigai menderita EA. Hasil bisa menunjukkan normal dan bila tidak normal kadang hasilnya tidak spesifik. Berikut adalah gambaran MRI pada beberapa jenis EA. MRI pada EA Anti-CV2 akan tampak hiperintens pada T2-FLAIR yang sangat menonjol didaerah striatum.

Pada EA Anti-NMDAR gambaran MRI abnormal pada 35% penderita di awal gejala sedangkan 50% lainnya abnormal saat perjalanan penyakit sudah lanjut. Kelainan yang dijumpai tidak spesifik berupa lesi hiperintens di daerah substansia nigra dan alba. Pada kasus tertentu didapatkan gambaran seperti demyelinisasi yang menyerupai sindrom demyelinisasi pada *neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) associated with anti-aquaporin-4 antibodies* atau *demyelinating diseases associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOG-ab)*(24).

Pada EA LGI1 kelainan sering tampak pada daerah hipokampus dan temporal. Terjadi penurunan volume hipokampus bilateral.⁽²⁶⁾

Pada EA Anti-AMPA T2 dan FLAIR menunjukkan gambaran hiperintensitas terutama di lobus temporalis media atau di daerah hippocampus.⁽⁶⁾ Lesi di daerah subkortikal dan kortikal menyerupai demyelinisasi.⁽²⁷⁾

Pada EA Anti-GABA-AR didapatkan gambaran lesi yang multifokal sedang pada EA Anti-GABA-BR gambaran T2-FLAIR hiperintens berubah di satu atau kedua lobus temporal.⁽⁴⁾

Pada EA sistemik dengan ensefalopati gambaran yang sering muncul adalah perdarahan petekia multifokal seluruh otak dan bisa dilihat pada *susceptibility-weighted MR imaging sequences*.⁽²¹⁾ MRI pada Hashimoto amat khas yaitu pola *migratory*, lesinya terlihat pada daerah korteks pada

pemeriksaan T2-FLAIR.⁽²²⁾ Gambaran lain yang khas adalah mirip gambaran leukoensefalopati yaitu lesi yang bersifat *patchy* dan *confluent* di daerah subkortikal, periventrikular dan substansia alba yang dalam.

CSS

Gambaran CSS pada umumnya tidak spesifik, bisa normal atau terjadi peningkatan jumlah sel yang ringan sampai sedang. Dengan berjalannya waktu gambaran CSS bisa normal, kadang didapatkan gambaran pita oligoklonal. CSS mungkin bisa membantu untuk membedakan EA dengan ensefalitis akibat infeksi dimana infeksi menyebabkan peningkatan jumlah sel, pleositosis dan juga penyebabnya bisa diketahui lewat pemeriksaan PCR.⁽²⁸⁾

Gambaran pleositosis adalah gambaran yang umum pada EA yaitu jumlah sel darah putih $> 5 \text{ sel/mm}^3$.

Gambaran pleositosis dan *oligoclonal bands* sering dijumpai pada EA Anti-NMDAR⁽²⁹⁾, sedangkan pada EA Anti-GABA-AR CSS memberi gambaran pleositosis limfositik dengan atau tanpa *oligoclonal bands*. Pada ensefalopati Hashimoto gambaran CSS bisa menunjukkan kadar protein yang meningkat tanpa disertai pleositosis.

Pemeriksaan Lain

Pemeriksaan lain seperti foto thorax, *tumor marker* dan pemeriksaan radiologi lain diperlukan untuk menyingkirkan kemungkinan penyakit dasar dan penyakit penyerta seperti kanker paru, tumor mediastinum

DIAGNOSIS

Diagnosa pasti dari EA adalah ditemukannya antibodi anti-neuronal disertai gejala klinis yang sesuai dengan EA.

Sedangkan bila tidak ditemukan masih ada kemungkinan untuk diagnosa EA (*possible* dan *probable*)

Berikut adalah kriteria diagnostik untuk ensefalitis limbik (*definite*), suspek (*possible*) dan *probable* EA apabila hasil pemeriksaan serum negative.⁽²⁷⁾

Tabel 2. Kriteria Diagnostik untuk Ensefalitis Limbik⁽²⁷⁾

Definite (autoimmune limbic ensefalitis)	Possible (autoimmune ensefalitis)	Probable (autoimmune ensefalitis)
Subakut (≤ 3 bulan) Gang. memori, kejang, gang. kejiwaan	Subakut (≤ 3 bulan) Gang. memori jangka pendek, perubahan status mental (↓ kesadaran, lethargi, kepribadian berubah), gejala psikiatri.	Subakut Gang. memori jangka pendek, perubahan status mental (↓ kesadaran, lethargi, kepribadian berubah), gejala psikiatri.
MRI MRI T2-weighted FLAIR: kelainan di lobus temporal medial bilateral	Salah satu dari: <ul style="list-style-type: none"> • Gejala neurologis fokal baru • Kejang • CSS: pleocytosis • MRI ≈ ensefalitis 	Penyebab EA lain (<i>typical limbic ensefalitis, Bickerstaff, brainstem ensefalitis, acute disseminated encephalomyelitis</i>) sudah disingkirkan
Salah satu dari berikut: EEG: lobus temporal → <i>epileptic or slow-wave activity</i> CSF: <i>pleocytosis</i>	Penyebab lain (—)	AUTOANTIBODY yang spesifik untuk penyakit lain (—) MRI: ≈ ensefalitis CSF: <i>pleocytosis, oligoclonal bands</i> dan/atau ↑ indeks CSF IgG index BIOPSI: inflamasi tanpa ada penyakit lain
Penyebab lain		Penyebab lain (—)

Tabel 3. Kriteria Diagnostik *Anti-NMDA Receptor Encephalitis*⁽²⁷⁾

Probable Anti-NMDA Receptor Encephalitis

1. Setidaknya 3 bulan terdapat 4 diantara 6 gejala mayor sbb
 - gejala psikiatrik atau gangguan kognitif
 - gangguan berbicara
 - kejang
 - gangguan gerakan, diskinesia atau rigiditas atau postur abnormal
 - penurunan kesadaran
 - gangguan otonom atau hipoventilasi sentral
2. Setidaknya salah satu dari hasil lab sbb
 - EEG tidak normal (*fokal/diffuse slow disorganized activity, epileptic activity, extreme delta brush*)
 - CSS: pleositosis atau pita oligoklonal
3. Tidak ada kemungkinan penyebab lain

Definite anti-NMDA receptor encephalitis

Ke 3 kriteria diatas + systemic teratoma + Definite anti-NMDA receptor encephalitis

Possible anti-NMDA receptor encephalitis

Salah satu dari 6 gejala mayor + IgG anti-GluN1 antibodies

Tabel 4. Autoantibodi pada Permukaan Neuroglia: Gambaran Klinis, CSS, MRI, EEG, dan Hasil.

	Fitur molekul	Presentasi klinis	CSS abnormal	MRI abnormal	EEG abnormal	Fitur lainnya	Prognosis	Estimasi kemungkinan relaps
AQP4	Kanal air otak mayor, heterotetramer	NMOSD	20%	60%	N/A		80% relaps dicegah dengan imunoterapi	Penyakit yang tidak diterapi seringkali diikuti dengan relaps berulang

								dengan akumulasi disabilitas
LGI1	Mensekresi <i>neuronal synaptic protein</i>	FBDS dan LE Jarang: gangguan psikiatri terisolasi/ sindrom epilepsi	20%	75%	80%	Hiponatremi pada 65%	70% memiliki hasil baik (mRS 0-2)	5%-20% tergantung pendekatan imunoterapi
CASP R2	Domain ekstraseluler transmembran besar	Neuromyotonia Morvan's Syndrome LE Lebih jarang: cerebellitis dan sindrom terisolasi	40%	30%	70%	Hiponatremi pada 10%	70% memiliki hasil baik (mRS 0-2)	4%
NMDAR	Kanal ion eksitatori, dimer dari dimer	Awal: gejala psikiatri dan kognitif, kejang Late: gangguan gerak, kegagalan otonomik dan penurunan kesadaran Jarang: sindrom klinis terisolasi	80%	30%	90%	Teratoma ovarium pada 30% pasien, tertinggi di wanita muda setelah pubertas	81% memiliki hasil baik pada 24 bulan (mRS 0-2)	5-10%
GABA _B R	<i>Inhibitory, heterodimer</i>	LE (prominen/ awal 60%)	60%	60%	90%	50% memiliki SCLC	80% awalnya respon	10%

	<i>mer, G-protein coupled receptor</i>	kejang) Jarang: Status epileptikus Cerebellar Ataxia Encephalitis batang otak OMS					namun prognosis buruk karena SCLC, 30% mortalitas telah dilaporkan	
GlycineR	<i>Inhibitory, pentameric ligand gated ion channel</i>	PERM Jarang: SPS, LE, atau encephalitis batang otak	60%	Otak abnormal pada 30% Medulla Spinalis abnormal pada 20%	70%	Antibodi GAD pada 10%	80% memiliki hasil baik (mRS 0-2)	20%

CSS digolongkan sebagai abnormal apabila didapatkan limfositosis atau adanya peningkatan protein. NMDAR: N-methyl d-aspartate receptor, GABAR_A: γ -aminobutyric acid receptor A, LGI1: leucine-rich glioma inactivated 1, CASPR2: contactin-associated protein-spectrum disorder, PERM: progressive ensefalomyelitis, rigiditas and mioklonus, LE: limbic encephalitis, CSS : Cairan Serebro Spinalis, MRI : Magnetic Resonance Imaging, EEG: Electroencephalogram, PLEX: Plasma Exchange, IT: Immunotherapy.

DIAGNOSIS BANDING

Gejala EA anti-NMDAR sangat mirip dengan *neuroleptic malignant syndrome* karena obat-obatan neuroleptik yang diberikan pada pasien tersebut. Penyakit lain yang perlu dipertimbangkan adalah ensefalopati Hashimoto, penyakit

ensefalopati lain yang memberikan respon baik terhadap kortikosteroid, *acute disseminated encephalomyelitis*, neuromyelitis optika, vaskulitis pada SSP, lupus neuropsikiatrik, limfoma angiosentrik, Rasmussen's ensefalitis.

