

BANU 2017
Bali *Neurology Update*

Neurotrauma & Movement Disorders
Improving Knowledge for Saving Lives

Editor:

dr. Komang Arimbawa, Sp.S

dr. Putu Gede Sudira, Sp.S

Dr. dr. D.P.G. Purwa Samatra, Sp.S(K)

Dr. dr. A.A.A. Putri Laksmidewi, Sp.S(K)

Dr. dr. I Made Oka Adnyana, Sp.S(K)

dr. Ni Made Susilawathi, Sp.S(K)

dr. Ni Putu Witari, Sp.S

dr. Ketut Widyastuti, Sp.S

UDAYANA UNIVERSITY PRESS

Bali *Neurology Update* 2017
*Neurotrauma & Movement Disorders: Improving Knowledge for
Saving Lives*

Editor:

dr. Komang Arimbawa, Sp.S
dr. Putu Gede Sudira, Sp.S
Dr. dr. D.P.G. Purwa Samatra, Sp.S(K)
Dr. dr. A.A.A. Putri Laksmidewi, Sp.S(K)
Dr. dr. I Made Oka Adnyana, Sp.S(K)
dr. Ni Made Susilawathi, Sp.S(K)
dr. Ni Putu Witari, Sp.S
dr. Ketut Widyastuti, Sp.S

Penerbit:

Udayana University Press
Kampus Universitas Udayana Denpasar
Email: unudpress@gmail.com
Website: <http://penerbit.unud.ac.id>
2017, ix + 338 pages, 14.8 x 21 cm

ISBN 978-602-294-238-2

SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS PUSAT PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS SARAF
INDONESIA (PP PERDOSSI)



Om Swastyastu – Ass, Wr, Wb. –
Salam sejahtera untuk kita semua

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas rahmat dan karunia-Nya kita dapat bersama-sama mengikuti acara Bali *Neurology Update-5* (BANU-5). BANU adalah acara ilmiah Neurologi, yang rutin dilaksanakan di regional kawasan Bali, NTB, dan NTT.

Acara ilmiah ini adalah sarana dalam menunjang perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran umumnya dan Neurologi khususnya. Hal ini penting, agar supaya para mahasiswa kedokteran, dokter umum, dan spesialis Neurologi selalu dapat mengikuti perkembangan ilmiah terbaru, sehingga wawasan ilmiahnya meningkat dan kompetensinya semakin tajam. Semua itu demi meningkatkan pelayanan kita kepada masyarakat.

BANU selalu menyajikan wawasan ilmiah baru, baik dalam prevensi, patofisiologi, diagnosis dan terapi berbagai penyakit Neurologis. Dalam menyajikan diagnosis dan terapi, BANU selalu berorientasi kepada *Evidence-based medicine* (EBM), yang merupakan pendekatan praktik medis untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan terapi.

Kali ini BANU menyajikan Neurotrauma dan *Movement Disorders* (gangguan gerak). Pemilihan ini didasarkan pada kebutuhan riil, bahwa kedua topik ini terangkum sebagai kompetensi, yang wajib dikuasai oleh seorang dokter umum.

Suatu publikasi oleh Bach, *et al* (2011) memprediksi bahwa jumlah penderita Penyakit Parkinson (gangguan gerak) akan meningkat tajam sampai dengan tahun 2050. Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, menunjukkan bahwa prevalensi cedera untuk propinsi Bali berkisar di angka 8,6. Berarti kasus cedera ini cukup sering muncul di Bali. Dengan demikian, pengetahuan tentang tatalaksana cedera, khususnya cedera kepala menjadi sangat penting bagi para dokter umum, apalagi bagi mereka yang bertugas di unit gawat darurat.

PERDOSSI menyambut hangat dan menyampaikan selamat atas penyelenggaraan BANU-5 ini. Semoga BANU-5 ini berjalan sukses sebagaimana BANU-BANU sebelumnya, dan dapat terus berjalan secara berkesinambungan. Terima kasih dan ucapan selamat saya sampaikan kepada panitia BANU-5 atas kerja keras dan kerjasama yang baik, dalam menyelenggarakan kegiatan ini. Akhir kata, selamat mengikuti rangkaian acara simposium dan workshop BANU-5, semoga acara ini bermanfaat untuk kemajuan masyarakat dan bangsa Indonesia.