PENATALAKSANAAN

Sejauh ini pengobatan yang digunakan meliputi kortikosteroid, immunoglobulin intravena, plasmafaresis, rituximab dan *cyclophosphamide*.⁽²⁴⁾ Pemberian imunoterapi bisa memberikan hasil yang bagus sehingga terapi ini sebaiknya tidak ditunda. Plasmafaresis lebih direkomendasikan pada penderita dengan kejang menetap dan disautonomia berat. Apabila ditemukan adanya tumor maka pemberian kemoterapi akan sangat membantu perbaikan klinis. Penderita EA yang tidak menunjukkan perbaikan klinis setelah 10 – 14 hari perawatan sebaiknya diberikan terapi lini kedua yaitu rituximab dan/atau *cyclophosphamide*.^(8, 24) Terapi menggunakan kortikosteroid yang direkomendasikan adalah metilprednisolon 1 g IV selama 3 sampai 5 hari sedangkan untuk IVIG dosis yang dianjurkan adalah 0,4 g/kg/hari selama 5 hari. Bila yang dipilih adalah plasmafaresis maka metilprednisolon diberikan bersama-sama. Dosis rituximab yang dipakai adalah 375 mg/m² setiap minggu selama 4 minggu dan untuk *cyclophosphamide* 750 mg/m² per minggu selama 6 bulan, keduanya diberikan secara bersama sama untuk penderita di atas 16 tahun. Pada penderita di bawah 16 tahun hanya diberikan rituximab saja.

Di samping pengobatan imunoterapi pengobatan simtomatis yang meliputi gejala neurologis dan gejala psikiatri dan juga penyakit dasarnya. Pada Hashimoto encephalopati sebanyak 2-5 % kasus tidak berhasil dengan steroid dosis tinggi sehingga pengobatan lain seperti azathioprine dan IVIG atau

plasmaforesis direkomendasikan dan biasanya menghasilkan respon yang baik.⁽⁸⁾

PROGNOSIS

Penderita yang memiliki CSAab mempunyai prognosis lebih baik sedang pada penderita dengan INAab kurang memberikan respon terhadap imunoterapi dan gejalanya biasanya bersifat menetap akibat kerusakan neuron yang dimotori oleh sel limfosit T.⁽²⁾ Prognosis EA juga ditentukan oleh penyakit keganasan yang menyertainya.⁽⁵⁾ Prognosis amat ditentukan oleh terapi dini. Respon terapi dan kekambuhan berbeda pada kasus EA. Sebanyak 50% penderita EA anti-NMDAR gagal dengan pengobatan imunoterapi dan memerlukan pengobatan lini kedua dengan angka kekambuhan sekitar 12 %. Angka kekambuhan pada EA anti-LGI1 adalah sebesar 31% dan 10 % pada EA anti-CASPR2 yang timbulnya beberapa tahun setelah episode pertama. Sebanyak 33% penderita EA anti-LGI1 mengalami kecacatan.⁽²⁷⁾

Ensefalitis *gamma-aminobutyric acid receptor* (GABAr) mempunyai prognosis yang baik karena memberikan respon terhadap imunoterapi dan pengangkatan tumor yang menjadi penyakit dasar

RINGKASAN

Diagnosis EA perlu dipertimbangkan pada penderita dengan gangguan kejiwaan dengan etiologi yang tidak jelas apabila didapatkan spektrum gejala klinis yang sesuai dengan patofisiologinya yaitu kerusakan struktur SSP. Kedua kelompok antibodi pada EA yaitu antibodi terhadap antigen intraseluler dan kelompok antibodi yang menyerang antigen pada permukaan sel mempunyai beberapa persamaan gejala klinis dan gambaran penerawangan. Gambaran penerawangan hampir

selalu melibatkan struktur limbik tetapi beberapa kasus melibatkan striatum, diensefalon dan rhombensefalon. Gambaran MRI bisa normal pada beberapa kasus meskipun terdapat gejala neuropsikiatri yang jelas sehingga pemeriksaan antibodi serum bisa membantu menegakkan diagnosis. Kecurigaan klinis dan pengetahuan yang memadai mengenai penyakit ini sangat penting bagi klinisi karena respon yang amat bagus terhadap imunoterapi

Daftar Pustaka

1. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(7):380-90.
2. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(3):299-312.
3. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blumcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain: a journal of neurology*. 2012;135(Pt 5):1622-38.
4. Pires LR, Rocha DN, Ambrosio L, Pego AP. The role of the surface on microglia function: implications for central nervous system tissue engineering. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2015;12(103).
5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
6. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1070-8.

7. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(12):835-44.
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
9. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:46-9.
10. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83(20):1797-803.
11. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 7):1481-94.
12. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 6):1138-48.
13. Bataller L, Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Current opinion in neurology*. 2004;17(1):3-8.
14. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017;88(11):1012-20.
15. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(24):8151-63.
16. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic

- encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):67-76.
17. van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevius Smitt PA, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity reviews.* 2016;15(10):970-4.
 18. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol.* 2012;72(2):241-55.
 19. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2011;69(2):303-11.
 20. van Sonderen A, Schreurs MW, de Bruijn MA, Boukhrissi S, Nagtzaam MM, Hulsenboom ES, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology.* 2016;86(18):1692-9.
 21. Gerosa M, Poletti B, Pregnotato F, Castellino G, Lafronza A, Silani V, et al. Antiglutamate Receptor Antibodies and Cognitive Impairment in Primary Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in immunology.* 2016;7:5.
 22. Moscato EH, Jain A, Peng X, Hughes EG, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *The European journal of neuroscience.* 2010;32(2):298-309.
 23. Khadilkar S, Soni G, Patil S, Huchche A, Faldu H. Autoimmune Encephalitis: An update. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2017;65(2):62-9.
 24. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-65.
 25. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327-40.

26. Finke C, Pruss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, et al. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. *JAMA neurology*. 2017;74(1):50-9.
27. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2018;76(1):41-9.
28. Macher S, Zimprich F, De Simoni D, Hoftberger R, Rommer PS. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2708.
29. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276-86.

Management of Cerebral Abscess

Kiking Ritarwan, Haningdiyah Prabaningtyas

Introduction

Central nervous system (CNS) infections and their sequelae still constitute a major source of morbidity. In the recent past, the introduction of newer broad spectrum antibiotics, improved imaging technology, and intensive care facilities have significantly altered the natural history of CNS infections.¹ Cerebral abscess (CA) is a universal advances in surgery, in neuroimaging diagnostic technics and in antibiotics use during the 20 health problem with a high morbidity and mortality rate; thus, the disease today presents a leading public health problem and a major burden on health care facilities all around the world. Cerebral Abscess is a dynamic focal form of intracranial suppuration and a serious life-threatening emergency.^{1,2,3,4}

They begin as a localized area of cerebritis and develop into an encapsulated collection of pustular material presenting as a mass-like lesion, similiar to the abcess in the other sites. Currently, in high income countries the original forms of the intracranial suppurative disease (example Cerebral

Abscess, Empyema and purulent ventriculitis) are so uncommon the most young neurosurgeons are unfamiliar with this form of pathology and recognizing the need at times for judicious, complex and aggressive surgical management.^{1,5,6}

The success of treatment is best when the etiologic agent is identified and antimicrobial therapy is targeted. The causative pathogens of bacterial brain abscesses vary according to geographic location, age, underlying medical and/or surgical condition, and mode of infection.^{2,6,7,8,9,10}

Definition

Cerebral abscess is a circumscribed collection of pyogenic material located within the Brain Parenchyma.^{3,6,9,10,11}

Epidemiology

The incidence of Cerebral abscesses in the population approximately 0,3 – 0,9 per 100.000 inhabitants per year in developed countries. The male to female ratio varied from 1.3:1 to 3.0:1 in the literature. The patients ranged from infancy to elderages.⁴

Most brain abscesses occurred in the first two decades of life. However, the observations are based on the literature during the past several decades, when intra-cranial complications of paranasal sinuses and otogenic infections were more evident. Rochet al. found the incidence of brain abscess in children to be lower than they had expected from earlier reports. The incidence patients <15 years of age was between 15 and 30%. Cerebral Abscess is still associated with high morbidity, including seizures (up to 80%), persistent altered mental status, and focal motor deficits. Cerebral Abscess still continues to be a significant problem in the developing world due to large scale poverty, illiteracy, and lack of hygiene.^{4,7}

Etiology

The origin of Cerebral Abscess formation remains elusive (cryptic Cerebral Abscess) in up to 40% of cases, but they are a known complication of intracranial surgery.¹ A Cerebral Abscess can develop from three sources: First because of spread of infection from pericranial contiguous focus in 25-50% of cases (such as the sinuses, middle ear or dental infection), interestingly dental infections, ethmoid or frontal sinusitis (usually spreads to the frontal lobe), and subacute or chronic otitis media or mastoiditis (preferentially spreads to the inferior temporal lobe and cerebellum). The second from is hematogenous spread from a distant focus of infection [such as lung abscess or empyema, bacterial endocarditis, skin infections, and intra-abdominal (including pelvic)] in 15-30% of cases. In some of the patients with cryptogenic Cerebral Abscess, it can be possible to find a cardiac source, a congenital heart disease, like a Patent Foramen Ovale (PFO) or a pulmonary arteriovenous fistula, PFO is a primary contributory factor to Cerebral Abscess by permitting infected material to bypass the lungs and enter the systemic circulation. Third, from direct inoculation (such as head trauma or neurosurgery) in 8-19% of cases.^{1,2,6,9,10,11,12,13}

Many hematogenous-borne Cerebral Abscess are multifocal and located in the distribution of the middle cerebral artery, especially from cyanotic congenital heart disease those who spread from a contiguous site generally causes a solitary Cerebral Abscess. Strikingly, branched hyphal-form fungal infections obstruct large and intermediate size vessel, causing cerebral arterial thrombosis and infarction.^{1,5,12,14,15,16}

In contrast to parenchymal Cerebral Abscess, a primary intraventricular abscess is a slowly progressing infectious process evolving from an area of cerebritis or ventriculitis. The

entry of pathogens to the ventricular system is either hematogenous or through the CSF, unless iatrogenic. Probably bacteria enter the ventricles through the choroid plexus, due to its relative laxity in the blood–brain barrier, once there inflammatory response could generate adhesions and obstruction of the ventricular system. When this happens, the infection is confined to a single ventricle and leads to local abscess formation.^{2,9,10,14,15,18,19}

Table 1. Summary Cerebral Abscess (CA) Sources Characteristics

Source	Frequency %	Probable focus	Comments
Spread from pericranial contiguous focus	25- 50	Paranasal sinuses, middle ear,or dental infection	Dental infections, ethmoid, or frontal sinusitis usually spreads to the frontal lobe Subacute/chronic otitis media or mastoiditis preferentially spreads to the inferior temporal lobe and cerebellum Generally causes a solitary CA
Hematogenous spread	15 – 30	Lung abscess or empyema,bacterial endocarditis, skin infections, intra abdominal (including Pelvic)	Many are multifocal and located in the distribution of the middle cerebral artery
Direct inoculation	8 – 19		Mainly due to traumatic brain injury or neurosurgical Procedures

Available from : Miranda HA, Castellar-Leones SM, Elzain MA, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(Suppl 1):S67–S81.

Pathogenesis

Cerebral abscess development can be divided into four stages: 1) early cerebritis (1-4 days); 2) late cerebritis (4-10 days); 3) early capsule formation (11-14 days); and 4) late capsule formation (>14days).^{1,5,7,10,15,16,17} Staging of Cerebral abscess in humans has been based on findings obtained during CT or MRI scans. The glial cell activation in brain abscesses is through parenchymal microglia and astrocytes. Activated microglia has the potential to influence the type and extent of antibacterial adaptive immune response through upregulation of MHC class II and costimulatory molecule expression. The continued release of proinflammatory mediators could damage the surrounding brain parenchyma. Cytokines IL-1 and TNF-alpha individually dictate essential functions for establishment of an effective antibacterial response in the CNS parenchyma. Recent studies support persistent immune activation associated with experimental brain abscesses with elevated levels of interleukin1beta (IL-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- and macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)) detected from 14 to 21 days following *Staphylococcus aureus* exposure.^{5,8,10,12,13} It suggests that intervention with anti-inflammatory compounds subsequent to sufficient bacterial neutralization may be an effective strategy to minimize damage to surrounding brain parenchyma during the course of brain abscess development, leading to improvements in cognition and neurological outcomes.^{3,10,14,16,17}

Clinical Manifestations

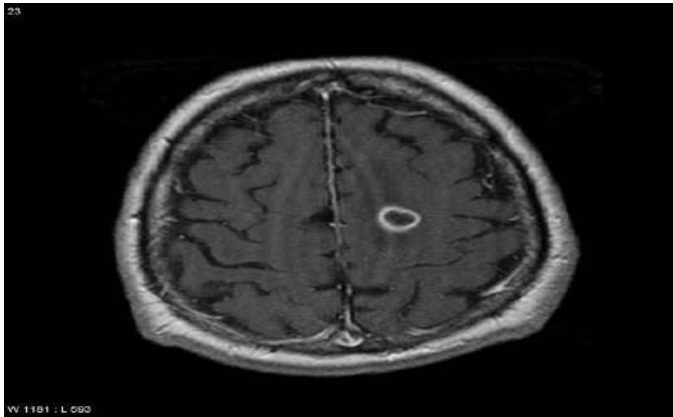
An abscess can primarily present in four basic syndromes. Focal mass expansion, intra-cranial hypertension, diffuse destruction, focal neurological deficit. There are marked variation in clinical symptoms and signs. Headache, changes in

level of consciousness, nausea and/or vomiting, and high fever are the most common manifestations. Seizure is also not uncommon as an initial symptom, occurring in 25 - 34% of patients.¹² Cerebral abscesses (CA) may be unicentric or multifocal. Majority, about 90% result from pericranial infection (sinusitis, mastoiditis, otitis media) and many who are hematogenous-borne (those from bacterial endocarditis) are multifocal, especially from cyanotic congenital heart disease.^{2,13,15,16,17,18} The clinical syndrome will be caused by the forces involved in the host organism interaction, number and size and distribution of abscess, specific brain structures involved and the neighborhood anatomy disturbances involving cisterns, ventricles, and the dural venous sinuses.^{9,11,13} A pontine abscess may bulge posteriorly compressing the aqueduct of sylvius causing obstructive hydrocephalus or an occipital abscess may rupture into ventricle causing ventriculitis or ependymitis or it may cause septic thrombophlebitis of the transverse sinus causing venous hypertension, edema, seizures and raised intra-cranial pressure. In our series of 715 cases of brain abscess treated at the Seth G.S. Medical College and King Edward VII Memorial hospital over past 7 years (1999 to 2006), 425(60%) were having tuberculosis and 289 (40%) were pyogenic suggesting that tuberculous abscess was more common.¹²

Brain Imaging

1. A CT Scan and MRI are highly reliable in localizing abscesses. Furthermore, in the appropriate clinical setting the typical ring-enhancing lesion (a thin, usually regular, contrast-enhancing ring around a low density center) is relatively specific for Cerebral Abscess. The CT and MRI can also distinguish between an

uncapsulated area of brain infection (cerebritis) and an encapsulated abscess.¹⁷ MRI shows Right basal ganglionic well defined cystic lesion that exhibits low signal of its content in T1 and FLAIR and high signal in T2. Its wall displays low signal in T2 and FLAIR while hyperintense signal in T1 likely from free radicals and enhances avidly following contrast injection (ring enhancement). It is surrounded by perifocal edema and exerts positive mass effect upon the adjacent lateral ventricle.^{18,20}



Available from: Jin TY, Gaillard F. Cerebral Ring Enhancing Lesion. Radiopedia.org.2018.
<https://radiopaedia.org/articles/cerebral-ring-enhancing-lesions>

2. Arteriography is relatively poor in localizing abscess.¹⁷
3. An Lumbar Puncture may be hazardous when a Cerebral Abscess is present and the CSF rarely discloses the organism responsible for infection.^{6,17,18}

4. Skull X Ray or CT scan. All patients with suspected Cerebral Abscess should have complete skull X rays or CT scan with bone windows early in the course to search for parameningeal infection.¹⁷

Management of Cerebral Abscesses

Although Cerebral Abscess is essentially a surgical pathology, Arlotti *et al.* recommend that choice of patients for a medical approach must be made on an individual basis. These authors consider best candidates for medical treatment to be those with a small abscess (<2.5 cm), in good initial clinical condition (GCS > 12), and for whom the etiology is well-known (microorganism isolated from material other than the abscess pus) recommendation grade C; or in the case of multiple abscesses, after surgery of abscesses >2.5 cm or surgery of abscesses that cause a mass effect, or in patients at serious risk of operation even if in these, the final decision must consider that the prognosis is often bad in any case recommendation grade D.^{1,11,13}

(1) ANTIBIOTICS

The penetration of antibiotics/ antimicrobial drugs from the systemic circulation into brain tissue is complex; the physiological properties of the blood–brain barrier and the blood–CSF barrier are distinct. Thus, the penetration of drugs into CSF differs from that into brain tissue or intracranial pus. That is the reason why concentrations of antibiotics in plasma cannot be used to predict the concentrations of these agents in brain tissue or intracranial pus. Initial therapy should be commenced with broad spectrum antibiotics which can cross blood–brain and blood–CSF barriers in adequate concentrations; the empirical antibiotics should include coverage for anaerobic pathogens, such as a third-generation cephalosporin and

metronidazole, plus vancomycin if there is a history of penetrating trauma or a recent neurosurgical procedure based on predisposing factors they can be administered till the pus is drained and the antibiotic sensitivity reports become available, specific bactericidal agents for the organism cultured should be administered.^{1,6,9,10,14,18,20,21}

Regard to this, Arlotti *et al.* recommends (Grade D) that sample from the Cerebral Abscess should be made without antibiotic therapy or, at least within not more than 3 days of the start of therapy. Duration of antimicrobial therapy should be determined individually, based on the size of abscess, combination of surgical treatment, causative organism, and response to treatment. However, Arlotti *et al.* consider (grade C) prudent a period of 4-6 weeks of treatment for surgically treated abscesses, and 6-8 weeks for intravenous treatment for Cerebral Abscess treated solely medically and in the case of multiple Cerebral Abscess when larger ones are treated surgically. Usually, “triple high dose” antibiotics intravenously for 2 weeks followed by 4 weeks of oral therapy is recommended; in the case of immunocompromised patients, antimicrobial drugs are give 3-12 months.^{2,6,9,16} Metronidazole readily penetrates Cerebral Abscess; intralesional concentrations have been found to be 40 mg/ml; it has excellent bactericidal activity against many anaerobes but is not active against aerobic organisms. According to these characteristics, many experts recommend this agent to most patients with Cerebral Abscess. Canal *et al.* performed the largest study of carbapenems for the treatment of BA ever published in the world literature, they founded that carbapenem monotherapy proved to be an effective alternative standard combination of IV cefotaxime + metronidazole when used in conjunction with neurosurgery to treat bacterial Cerebral Abscess. However, the non randomized design the study might

have introduced a bias to the results. Meropenem and imipenem also penetrate into the CSF and show excellent antimicrobial activity in meningitis caused by different microorganisms. Imipenem has been shown to be present in high concentrations in brain pus and probably meropenem should be have similarly.^{15,17,18,21}

(2) ANTICONVULSANT

Legg advocated anticonvulsant therapy for 5 years to all patients with cerebral abscess. Discontinuation of antiepileptic drugs can be considered when patient is seizure free for at least 2 years after surgery and EEG shows no epileptic activity.²²

(3) STEROIDS

Dexamethasone was given 10 mg IV, then 4 mg q6hr until clinical improvement is observed, may be reduced after 2-4 days and gradually discontinued over 5-7 days. Dexamethasone reduce ICP by decreasing edema via their anti-inflammatory properties (suppressing migration of PMN and reversing increased capillary permeability).^{2,17,23,24}

(4) SURGICAL TREATMENT

They found that patients who had undergone craniotomy and excision of abscess showed a significantly earlier improvement in neurological function, better radiological clearance and lower rate of resurgery as compared to Burr hole aspiration group ($p < 0,05$), but with no significant difference between the two surgical methods regarding to neurological improvement at 3 months, morbidity and mortality.^{1,9,11,18,22}

Prognosis

Comatose before treatment is started (> 50% died), while alert (mortality 5 -10%). Cerebral Abscess have 30% of surviving with neurologic sequele, focal epilepsy is the most

troublesome. Detection Cerebral Abscess of underlying conditions monitoring of the therapeutic progress recognition of complications.^{2,11,17,21,23,24}