Om Santhi, Santhi, Santhi, Om.
Wass, Wr, Wb.

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

SAMBUTAN KETUA PERDOSSI CABANG DENPASAR

Om Swastyastu,

Puji syukur dihadapan Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya seawat semua dapat mengikuti acara ilmiah tahunan Bali *Neurology Update* (BANU) yang kelima. Acara ini adalah acara rutin tahunan yang terselenggara atas kerjasama PERDOSSI cabang Denpasar dengan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I (PPDS-I) Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

Acara ilmiah ini menjadi sangat penting mengingat perkembangan ilmu kedokteran, khususnya di bidang Neurologi, sehingga diperlukan pendidikan kedokteran berkelanjutan sebagai usaha untuk meningkatkan keilmuan guna penatalaksanaan pasien yang lebih baik.

Seiring dengan meningkatnya jumlah populasi penduduk di Indonesia, diikuti oleh bertambahnya jumlah kendaraan bermotor, maka angka kejadian kecelakaan lalu lintas juga semakin meningkat. Diperlukan pengetahuan mengenai ilmu trauma khususnya yang berhubungan dengan bidang Neurologi. Selain daripada itu, semakin banyaknya kasus gangguan gerak yang dijumpai pada praktik sehari-hari, menyebabkan pentingnya pengetahuan yang lebih baik di bidang ini. Oleh karena itu, topik yang diangkat dalam acara ilmiah kali ini adalah *Neurotrauma and Movement Disorders: Improving Knowledge for Saving Lives*.

Besar harapan BANU kelima yang kami selenggarakan akan dapat memberikan tambahan wawasan dan pengetahuan kepada seawat sekalian. Atas nama PERDOSSI cabang Denpasar, kami mengucapkan selamat mengikuti acara ini dan juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh panitia yang telah mempersiapkan acara ini sehingga dapat berlangsung dengan baik.

Om, Santhi, Santhi, Santhi, Om.

Hormat kami,

Prof. Dr. dr. Anak Agung Raka Sudewi, Sp.S(K)
Ketua PERDOSSI cabang Denpasar

SAMBUTAN KETUA PANITIA
BALI *NEUROLOGY UPDATE* 2017

Om Swastyastu,

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat yang diberikan sehingga kami dapat menyelenggarakan 5th Bali *Neurology Update* (BANU) pada 22-24 September 2017 di Denpasar, Bali.

BANU adalah kegiatan kerjasama antara PERDOSSI cabang Denpasar dan PPDS-I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar. Kegiatan ini merupakan pertemuan ilmiah tahunan di bidang Neurologi untuk meningkatkan pengetahuan, keahlian dan kompetensi dalam upaya meningkatkan kualitas pelayanan di bidang Neurologi.

Tema yang diangkat pada BANU 2017 kali ini adalah *Neurotrauma and Movement Disorders: Improving Knowledge for Saving Lives*. Tema ini diambil dikarenakan semakin meningkatnya angka kejadian pasien yang mengalami trauma terutama di bidang Neurologi. Selain itu, mengingat ilmu diagnostik maupun terapi pada pasien dengan gangguan gerak semakin maju, maka diperlukan *update* pada ilmu-ilmu mengenai gangguan gerak.

Buku ini merupakan kumpulan abstrak peserta poster dan makalah dalam kegiatan 5th BANU 2017. Buku ini mencoba meringkas mengenai neurotrauma dan penyakit gangguan gerak dalam topik-topik yang sering ditemui serta menarik untuk disimak. Cakupan mengenai penanganan kasus neurotrauma dan gangguan gerak dipaparkan secara ringkas sehingga menarik untuk dibaca. Kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada pada pembicara dan partisipasi seluruh peserta pada kegiatan ini. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat besar bagi pembaca semua.