References

1. Miranda HA, Castellar-Leones SM, Elzain MA, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(Suppl 1):S67–S81.
2. George N, Taylor JP. Brain Abscess in Emergency Medicine: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/781021-overview>
3. Muzumdar. Central Nervous System infections and neurosurgeons. A Perspective. *Int.J. Surg.* 2011;9-113-6
4. Laulajainen-Hongisto A, Lempinen L, Farkkila E, Saat R, Markkola A, Leskinen K, et al. Intracranial abscesses over the last four decades; changes in aetiology, diagnostics, treatment and outcome. *Infect Dis (Lond)* 2016;48: 310-6.
5. Scheld NW, Whitley JR, Marra CM. Infections of Central Nervous System, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins, 2004;513-519.
6. Kolegium Neurologi Indonesia. Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi. Modul Neuro-infeksi. 2008: 139-145.
7. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary A, Kaundinya DV, Palande DA. Current epidemiology of intracranial abscesses: A prospective 5 year study. *J Med Microbiol* 2008;57:1259-68.
8. Kaczorowska B, Chmielewski H, Pawełczyk M, Przybyła M, Błaszczak B, Chudzik W. The case of multiple brain abscesses conservatively treated. *Pol Merkur Lekarski* 2007;22:150-3.
9. Sudewi AAR, Sugianto P, Ritarwan K. Infeksi Pada Sistem Saraf. Kelompok Studi Neuro Infeksi. 1st ed. Airlangga University Press, 2011: 21-29
10. Alvis-Miranda, et al.: Brain abscess: Current management. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* .2013(4).
11. Patel K, Clifford DB. Bacterial Brain Abscess. *The Neurohospitalist*.2014; 4(4):196-204

12. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:129-34.review and meta-analysis. *Neurology* 2014;82: 806-13.
13. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann 2nd GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014;371:447-56
14. R. Sonnevile et al. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23; 614-620
15. Terakawa et al.. *Magnetic Resonance Imaging of Brain Abscess with Hemorrhage:Implication for the mechanism of hemorrhage.* *Neurol med Chair :Tokyo,* 2007;47:516-518
16. Gilroy J. *Basic Neurology.* 3rd Ed. The McGraw-Hill Companies. Inc, 2000:439-443.
17. Samuels MA. *Manual of Neurologic Therapeutics,* 6th ed. Lippincott William & Wilkins 2000:183-185
18. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg* 2011;9(02):136–144.
19. Brook I, Chandrasekar PH. *Brain Abscess.* 2017. Availabe from: <https://reference.medscape.com/article/212946-overview?src=refgatesrc1>
20. Jin TY, Gaillard F. *Cerebral Ring Enhancing Lesion.* *Radiopedia.org* 2018. <https://radiopaedia.org/articles/cerebral-ring-enhancing-lesions>
21. Gorgan M, Neascu A, Bucur N, Pruna V, Lipan C, Sandu AM, et al. Brain abscess management and outcomes analysis in a series of 84 Patients during 12 year Period. *Rumanian Neurosurgery,* 2012;3: 175-182
22. Legg NJ, Gupta PC, Scott DF. Epilepsy following cerebral abscess. A clinical and EEG study of 70 patients. *Brain* 1973;96:259-68.
23. Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci* 2006;13:979-85.
24. Lee TH, Chang WN, Su TM, Chang HW, Lui CC, Ho JT, *et al.* Clinical features and predictive factors of intraventricular rupture in patients who have bacterial brain abscesses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:303-9

Primary Central Nervous System Lymphoma in Patients with HIV

Badrul Munir

Pendahuluan

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) adalah tumor otak yang agresif, yang berasal dari non-Hodkin limfoma yang bermanifestasi khusus di otak, leptomeningen dan medula spinalis. PCNSL dapat menyerang pasien baik imunokompeten maupun imunokompromis. Walaupun gambaran klinis yang sama namun PCNSL lebih sering menyerang imunokompromis dibanding imunokompeten. Beberapa kondisi imunokompromis seperti pasien HIV-AIDS, transplantasi organ, terapi. (Gupta *et al.*, 2017) Namun penegakan diagnosis dan terapi pada PCNSL pada kasus HIV-AIDS membutuhkan tantangan tersendiri, hal ini berkaitan dengan semakin menurunnya kasus PCNSL setelah era HAART serta gejala dan gambaran radiologi yang tidak khas menyebabkan diagnosis tertunda dan menjadi masalah tersendiri bagi tatalaksana pasien tersebut. (Brandsma and Bromberg, 2018)

Epidemiologi

Secara epidemiologi berkisar antara 2%-4% dari semua tumor otak primer, dengan angka kejadian 0,5/100.000 pertahun. Pada umumnya menyerang pasien di atas 65 tahun, laki-laki lebih sering terkena dibanding wanita. Pasien dengan imunokompeten sangat jarang dan hanya 4% dari seluruh neoplasma intracranial serta 4-6% semua limfoma extranodul.

Sedangkan pasien PCNSL pada imunokompromis lebih sering terjadi berkisar 2-6% atau 100 kali lebih sering dibanding imunokompeten, umumnya usia lebih muda dengan gejala lebih berat terutama bila CD4 < 100. Namun dalam beberapa dekade terjadi penurunan paska era HAART, Penelitian di Jerman menyebutkan terjadi penurunan sebelum dan setelah HAART dimana terjadi penurunan angka kejadian dari 5.33 per 1000 penduduk (pre-HAART) menjadi 0.32 per 1000 penduduk post-HAART. (Gupta *et al.*, 2017)

Gejala Klinis

Adanya kombinasi efek masa dan infiltrasi difus memberikan gejala disfungsi kognitif, perlambatan psikomotor, perubahan kepribadian, dan disorientasi. Gejala peningkatan tekanan intrakranial dan gejala fokal didapatkan pada hampir setengah pasien; gejala serebelar dan batang otak serta gangguan nervus kranialis didapatkan pada 10-40%. Manifestasi infratentorial jarang didapatkan meliputi gangguan gaze, vertigo, dan ataxia. Efek massa dapat menyebabkan defisit fokal, nyeri kepala, cegukan, muntah, dan gejala lain terkait tumor. Selama perjalanannya didapatkan kejang pada 2-33% pasien dengan frekuensi yang lebih tinggi pada populasi AIDS. Risiko kejang juga meningkat pada keterlibatan mesial temporal lobe, infiltrasi hipotalamus yang menyebabkan sekresi abnormal hormon ADH dan hiponatremia, pemberian

antidepresan dan infeksi HIV. Keterlibatan mata didapatkan pada 10-15% pasien PCNSL sepanjang perjalanannya. Keterlibatan ependim ataupun cairan spinal dilaporkan pada 5-65% pasien. (Baehring dkk, 2007; Tonn dkk, 2006)

Presentasi klinis pada pasien AIDS-Related PCNSL (AR-PCNSL) mirip dengan PCNSL pada pasien imunokompeten. Perbedaan yang mencolok adalah bahwa presentasi AR-PCNSL muncul pada usia yang jauh lebih muda dan dengan prognosis yang lebih buruk (Gupta *et al.*, 2017)

Tabel 1. Perbedaan PCNSL Pasien HIV dan Non-HIV

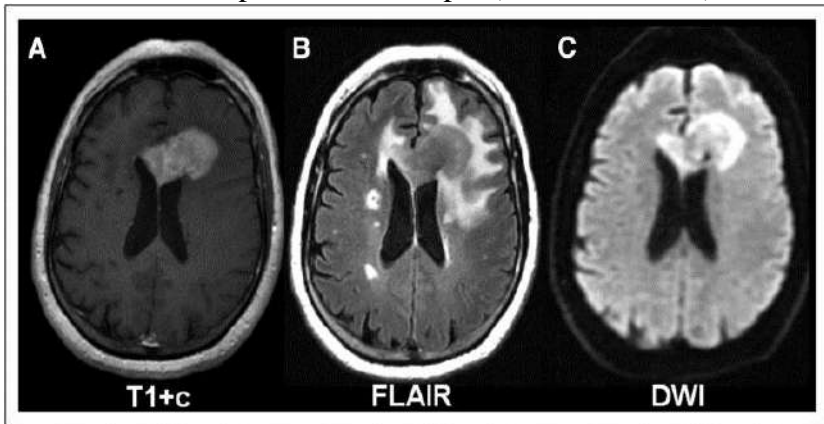
	HIV-AIDS	Non HIV-AIDS
Insiden	2-6% (100 kali lebih tinggi dari populasi umum)	4 per satu juta per tahun
Usia	Lebih muda	Lebih tua
Gambaran klinis	50% perubahan penurunan status mental 14% peningkatan tekanan intra kranial	35% terjadi Perubahan status mental 32% tekanan intrakranial meningkat
Hubungan dengan Epstein Bar Virus	Terdeteksi 74%-94%	Tidak terdeteksi
Imajing	Bentuk iregular dan menyangat dengan kontras Ada ring enhancement 75%	90 % MRI kepala terjadi penyngatan kontras dan homogen. Jarang terjadi ring enhancement

Lokasi Tumor

Sekitar 60% PCNSL berada pada daerah supratentorial lokasi hemisfer serebri. Namun pada kasus yang jarang, tumor berasal pada ganglia basal atau corpus callosum. Terkadang, lymphoma secara primer menempati ventrikel atau menginfiltrasi regio pineal sehingga terkadang terancukan dengan germinoma. Sekitar 10–15% dari kasus lymphoma otak

berada pada infratentorial melibatkan batang otak dan cerebellum. Terkadang namun jarang, PCNSL dapat berada pada meningen yang kemudian menyerupai meningitis atau apabila lebih terlokalisir seperti meningioma. Gambaran multifokal berkisar 25 -30 % kasus lymphoma sistem saraf pusat

Lesi PCNSL biasanya supratentorial, periventrikel, dan struktur yang dalam seperti ganglia basal. Lesi singel didapatkan pada 60%, sedangkan 40% multipel. Sedangkan 90% PCNSL terkait AIDS merupakan lesi multiple (Bernstain, 2008).

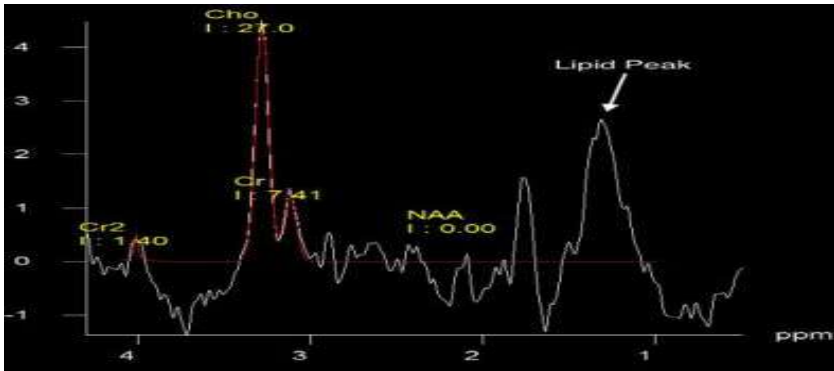


Gambar 1 : Pemeriksaan MRI PCNSL menunjukkan (A) penambahan kontras pada T1 didapat masa homogen dengan penyangatan kontras, pemeriksaan *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) menunjukkan adanya edema yang menyebar luas disekitar lesi (B) dan pemerisaan *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) menunjukkan restriksi difusi di dalam tumor

Sumber: Christian Grommes, et al. *J Slin Oncot.* 2017 Jul 20; 35(21):2410-2418

Pemeriksaan MR *spectroscopy* menunjukkan adanya peningkatan cholin (Cho) dan penurunan N-acetyl-aspartat (NAA), pada sebuah penelitian menunjukkan rerata

perbandingan Cholin dan NAA 1,2 (0,94-1,76) dan juga menunjukkan adanya peningkatan kadar lipid



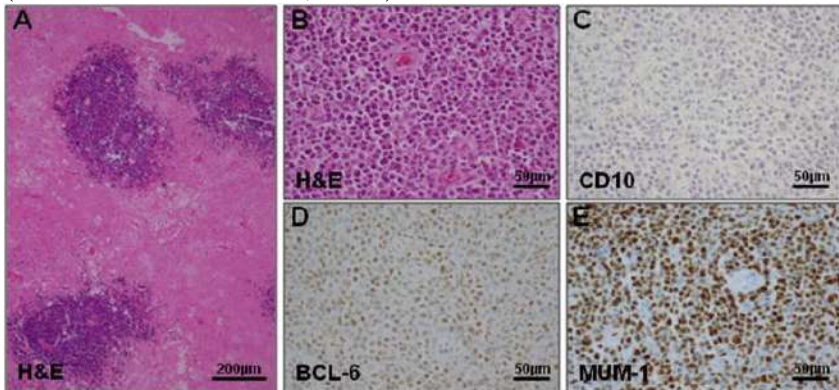
Gambar 2. Pemeriksaan MR Spectroscopy PCNSL menunjukkan peningkatan Cholin dan lipid serta penurunan NAA

Patologi

Pemeriksaan patologi PCNSL merupakan tumor yang mempunyai proliferasi yang sangat tinggi sebagai angiocentric growth pattern yang menginfiltrasi SSP, pada umumnya PCNSL merupakan sel *diffuse large B-cell Lymphoma* (DLBCL) dan jarang Burkitt, *low grade* atau limfoma T sel. Pemeriksaan gen menunjukkan profil 3 molekul sub grup non- CNS-DLBCL meliputi *germinal centre B-cell-like*, *activated B-cell-like* dan 3 subgrup.

Pewarnaan biopsi PCNSL dengan antibodi dapat membedakan sub grup, tetapi kebanyakan bersifat non germinal centre, di luar sistem saraf pusat sub grup DLBCL ini berhubungan dengan keluaran yang jelek dan sering terjadi mutasi di jalur reseptor B-sel. Mutasi ini disebabkan oleh peran dari NFkB terutama MYB88 dan CD79B yang menjadi peran sentral dari mutasi. Hal ini berhubungan dengan kromosom

9p24.1 dengan pemograman dead ligand1/dead ligand 2 (Batchelor and Loeffler, 2006).



Gambaran 3; Pemeriksaan histologi PCNSL. (A) pewarnaan Hematoxylin/eosin (H&E) tampak sel *angiocentric growth pattern* PCNSL. (B) pemeriksaan dengan Higher magnification H&E tampak adanya pembuluh darah yang dikelilingi oleh infiltrasi sel PCNSL. (C, D, and E) *Cell-of-origin determination using three immunohistochemical markers* (CD10, BCL-6, MUM-1, respectively) and the Hans algorithm.¹¹ *The majority of PCNSL are of the nongermlinal center subtype and display a similar staining pattern, as shown* (CD10 negative [C], BCL-6 positive [D], and MUM-1 positive [E]).

Sumber : Christian Grommes, et al. J Slin Oncot. 2017 Jul 20; 35(21):2410-2418

Beberapa pengamatan menunjukkan sebagian besar PCNSL berasal dari *germlinal centre* (GC). Sebagian besar PCNSL menunjukkan overekspresi gen *bcl-6* dan mutasi pada regio 5'-noncoding ini merupakan marker transisi sel B dari *germlinal centre* menuju organ limfatik sekunder. Selanjutnya PCNSL menunjukkan *ongoing somatic mutation* yang secara khusus dideskripsikan sebagai *clonally rearranged immunoglobulin genes* terutama pada segmen V4-34 dari *immunoglobulin heavy chain gene*. Ada dugaan bahwa antigen

virus atau bakteri pada lingkungan mikro CNS menstimulasi ekspansi poliklonal dan klonal dari sel B. Sel B ini kemudian memproduksi antibodi yang dikode oleh segmen V4-34. Berdasarkan hal tersebut, contoh yang terjadi adalah hubungan PCNSL dengan infeksi EBV (pada pasien HIV atau transplantasi), pasien dengan *Lyme disease* atau gangguan demyelinisasi lain. Beberapa kondisi molekular yang menginduksi evolusi PCNSL telah diidentifikasi. Kondisi tersebut diantaranya mutasi pada lokus yang mengatur *proto-oncogenes* (seperti PiM1, c-MYC, RhoH/TTF, dan PAX5) dan *tumor supressor genes* (dua pertiga speimen PCNSL menunjukkan delesi pada 6q22-23 dan tiga perempatnya mengalami reduksi ekspresi gen RPTRK). Pada PCNSL delesi kromosom 6q22-23 berhubungan dengan survival yang lebih pendek, seperti juga pada overekspresi blc-6

Tatalaksana

Sampai beberapa dekade belum ada sebuah konsensus yang disetujui untuk terapi optimal dari PCNSL ini kecuali pemberian metotrexate dosis tinggi yang merupakan terapi utama dengan atau tanpa terapi radiasi, masih banyak pendapat tentang terapi lain termasuk terapi pembedahan sebagai terapi utama di PCNSL ini. Namun beberapa terapi yang bisa digunakan antara lain

- Terapi pembedahan
Tujuan terapi ini adalah merestriksi dengan biopsi sterotaktik yang mengurangi kemungkinan penyebaran dan infiltrasi difus pertumbuhan tumor. Pembedahan reseksi meningkatkan risiko defisit neurologi yang permanen apalagi bila lokasi tumor dalam dan bersifat kemosensitif. Beberapa penelitian retrospektif

menunjukkan tidak banyak keuntungan terapi bedah reseksi.

– Radioterapi

Terapi *whole-brain radiotherapy* (WBRT) sering digunakan sebagai terapi utama sampai tahun 1980 pada pasien dengan diagnosis PCNSL dengan angka harapan hidup 12-18 bulan akan tetapi terapi radiasi ini menyebabkan kekambuhan terhadap daerah di luar terapi sinarnya. Pada tahun 1980-1990 kemoterapi ditambahkan radioterapi seperti siklofosamid, doxorubicin, vincristin dan prednison ternyata tidak efektif.

– Kemoterapi

Methotrexate dosis tinggi $>1,5\text{g}/\text{m}^2$ dengan pemberian cepat efektif untuk pasien metastase dari limfoma atau leukemia limfoid dan ditambahkan di WBRT ternyata memberi respon yang baik dan menambah angka harapan hidup. Methotrexate (MTX) dapat ditambahkan leucovorin untuk mencegah terjadinya kerusakan tulang (*bone marrow*) dan organ sistemik. Dalam beberapa penelitian terapi HD-MTX dengan WBRT akan meningkatkan ORR sangat tinggi (71-94%) dengan meningkatkan OS 30-60 bulan dengan angka *5 years survival rate* 30-50%, penelitian lain menunjukkan kombinasi cytarabine dengan HD-MTX dan WBRT meningkatkan ORR dari 40 menjadi 69% dan memperpanjang progresif *free survival* {PSV} dari 3 menjadi 18 bulan. Ini juga menunjukkan bahwa terapi politerapi lebih efektif dibanding mono terapi HD-MTX (Grommes and Deangelis, 2017).

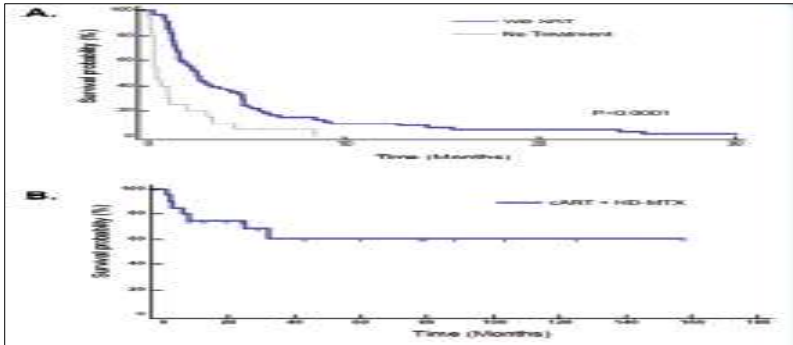
– Rituximab, sebuah monoklonal antibodi *directed against the B-cell surface* antigen CD 20, secara dramatik bisa

memperbaiki respon dan keluaran klinis dalam tipe DLBCL dan merupakan pilihan utama bila lini pertama terapi PCNSL gagal.

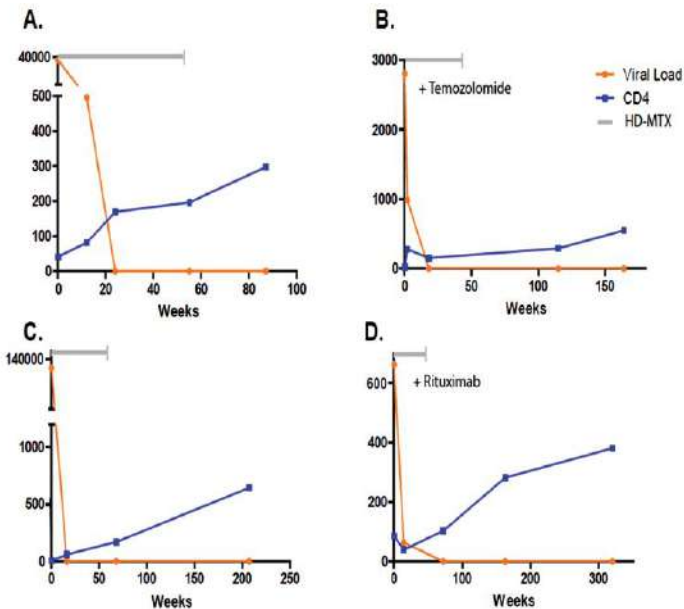
Terapi PCNSL pada HIV

Kombinasi terapi antara WBRT dengan HD-MTX merupakan terapi standar yang telah digunakan sejak beberapa dekade, namun efek samping dari terapi radiasi yang merusak neuron menyebabkan beberapa gejala yang merugikan pasien, maka sejak tahun 2001 beberapa negara maju sudah menggunakan terapi kombinasi antara ARV dengan HD-MTX untuk semua pasien baru yang terdiagnosis PCNSL dengan tujuan mengurangi kemungkinan penggunaan WBRT.