Om, Santhi, Santhi, Santhi, Om.
Hormat kami,



dr. Komang Arimbawa, Sp.S
Ketua Panitia

DAFTAR ISI

COVER	i
SAMBUTAN KETUA UMUM PP PERDOSSI.....	iii
SAMBUTAN KETUA PERDOSSI CABANG DENPASAR.....	iv
SAMBUTAN KETUA PANITIA 5 TH BANU 2017.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
SIMPOSIUM I	
Mati Otak (<i>Brain Death</i>).....	1
Dr. dr. D.P.G. Purwa Samatra, Sp.S(K)	
Aspek Mediko Legal Kematian Otak	13
dr. I.B. Putu Alit, Sp.F, DFM	
SIMPOSIUM II	
<i>Advanced Parkinson Disease Treatment: The Role of Brain Stimulation</i>	23
dr. Yeremia Tatang, Sp.S	
<i>Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease in Indonesia: Current Status and Future Outlook</i>	26
dr. Made Agus M. Inggas, Sp.BS	
SIMPOSIUM III	
<i>Post-Concussion Syndrome: Kondisi Underdiagnosis pasca Cedera Kepala</i>	27
dr. Putu Gede Sudira, Sp.S	
<i>Restless Leg Syndrome</i>	42
dr. I G.N. Budiarsa, Sp.S	
<i>Cognitive Aspects of Parkinson Disease and other Neurodegenerative Movement Disorders</i>	52
dr. Ketut Widyastuti, Sp.S	
SIMPOSIUM IV	
Infeksi Intrakranial pada Cedera Kranioserebral.....	63
Prof. Dr. dr. A.A. Raka Sudewi, Sp.S(K)	
Carotico-Cavernous Fistula	66
dr. Kumara Tini, Sp.S, FINS	
<i>Anti-Epileptic Drugs (AED) Review in Adult with Post Traumatic Epilepsy</i>	69
Dr. dr. Anna Marita Gelgel, Sp.S(K)	
SIMPOSIUM V	
Tremor Esensial: Diagnosis dan Penatalaksanaannya	70
dr. I Wayan Kondra, Sp.S(K)	
<i>Psychogenic Movement Disorders</i>	78
dr. Ida Ayu Sri Indrayani, Sp.S	
SIMPOSIUM VI	
Membedakan Epilepsi dan Gangguan Gerak yang Mirip.....	100
Dr. dr. Anna Marita Gelgel, Sp.S(K)	
<i>Hemifacial Spasm: Update in Diagnostic and Management</i>	104
dr. Ketut Sumada, Sp.S	
<i>Tardive Dyskinesia and Other Neuroleptic Induced Movement Disorders</i>	112

dr. A.A.B.N. Nuartha, Sp.S(K)	
SIMPOSIUM VII	
<i>Pain Management in Spinal Injury: Focus on Etoricoxib</i>	120
Dr. dr. Thomas Eko Purwata, Sp.(K), FAAN	
Gangguan Kardiovaskular Pasca Trauma Medula Spinalis.....	121
dr. I.B. Kusuma Putra, Sp.S	
<i>Management of Neuropathic Pain after SCI Focus on Pregabalin</i>	133
dr. I Wayan Widyantara, M.Biomed., Sp.S	
SIMPOSIUM VIII	
Gangguan Tidur Bangun pada TBI.....	155
dr. Desak Ketut Indrasari Utami, Sp.S	
<i>Epilepsy and EEG Monitoring in Post Traumatic Brain Injury</i>	162
dr. A.A.A. Meidiary, Sp.S	
<i>Detection and Management of Post Traumatic Cognitive and Neurobehavior Disorders</i>	169
Dr. dr. A.A.A. Putri Laksmidewi, Sp.S(K)	
SIMPOSIUM IX	
<i>Prehospital dan Tatalaksana Awal pada Cedera Otak Traumatik</i>	182
dr. I.A. Sri Wijayanti, M.Biomed., Sp.S	
Megadosis Metilprednisolon dalam Tatalaksana Cedera Medula Spinalis Traumatik Akut	184
dr. Komang Arimbawa, Sp.S	
<i>Role of Neurotropic Drugs in Traumatic Brain Injury</i>	193
Dr. dr. I Made Oka Adhyana, Sp.S(K)	
SIMPOSIUM X	
<i>Assessment in Children with Brain Trauma</i>	201
dr. Sri Yenni Trisnawati, M.Biomed., Sp.S	
<i>Post Infectious Autoimmune Disorders: Sydenham's Chorea</i>	210
dr. Ni Made Susilawathi, Sp.S(K)	
ABSTRAK POSTER	
1. Pneumokranium Pasca Trauma Kepala.....	216
Mohd Noor Aliff bin Mohd Marzuki, Raffiq MA	
2. Hubungan antara Hipertensi dengan Penurunan Fungsi Kognitif di Puskesmas Samalantan, Kalimantan Barat	217
Lasta Arshintia, Ivo Ariandi, Sholehuddin Munajjid	
3. Hubungan <i>Red Blood Cell Distribution Width</i> (RDW) dengan <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) Stroke Iskemik Akut pada Pasien yang Dirawat di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito	218
Ade Mayashita, Ahmad Asmedi, Tommy Rachmat, Siti Farida	
4. Perdarahan Intraserebral pada Onset Akhir <i>Acquired Prothrombin Complex Deficiency</i> (APCD).....	219
Clarissa Tertia, Kennytha Yoesdyanto, Imam Irfani, Herliana Sembiring	
5. Stroke Kardioemboli pada Pasien dengan Atrial Fibrilasi	220
Kennytha Yoesdyanto, Clarissa Tertia, Imam Irfani, Mario G.B. Nara	

6.	Korelasi antara <i>Numeric Rating Scale</i> dengan Peningkatan Monosit pada Pasien <i>Hernia Nucleus Pulposus</i> Lumbal	221
	Sili Putri Adisti, Subagya, Yudiyanta, Rinaras	
7.	Hubungan Perbedaan Luaran Fungsional (<i>Barthel Index</i>) Pasien Stroke Iskemik Akut dengan Hipoalbumin dan Tanpa Hipoalbumin.....	222
	Dewa Ayu Citra Mahardina, Ismail Setyopranoto Kusumo Dananjoyo, Anton Darmawan	
8.	Hubungan Tekanan Darah Pasien saat Masuk Rumah Sakit Terhadap Mortalitas Pasien dengan Stroke Perdarahan.....	223
	Dyanne Paramita Arindra Putri, Paryono, Indarwati Setyaningsih, Rinaras Anggraeni	
9.	Hiponatremia sebagai Prediktor Prognosis Kematian Pasien <i>Traumatic Brain Injury</i> (TBI) di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta	224
	Mariesta Kusumaningtyas, Atitya Fithri Khairani, Indarwati Setyaningsih	
10.	Uji Reliabilitas Kuesioner <i>Game Addiction Scale-7</i> Versi Bahasa Indonesia.....	225
	Alfi Rizky Medikanto, Cempaka Thursia Srie, Sri Sutarni, Anton Darmawan	
11.	Profil Pemeriksaan Cairan Serebrospinal (CSS) dan Sensitivitas Antibiotik pada Infeksi Sistem Saraf Pusat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito	226
	Resa Budi Deskianditya, Sekar Satiti, Atiya Fithri Khaerani	
12.	Angka Kejadian Iskemik Tungkai Akut pada Pasien Stroke Iskemik Akut di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito.....	227
	Mirza Taftazani, Ismail Setyopranoto, Abdul Ghofir, Siti Farida	
13.	Uji Reliabilitas <i>Tremor Rating Scale</i> Versi Indonesia pada Petani Terpapar Pestisida di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang.....	228
	Aprilia Dyah Kusumawati, Subagya, Tommy Rachmat Setiawan	
14.	Efektivitas <i>Neurodynamic Mobilization</i> pada Penderita <i>Radicular Low Back Pain</i>	229
	Made Hendra Satria nugraha, S.Ft., Gede Parta Kinandana, S.Ft.	
15.	Hubungan antara Osmolaritas Plasma terhadap Mortalitas Pasien dengan Perdarahan Intracerebral Spontan yang Dirawat di Unit Stroke Rumah Sakit Umum pusat (RSUP) Dr. Sardjito	230
	Imeniar Anggita Wulandari, Abdul Gofir, Cempaka Thursina	
16.	Gambaran Defisit Neurologis Pasien Sindrom Koroner Akut Setelah Tindakan <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> di RSUP Dr. Sardjito Tahun 2016-2017	231
	Emi Tamaroh, Ahmad Asmedi, Ismail Setyopranoto	
17.	Gambaran <i>Neuroimaging</i> Pasien HIV/AIDS Periode Tahun 2015-2016 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta.....	232
	Putri Andhini, Sekar Satiti, Yudiyanta	
18.	Karakteristik Hernia Nukleus Pulposus di Rumah Sakit Pusat Angkatan Udara (RSPAU) Hardjo Lukito Yogyakarta.....	233