Penggunaan regimen ini ternyata telah banyak menambah angka harapan hidup dan mengurangi kemungkinan terjadi efek samping akibat terapi radiasi. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang memuaskan dengan terapi ini. Sebuah penelitian retrospektif yang membandingkan angka harapan hidup sebelum dan sesudah terapi kombinasi ARV dan HD-MTX memberi hasil yang memuaskan. Penelitian multisenter yang melibatkan 93 pasien PCNSL dengan terapi kombinasi ARV dan HD MTX dimulai 1998 sampai 2012 di San Fransisco menunjukkan hasil adanya meningkatkan angka harapan hidup dan penurunan viral load serta peningkatan CD 4 seperti pada tabel (Gupta *et al.*, 2017)



Gambar 4. Perbandingan Keberhasilan Terapi Pasien PCNSL Sebelum dan Sesudah Kombinasi ARV Dan Metrotexate Dosis Tinggi (Gupta *Et Al.*, 2017)

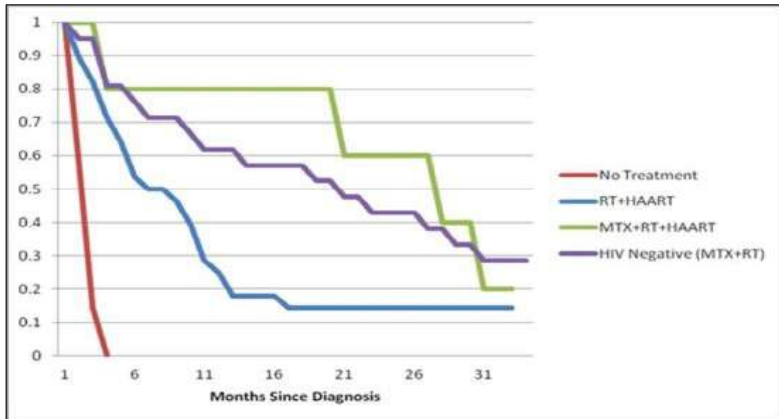


Gambar 5. Perbandingan antara kadar CD4 (garis biru) dan viral load (garis ungu) pada terapi PCNSL; (A) terapi ARV regimen : efavirenz, lamivudine plus zidovudine dengan High Dose-Metrotexate/HD-MTX. (B)

terapi ARV; : efavirenz, lamivudine plus zidovudine plus HD-MTX plus temozolamide. (C) terapi ARV : abacavir, lamivudine, zidovudine, and tenofovir plus ritonavir-boosted loprinavir (D) Terapi ARV : abacavir, lamivudine, zidovudine, and tenofovir plus ritonavir-boosted loprinavir dengan Rituximab (Gupta *et al.*, 2017)

Prognosis

Pronosis PCNSL pada HIV pada umumnya jelek, bila tanpa pengobatan angka survuival rate 9-14 bulan, akan tetapi dengan terapi adekuat meningkatkan angka harapan hidup sampai 1,5 tahun (Brandsma and Bromberg, 2018).



Gambar 6. Prognosis PNSL dalam Beberapa Regimen Terapi

LAPORAN KASUS

Nama : Tn. SA/34 tahun/ Jawa/ Tidak bekerja/ duda/No RM 11158xxx

ANAMNESIS

November 2013,

Pasien mengalami kecelakaan motor tunggal pada saat itu pasien sadar. Satu minggu setelah mengalami kecelakaan

pasien mulai jalan nyeret di kaki sebelah kanan. satu minggu kemudian pasien mengeluh kesemutan. Dua minggu kemudian tangan kanan dikeluhkan mulai lemah. Dua minggu kemudian pasien mengeluh mata kiri mendadak terasa nyeri disertai dengan mata merah dan gangguan penglihatan

Januari 2014

Pasien datang dengan keluhan utama tidak sadar. Sekitar 4 hari sebelumnya pasien dikatakan sering muntah-muntah 5-6 kali per hari dan disertai dengan keringat dingin. Satu hari sebelum masuk rumah sakit pasien dikatakan mulai sering bicara melantur dan tidak nyambung serta semakin sulit dibangunkan. Tidak didapatkan nyeri kepala, kejang, ngompol maupun ngebrok.

Riwayat demam dan batuk lama, keringat malam hari, sering sariawan, sering diare tidak diketahui. Riwayat infeksi gigi, infeksi telinga, benjolan di leher, ketiak, dan selangkangan disangkal. Didapatkan riwayat penurunan berat badan.

Pasien dirawat bersama dengan TS Penyakit Dalam dan didiagnosis dengan toxoplasmosis cerebri, Hepatitis C dan HIV stadium I dan dilakukan pemberian ARV. Pasien didiagnosis dengan OS susp neurogenik ptosis, coagululum, hifema, iris atrophy, susp retinal detachment dan dirawat bersama oleh TS Mata

Oktober 2015

Pasien datang dengan keluhan kejang. Pasien dikatakan mengalami kejang 1 kali saat duduk kurang lebih 3 jam sebelum masuk rumah sakit. Kejang dikatakan kurang lebih 10 menit, saat kejang pasien tidak sadar, kejang kelojotan tangan dan kaki. Setelah kejang pasien tidak bisa dibangunkan

Pasien mengeluh beberapa kali nyeri kepala sejak kurang lebih 3 minggu sebelumnya. Riwayat demam, infeksi gigi, infeksi telinga tidak diketahui

Pasien saat ini dengan terapi pirimetamin, ARV, clindamycin, dan cotrimoxazole. Pasien dirawat bersama dengan TS Penyakit Dalam dan didiagnosa dengan toxoplasmosis cerebri dan HIV stadium IV on ARV

Riwayat Penyakit Keluarga

Tidak ada keluarga yang memiliki riwayat tumor.

Gaya Hidup :

- Pekerjaan : supir, tempat karaoke
- Pasien menikah tanpa anak, istri meninggal dikatakan karena infeksi otak pada tahun 2008
- Merokok 1 bungkus / hari sejak lebih, dengan konsumsi alkohol, tato di tangan kanan dan badan bagian kanan, free sex dan obat-obatan terlarang disangkal

PEMERIKSAAN FISIK

Januari 2014

Tanda Vital

Tekanan Darah : 100/70 mmHg, Nadi: 70x/menitt, RR : 18 x/mnt , Suhu: 36,9 °C.

Status Interna

Kepala Leher : oral thrush (+), pembesaran kelenjar getah bening leher dan submandibulla-

Thorax : Pulmo: suara napas vesikuler +/- rhonki-/- wheezing -/-

Status Neurologis

Kesadaran : GCS 4/4/6

Tanda Meningeal : kaku kuduk -, Brudzinski I/II/III/IV -, kernig -/-

Nervus Cranialis :

N. VII : paresis dekstra UMN type

N. XII : paresis dekstra UMN type

Motorik : 3/5

3 5

Sensorik : tidak dapat dievaluasi

Refleks Fisiologis :

- Refleks fisiologis : meningkat +3 / +3
- Refleks patologis : positif sebelah kanan

DIAGNOSIS

Diagnosis Klinis : Chronic hemiparese dekstra UMN, Chronic parese N.VII dekstra tipe UMN, Chronic parese N.XII dekstra tipe UMN, Chronic visual loss okuli sinistra, Oral candidiasis, Riwayat gradual decrease of consciousness, Riwayat chronic cephalgia, Riwayat penurunan berat badan, Riwayat terapi ARV

Diagnosis Topis : Supratentorial

Diagnosis Etiologis : Suspek *space occupying process* supratentorial

PEMERIKSAAN PENUNJANG

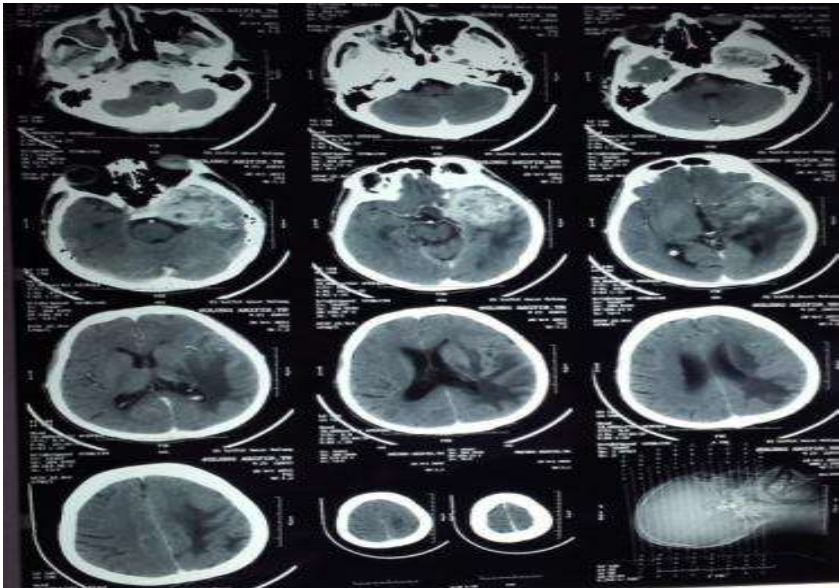
Laboratorium

Januari 2014

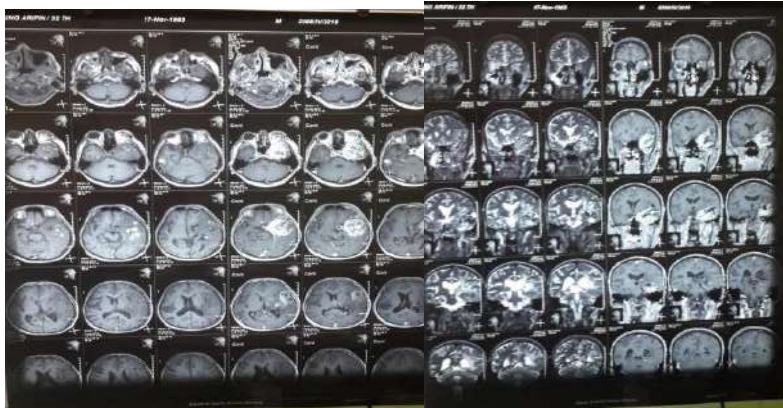
Item		Nilai Normal
Albumin	2,90	3,5-5,5
Imunoserologi		
Anti Toxoplasma IgM	Negatif (0,167)	
Anti Toxoplamsa IgG	Positif (508,6)	
ASTO	Negatif	<20
TB ICT	Negatif	
VDRL	Non reaktif	Non reaktif

TPHA	Non reaktif	Non reaktif
HbsAg	Negatif	
Anti HCV	Positif	
Anti CMV IgM	Negatif	
Anti CMV IgG	Positif (307,0)	
Determinan Test	Positif	
CD4	55	

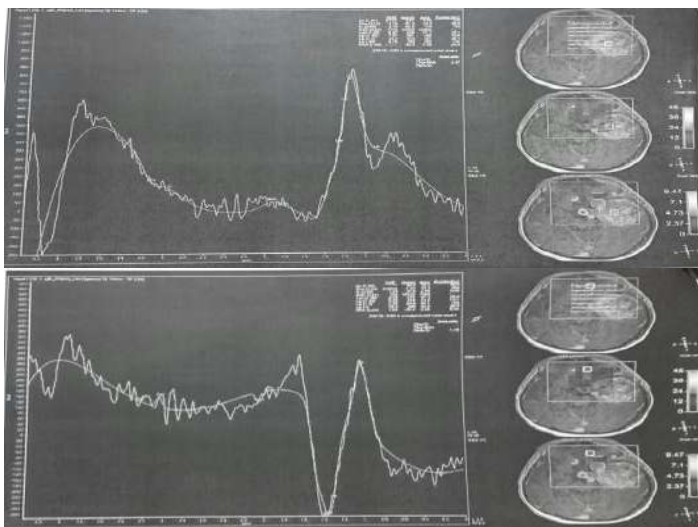
Hasil CT Scan Kepala dengan kontras (Oktober 2015)



Kesimpulan : Lesi di lobus temporal kiri ec late cerebritis,
edema cerebri, Flat tyre orbita kiri
MRI (April 2016)



Kesimpulan : Lesi intraaksial multiple suspek Primary
 CNS Lymphoma yang menyebabkan herniasi subfalcine
 ke kanan ± 4 mm dan herniasi transtentorial downward
 setinggi mesencephalon
 MRI Spectroscopy (April 2016)



- Terjadi peningkatan choline di lesi dibandingkan dengan jaringan perilesi
- Terjadi peningkatan lipid di lesi dibandingkan dengan jaringan perilesi
- Terjadi penurunan NAA di lesi dibandingkan dengan jaringan perilesi
- Terjadi penurunan lactate di lesi dibandingkan dengan jaringan perilesi
- Terjadi peningkatan choline/creatine rasio dibandingkan dengan jaringan perilesi

Kesimpulan : Mengarah suatu gambaran Primary CNS Lymphoma

Penutup

PCNSL merupakan salah satu tumor intrakranial yang sering menyerang pasien immunocompromized, gejala dan tanda klinis yang tidak spesifik menyulitkan penegakan diagnosis secara cepat, dibutuhkan pemeriksaan penunjang berupa MRI kepala dan pemeriksaan LCS yang memadai untuk mempercepat diagnosis dan memberi terapi yang adekuat. Kombinasi ARV dan HD-MTX sampai saat ini masih merupakan terapi utama untuk memperpanjang angka harapan hidup dan mengurangi kekambuhan

Daftar Pustaka

- Batchelor, T. and Loeffler, J. S. (2006) 'Primary CNS lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, pp. 1281–1288. doi: 10.1200/JCO.2005.04.8819.
- Brandsma, D. and Bromberg, J. E. C. (2018) 'Primary CNS lymphoma in HIV infection', *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 177–186. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00014-1.
- Grommes, C. and Deangelis, L. M. (2017) 'JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Primary CNS Lymphoma', *J Clin Oncol*, pp. 2410–2418. doi: 10.1200/JCO.2017.

- Gupta, N. K. *et al.* (2017) ‘Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma’, *Neuro-Oncology*, 19(1), pp. 99–108. doi: 10.1093/neuonc/now155.
- Baehring, dkk. 2007. *Brain Tumor : Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. New York : Informa
- Bernstein M, Berger MS. 2008. *Neuro – oncology The Essentials* second edition. New York : Hieme Medical Publishers
- Bigner DD, McLendon, RE, Bruner JM. 1998. *Russel and Rubinstein’s Pathology of Tumors of the Nervous System*. New York :Sixth edition. Oxford University Press
- Mansour A., dkk. 2014. MR imaging features of intracranial primary CNS lymphoma in immune competent patients. *Journal List Cancer Imaging* v.14(1); 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331827/>.
- Tonn, dkk. 2006. *Neuro-Oncology of CNS Tumors*. Berlin : Springer

Diagnosis and Management of Neurocysticercosis

Ni Made Susilawathi

Pendahuluan

Neurocysticercosis (NCC) merupakan penyakit parasit yang paling sering ditemukan pada susunan saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh larva *T.solium* (pork tapeworm).^{1,2} WHO sejak tahun 2010 telah menetapkan NCC sebagai penyakit tropis yang terabaikan (*Neglected Tropical Diseases/NTDs*).¹ Penyakit ini memiliki kecenderungan menyebar ke seluruh dunia di era modern sebagai akibat kemudahan migrasi penduduk ke berbagai daerah.^{2,3} NCC telah dikenal oleh Aristoteles pada tahun 424 SM yang menggambarkan kista pada otot seperti hujan es sebagai penyakit pada babi. Perkembangan MRI dan CT scan pada abad ke-20 meningkatkan pemahaman dan kemampuan untuk mendiagnosis NCC.^{1,3}

Neurocysticercosis endemik di sebagian besar negara Amerika Latin, daerah sub-Sahara Afrika dan Asia termasuk India, Cina dan Asia Tenggara. NCC merupakan penyebab utama epilepsi onset dewasa di sebagian besar negara

berkembang. Migrasi penduduk dari daerah endemik menimbulkan peningkatan kasus di negara dengan kasus NSS yang rendah. Negara maju juga tidak terbebas dari penyakit ini dan berkontribusi sebagai penyebab kejang dan hipertensi intrakranial yang mendatangi unit gawat darurat neurologi atau bedah saraf.^{1,2}

Mekanisme Infeksi dan Siklus Hidup *T. solium*

T. solium termasuk golongan klas Cestoda, famili Taeniidae yang memiliki siklus hidup kompleks, berdampak pada manusia dan babi. Manusia merupakan *host definitive* yang artinya cacing pita mampu menyelesaikan siklus hidupnya dan hidup sebagai cacing dewasa. Babi, anjing, dan manusia dapat sebagai *host intermediate* di mana telur cacing pita hanya dapat berkembang sampai tahap larva metacestoda.^{1,4,5} NSS harus dapat dibedakan dengan taeniasis yaitu penyakit karena infeksi cacing pita dewasa.¹

Taeniasis terjadi bila seseorang makan daging babi kurang matang yang terkontaminasi oleh sistiserkosis *T. solium*. Pasien dengan taeniasis memiliki cacing dewasa yang hidup di usus halus dan akan melepaskan proglotid dan telur *T. solium* yang keluar bersama feses dan dapat menularkan telur ke orang lain atau menginfeksi diri sendiri melalui konsumsi oral.⁶ Pasien taeniasis merupakan sumber penularan lokal penyakit ini dan merupakan bagian terpenting dalam program pemberantasan taeniasis / sistiserkosis. Pasien taeniasis sering tidak menunjukkan gejala sehingga tidak mencari pertolongan medis dan keluarnya proglotid matur bercampur dengan feses bersifat intermiten dan tidak dapat diprediksikan.^{5,7}

Sistiserkosis terjadi bila seseorang terinfeksi telur *T. solium* melalui makanan atau air yang terkontaminasi. Telur cacing yang tertelan akan menjadi larva yang sebagian besar

akan dieleminasi oleh respon host sebelum berkembang menjadi sistiserkosis, namun beberapa larva dapat bermigrasi ke berbagai organ seperti otot yang akan membentuk klasifikasi granuloma berbentuk cerutu dan menuju ke SSP membentuk neurosistiserkosis.⁶

Manifestasi dan Klasifikasi Neurosistiserkosis

Manifestasi klinis NSS sangat bervariasi dan bersifat pleiomorfik yang berhubungan dengan jumlah dan ukuran parasit, semakin banyak lesi akan meningkatkan risiko tekanan intrakranial tinggi dan respon inflamasi. Pada kasus yang berat dapat berkembang menjadi ensefalitis dengan edema difus dan memiliki prognosis yang buruk.^{1,6}

Tahap perkembangan sistiserkosis pada NSS merupakan faktor yang penting pada interaksi kontrol imun. Kista yang hidup mampu menghindari dari respon imun yang kompleks hingga tidak terdeteksi oleh sistem imun selama beberapa tahun. Gejala klinis muncul apabila sistem imun mampu mengatasi mekanisme penghindaran kista sehingga memulai proses degenerasi yang menimbulkan efek sistemik dan manifestasi klinis. Proses ini dapat dipercepat dengan pemberian anti-helmintik dan klinisi sebaiknya berhati-hati untuk memberikan anti-helmintik pada pasien dengan jumlah parasit yang sangat banyak yang mampu menginduksi respon inflamasi berlebihan.¹

Lokasi kista sangat menentukan manifestasi klinis yang diklasifikasikan menjadi NSS parenkimal (otak dan medulla spinalis) dan ekstra-parenkimal (intraventrikular dan ruang subaraknoid).^{1,8} NSS parenkimal merupakan lokasi parasit yang paling sering ditemukan terutama di area perbatasan substansia alba dan grisea akibat akumulasi larva pada pembuluh darah terminal.^{1,5} Manifestasi klinis NSS parenkimal sangat luas dari asimtomatik (sekitar 50 % kasus) hingga muncul gejala

epilepsi, sakit kepala bahkan gangguan psikiatri. NSS ekstraparenkimal menimbulkan variasi gejala yang lebih beragam dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan NSS parenkimal. Lokasi yang paling sering adalah ruangan subaraknoid dan meningen. Pada kasus yang berat dapat menimbulkan araknoiditis, hidrosefalus dan hipertensi intrakranial akibat respon inflamasi dan edema yang berat. Hidrosefalus juga dapat terjadi karena obstruksi aliran cairan serebrospinalis akibat sumbatan kista intraventrikular atau parasit pada ruang subaraknoid. Penebalan meningen akibat inflamasi dan edema menimbulkan penekanan saraf otak dan kiasma optika menyebabkan kelemahan saraf kranialis dan gangguan penglihatan. Proses inflamasi juga dapat menyebabkan vaskulitis hingga menimbulkan gejala stroke.^{1,3,8}