- Afiah Efedra, Kusumo Dananjoyo, Cempaka Thursina, Wahyu Wihartono
19. Stroke Perdarahan pada Kehamilan di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2016-2017 234
Ditha Praritama Sebayang, Simail Setyopranoto, Yudianta, Indarwati Setyaningsih
 20. Korelasi antara Kualitas Tidur dengan Tingkat Depresi, Cemas, dan Stres pada Mahasiswa Kedokteran Pre-Klinik di Universitas Udayana, Bali 235
I Putu Hendri Aryadi, I Gusti Agung Ayu Andra Yusari, Ida Ayu Dewi Dhyani, I Putu Eka Kusmadana, Putu Gede Sudira
 21. Hubungan *Thrive Score* Terhadap *Barthel Index* Pasien Stroke Iskemik Akut di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito..... 236
Jhon Kenedi, Paryono, Ismail Setyopranoto
 22. *Benign Paroxysmal Positional Vertigo* Kanalis Horizontal pada Perempuan dengan G₄P₁A₂ Umur Kehamilan 37-38 Minggu: Sebuah Kasus Mengenai Fenomena Estrogen dan Progesteron..... 237
Ni Wayan Kertiasih, Henry Sugiarto
 23. Perubahan Hasil Pemeriksaan Elektromyografi pada Paralisis Nervus Fasialis Perifer..... 238
Putri Rosyana Dewi, Dian Kusumastuti AP, AANB Widya Putra
 24. Perbedaan Latensi *Visual Evoked Potential* pada Penderita Diabetes Melitus yang Terkontrol dan Tidak Terkontrol di RSUP Sanglah Denpasar 239
Sri Indrayani IA, Purna Putra IGN, Purwa Samatra DPG

WORKSHOP *DRY NEEDLING*

- Sindrom Nyeri Miofasial..... 240
Jimmy Baru, Octavianus Darmawan
- Aplikasi *Dry Needling* pada Manajemen Sindrom Nyeri Myofasial 245
I Putu Eka Widyadharna

WORKSHOP BOTOX

- Overview* Botulinum Toksin (BOTOX)..... 251
D.P.G. Purwa Samatra
- Botulinum Toksin 261
Jofizal Janis, Mursyid Bustami

WORKSHOP NEUROTRAUMA

- Neuroophthalmology Aspect and Assessment in Traumatic Brain Injury*..... 306
Ida Ayu Sri Indrayani
- Conservative Management for Brain Injury*..... 307
I Wayan Tunjung
- Vertigo Pasca Trauma dan Rehabilitasinya..... 330
Ni Putu Witari

Pendahuluan

Semua makhluk hidup termasuk manusia mengalami siklus kehidupan, yaitu berawal dari proses pembuahan, kelahiran, kehidupan di dunia dan diakhiri dengan kematian. Sebelum adanya kemajuan teknologi di bidang kesehatan, orang awam menganggap kematian terjadi ketika detak jantung dan pernapasan berhenti. Meskipun demikian, konsep baru tentang kematian berkembang sesuai dengan kemajuan teknologi di bidang kesehatan dengan adanya bantuan dari ventilator, jantung dan paru yang sudah berhenti dapat difungsikan kembali secara semula, sehingga konsep kematian berubah. Apakah pasien yang menggunakan ventilator tersebut sudah mati atau masih hidup. Hal ini yang mengubah konsep berpikir manusia tentang kematian. Hal tersebut merupakan titik balik ketika definisi kematian otak mulai diterima sebagai konsep kematian dari seseorang individu.