Evolusi parasit pada parenkim otak berdasarkan studi patologi anatomi dan imaging dapat dibagi menjadi stadium vesikular, koloidal, granular-nodular dan kalsifikasi, namun evolusi klasik ini tidak dijumpai pada NSS ekstraparenkimal yang biasanya berbentuk sistiserkosis selulosa bahkan berbentuk racemose seperti sekelompok anggur tanpa skoleks. Proses degenerasi terjadi pada stadium koloidal sehingga menimbulkan respon inflamasi tinggi ditandai adanya gambaran imaging edema dan penyngatan kontras berbentuk cincin yang menimbulkan gejala klinis.^{3,8}

Diagnosis Neurosistiserkosis

Penegakan diagnosis NSS sangat memerlukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan neuroimaging (MRI/CT scan) serta pemeriksaan serologi (*enzyme-linked immunotransfer blot*).⁹ Neuroimaging pada kasus NSS sangat penting dan memberikan banyak informasi dibandingkan imunodiagnosis seperti jumlah, ukuran, lokasi dan tahap perkembangan parasit

serta gambaran inflamasi sekitar lesi dan kondisi terkait lainnya seperti hipertensi intrakranial, hidrosefalus atau kondisi lainnya. Perkembangan MRI dapat meningkatkan temuan sistiserkosis subarkanoid dan intraventrikular. Lesi tunggal yang menyangat kontras sering ditemukan pada pasien NSS di Amerika dan India dengan gejala yang umum berupa kejang dan sakit kepala disertai tes serologi sering negatif.⁶

Tanda khas imaging NSS adalah adanya lesi kistik dengan gambaran skolek yang eksentrik. Pada CT scan, skolek biasanya hiperdens dan pada MRI T2 tampak hipointens (gelap). Pasien NSS dengan lesi multipel pada parenkim otak sering menunjukkan lesi dengan berbagai tahapan evolusinya seperti stadium kista yang hidup, granuloma dan kalsifikasi.^{3,7}

CT scan kepala lebih dipilih untuk mengidentifikasi fase kalsifikasi NSS dibandingkan MRI, sedangkan MRI kepala merupakan pilihan untuk lesi parenkimal di daerah temporal dan frontal dekat dengan basis kranii, kista intraventrikular dan kista subarkanoid. Kista intraventrikular biasanya berupa kista hidup dengan dinding yang tipis dan sangat sulit diidentifikasi dengan CT scan kepala karena densitas cairan kista identik dengan cairan serebrospinal disekitarnya. Pada MRI kepala T2, kista lebih mudah diidentifikasi terutama bila disertai skoleks. CT scan dengan kontras dengan irisan tipis atau MRI kepala sama baiknya untuk mengidentifikasi granuloma soliter sistiserkosis.^{3,7}

Pasien NSS dengan gambaran CT scan kepala menunjukkan soliter granuloma sebaiknya disingkirkan kemungkinan diagnosis tuberkuloma. Diagnosis granuloma soliter serebral sistiserkosis dapat ditegakkan dengan kriteria klinis dan CT scan kepala. Bukti klinis dapat berupa kejang dengan tidak ada bukti tekanan intrakranial tinggi, tidak ditemukan defisit neurologi progresif, dan tidak ada penyakit

sistemik yang aktif. Gambaran CT scan menunjukkan lesi soliter dengan penyangatan kontras, diameter kurang dari 20 mm, edema mungkin tidak ada atau ada tapi tidak cukup berat menimbulkan *midline shift*.¹⁰

Pemeriksaan imunodiagnosis memberikan informasi tentang adanya antibodi spesifik terhadap parasit atau adanya antigen parasit yang dapat mendukung diagnosis etiologis.⁶ Pedoman IDSA/ASTMH menyarankan bahwa uji ELISA tidak lagi digunakan karena hasil positif dan negatif palsu yang tinggi dan sebagai gantinya merekomendasikan tes *enzyme-linked immunotransfer blot*.^{6,7}

Pemeriksaan funduskopi disarankan pada NSS untuk mencari kemungkinan adanya sistiserkosis okular. Pemeriksaan skrining untuk menyingkirkan adanya infeksi laten TBC dan *Strongyloides stercoralis* juga diperlukan terkait penggunaan terapi steroid pada kasus NSS. Pasien dengan kecurigaan NSS di daerah non-endemik, sebaiknya dilakukan pemeriksaan skrining karier cacing pita pada anggota keluarga yang lainnya.⁹

Del Brutto et al. pada tahun 1996 kemudian direvisi pada tahun 2001 dengan kriteria diagnosis dibagi menjadi empat kriteria yaitu: absolut, mayor, minor dan epidemiologi.¹¹ Kriteria ini digunakan luas namun belum diterima secara umum.⁶ Beberapa kelompok studi seperti Carpio et al. membuat kriteria berdasarkan lokasi parasit di daerah parenkimal dan ekstra-parenkimal.¹² Del Brutto et al. kemudian merevisi kriteria diagnosis dengan menekankan pentingnya neuroimaging untuk penegakan diagnosis dan mengelompokkan beberapa bukti paparan seperti sistiserkosis di luar SSP, tempat tinggal di daerah endemik dan uji serologi spesifik yang positif serta kontak dengan pasien taeniasis.¹³

Tatalaksana

Penanganan utama NSS dilakukan secara individual dengan terapi simtomatik, antiparasit dan pembedahan (V-P shunt atau reseksi kista) yang sangat tergantung dengan lokasi dan viabilitas parasit serta manifestasi klinis yang muncul. Terapi simtomatik terdiri dari obat anti epilepsi untuk kejang, manitol untuk tekanan intrakranial tinggi, analgetik untuk sakit kepala dan steroid untuk mengurangi inflamasi dan edema otak.^{2,8}

Pasien NSS dengan epilepsi berespon baik terhadap obat antiepilepsi (OAE) lini pertama. Kejang pada kista yang hidup atau kalsifikasi ditangani sebagai epilepsi primer sedangkan pada kista yang mengalami degenerasi diterapi sebagai epilepsi simtomatik dengan durasi OAE yang lebih pendek. OAE dapat dihentikan pada 85 % kasus ketika granuloma telah menghilang pada pemeriksaan imaging. Penghentian OAE tidak disarankan pada pasien dengan kista multipel yang biasanya akan mengalami kalsifikasi. Terapi OAE profilaksis tidak disarankan pada pasien dengan asimtomatik kalsifikasi.^{2,9}

Pemberian steroid pada kasus NSS diperlukan akibat adanya inflamasi perilesional pada hampir semua kasus NSS dengan berbagai stadium siklus hidup kista dan mengurangi efek samping antiparasitik yang dapat menimbulkan perburukan gejala pada pemakaian antiparasitik minggu pertama. Regimen yang paling sering digunakan adalah deksametason 0,1 mg/Kg BB per hari yang diberikan sehari sebelum terapi antiparasitik dimulai hingga 1-2 minggu yang diikuti penurunan dosis secara bertahap.^{2,9}

Obat antiparasitik mampu menghancurkan larva NSS yang juga dapat menimbulkan respon inflamasi sehingga obat antiparasitik sebaiknya diberikan setelah gejala yang timbul telah terkontrol. Obat antiparasitik efektif menghancurkan kista

sekitar 60-80% dengan resolusi pada 40 % kasus dengan terapi Albendazole (ALB) lebih efektif (dosis 15 mg/Kg BB per hari setiap 12 jam selama 2 minggu) dibandingkan Praziquantel (PZQ) (50 mg/Kg BB per hari selama 2 minggu). Kombinasi PZQ dan ALB meningkatkan efektifitas terapi dibandingkan terapi tunggal dengan ALB terutama pada kasus NSS yang memiliki kista yang hidup lebih dari dua.^{2,8,9} Pemberian ALB dosis tinggi (30 mg/KgBB/hari) dengan durasi yang lebih lama dan berulang ditambahkan pemberian steroid diperlukan pada kasus dengan NSS subaraknoid di daerah basal.^{2,14} Pemberian ALB lebih dari 14 hari sebaiknya dilakukan monitor terhadap hepatotoksisitas dan leukopenia.⁹

NSS ekstraparenkim sering memerlukan tindakan *V-P shunt* segera akibat hidrosefalus dengan hipertensi intrakranial dan reseksi kista di daerah intraventrikular. Tindakan neuroendoskopi melalui ventrikel tiga menjadi pilihan karena mampu mengurangi penggunaan alat *shunt* sehingga meningkatkan prognosis pasien.^{2,9}

Simpulan

Neurosistiserkosis memiliki dampak kesehatan masyarakat di negara berkembang terutama di daerah endemik dan kejadiannya dilaporkan meningkat di negara industri sebagai akibat kemudahan transportasi. Diagnosis NSS sangat pemeriksaan neuroimaging. Penanganan NSS bersifat spesifik tergantung dari tipe NSS dan memerlukan tatalaksana komprehensif.

Daftar Pustaka

1. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease-A review. *Acta Trop.* 2017;166:218-24.
2. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(12):1202-15.
3. Zhao JL, Lerner, A.; Shu,Z.; Gao,X.J; Zee, C.H. Imaging Spectrum of Neurocysticercosis. *Radiology in Infectious Diseases.* 2014;1(2):94-102.
4. Webb CM, White AC, Jr. Update on the Diagnosis and Management of Neurocysticercosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(12):44.
5. Sutisna P, Kapti IN, Wandra T, Dharmawan NS, Swastika K, Raka Sudewi AA, et al. Towards a cysticercosis-free tropical resort island: A historical overview of taeniasis/cysticercosis in Bali. *Acta Trop.* 2019;190:273-83.
6. White AC, Jr., Garcia HH. Updates on the management of neurocysticercosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):377-82.
7. Rajshekhar V. Neurocysticercosis: Diagnostic problems & current therapeutic strategies. *Indian J Med Res.* 2016;144(3):319-26.
8. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R. Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(4):289-301.
9. White AC, Jr., Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis.* 2018;66(8):e49-e75.

10. Rajashekhar V. Solitary cerebral cysticercus granuloma. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 1:25-8.
11. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, Jr., Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, et al. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*. 2001;57(2):177-83.
12. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R, Fandino J, Duran JC, et al. New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. *Ann Neurol*. 2016;80(3):434-42.
13. Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Jr., Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci*. 2017;372:202-10.
14. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Cysticercosis of the central nervous system: how should it be managed? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(5):423-7.