Definisi

Mollaret dan Goulon (1959), memperkenalkan istilah koma yang *irreversible* dengan mendeskripsikan 23 pasien koma yang telah hilang kesadaran, refleks batang otak yang negatif, berhentinya pernapasan dan aktivitas gelombang elektroensefalografi (EEG) yang mendatar.¹ Kematian otak sebagai gejala dari klinis dari otak yang ditandai dengan berhentinya kerja otak yang *irreversible* disebut koma, hilangnya refleks batang otak dan disertai dengan henti napas.²

Berdasarkan Undang-undang no. 36 tahun 2009 tentang kesehatan, pasal 117 kematian didefinisikan “Seseorang dinyatakan mati apabila fungsi sistem jantung, sirkulasi dan sistem pernapasan terbukti telah berhenti secara permanen, atau apabila kematian batang otak telah dapat dibuktikan.”

Kematian batang otak didefinisikan sebagai hilangnya seluruh fungsi otak, termasuk fungsi batang otak, secara *irreversible*. Tiga tanda utama manifestasi kematian batang otak adalah koma dalam, hilangnya seluruh refleks batang otak dan terjadinya apnea. Diagnosis mati batang otak merupakan diagnosis klinis. Tidak diperlukan pemeriksaan lain apabila pemeriksaan klinis termasuk pemeriksaan refleks batang otak dan tes apnea dapat dilaksanakan secara adekuat. Jika temuan klinis dan yang sesuai dengan konfirmasi mati batang otak atau pemeriksaan konfirmatif yang mendukung diagnosis kematian batang otak tidak dapat diperoleh, diagnosis mati batang otak tidak dapat ditegakkan.³

Pada tahun 1968, sebuah komite *Ad hoc* pada Fakultas Kedokteran Harvard meninjau kembali definisi kematian otak dan kemudian diartikan oleh beberapa hal. Yang pertama, adanya otak yang tidak berfungsi lagi secara permanen, yang ditentukan dengan tidak adanya persepsi dan respon terhadap rangsang, tidak adanya pergerakan napas, dan tidak adanya refleks-refleks, yakni respon pupil terhadap cahaya terang, pergerakan okuler pada uji penggelengan kepala (*doll's eye*) dan uji kalori, refleks berkedip, aktivitas postural (misalnya deserebrasi), refleks menelan, menguap, bersuara, refleks kornea, refleks faring, refleks tendon dalam, dan respon terhadap rangsang plantar. Yang kedua adalah data konfirmasi yakni EEG yang isoelektris. Kedua tes tersebut diulang 24 jam setelah tes pertama, tanpa adanya hipotermia (suhu <32,2°C) atau pemberian depresan sistem saraf pusat seperti barbiturat. Penentuan tersebut harus dilakukan oleh seorang dokter.^{4,5}

Etiologi

Penyebab umum kematian otak termasuk cedera otak traumatik, perdarahan subarakhnoid karena pecahnya aneurisma pembuluh darah otak, perdarahan intraserebral, stroke iskemik dengan edema serebri dan herniasi serebri, ensefalopati hipoksik-iskemik, gangguan fungsi hati yang fulminan dengan edema serebri dan peningkatan tekanan intrakranial, infeksi intrakranial.⁶

Kriteria Mati Batang Otak

Sehubungan dengan dibutuhkannya konsep kematian otak, maupun metode terstruktur suatu diagnosis, beragam kriteria telah diterbitkan. Beberapa diantaranya:^{7,8}

a. Kriteria Harvard

Kunci perkembangan diagnosis kematian otak diterbitkan Kriteria Harvard, kunci diagnosis tersebut adalah:⁷

- Tidak bereaksi terhadap stimulus *noxious* yang intensif (*unresponsive coma*)
- Hilangnya kemampuan bernapas spontan
- Hilangnya refleks batang otak dan spinal
- Hilangnya aktivitas postural seperti deserebrasi
- EEG datar

Hipotermia dan pemakaian depresan seperti barbiturat harus disingkirkan. Kemudian, temuan klinis dan EEG harus menetap saat evaluasi sekurang kurangnya 24 jam kemudian.

b. Kriteria Minnesota

Mohandes dan Chou mengusulkan Kriteria Minnesota untuk kematian otak. Yang dihilangkan dari kriteria Harvard adalah tidak dimasukkannya refleks spinalis dan aktivitas EEG karena masih dipandang sebagai sebuah pilihan pemeriksaan untuk konfirmasi, elemen kunci kriteria Minnesota adalah:

- Hilangnya respirasi spontan setelah masa 4 menit pemeriksaan

- Hilangnya refleks otak yang ditandai dengan pupil dilatasi, hilangnya refleks batuk, refleks kornea, refleks siliospinalis, hilangnya *doll's eye movement*, hilangnya respon terhadap stimulus kalori, dan hilangnya refleks tonus leher
 - Status penderita tidak berubah sekurang-kurangnya dalam 12 jam
 - Proses patologis yang berperan dan dianggap tidak dapat diperbaiki
- Pertimbangan utama dalam mendiagnosis kematian otak adalah sebagai berikut:¹⁰

1. Hilangnya fungsi serebral
2. Hilangnya fungsi batang otak termasuk respirasi spontan
3. Bersifat *irreversible*

Hilangnya fungsi serebral ditandai dengan berkurangnya pergerakan spontan dan berkurangnya respon motorik dan vokal terhadap seluruh rangsang visual, pendengaran dan kutaneus. Refleks-refleks spinalis mungkin saja ada.

Elektroensefalografi merupakan indikator berharga dalam kematian serebral dan banyak lembaga kesehatan yang memerlukan pembuktian *Electro Cerebral Silence (ECS)*, yang juga disebut EEG datar atau isoelektrik. Dikatakan EEG datar apabila tidak ada perubahan potensial listrik melebihi 2 μ Volt selama dua kali 30 menit yang direkam setiap 6 jam. Perlu ditekankan bahwa tidak adanya respon serebral dan EEG datar tidak selalu berarti kematian otak. Akan tetapi, keduanya dapat terjadi dan bersifat *reversible* pada keadaan hipotermia dan intoksikasi obat-obatan hipnotik-sedatif.⁹

Fungsi-fungsi batang otak dianggap tidak ada jika tidak terdapat reaksi pupil terhadap cahaya, tidak terdapat refleks kornea, *vestibulo-ocular reflex*, refleks orofaringeal atau trakea. Tidak ada respon deserebrasi terhadap stimulus *noxious* dan tidak ada pernapasan spontan. Untuk kepentingan dalam praktek, apnea absolut dikatakan terjadi jika pasien tersebut tidak melakukan usaha untuk menolak penggunaan alat respirasi setidaknya selama 15 menit. Sebagai tes akhir, pasien dapat dilepaskan dari respirator lebih lama beberapa menit untuk memastikan bahwa pCO₂ arteri meningkat di atas ambang untuk merangsang pernapasan spontan.¹⁰

Jika hasil pemeriksaan memperlihatkan bahwa semua fungsi otak hilang, maka pemeriksaan harus diulang dalam waktu 6 jam untuk memastikan bahwa keadaan pasien bersifat *irreversible*. Jika riwayat dan pengamatan komprehensif yang sesuai terhadap prosedur penggunaan obat-obatan tidak ada, maka observasi selama periode 72 jam mungkin dibutuhkan untuk memperoleh reversibilitas walaupun jarang terjadi dalam praktek, studi perfusi serebral menunjukkan terhentinya sirkulasi intrakranial secara sempurna menyebabkan terjadinya kematian otak.¹¹

Langkah Penetapan Diagnosis Kematian Batang Otak

Pemeriksaan neurologis klinis tetap menjadi standar untuk penentuan kematian otak dan telah diadopsi oleh sebagian besar negara-negara di dunia. Pemeriksaan pasien yang diduga telah mengalami kematian otak harus dilakukan dengan teliti. Deklarasi tentang kematian otak tidak hanya menuntut dilakukannya tes neurologis namun juga identifikasi penyebab koma, keyakinan akan kondisi *irreversible*, penyingkiran tanda neurologis yang salah ataupun faktor-faktor yang dapat menyebabkan kebingungan, interpretasi hasil pencitraan neurologis, dan dilakukannya tes laboratorium tambahan yang dianggap perlu.^{5,12}

Menurut *American Academy of Neurology* (2010), di Amerika Serikat, secara hukum, semua dokter dapat menentukan mati batang otak, namun seorang dokter ahli saraf, ahli bedah saraf dan ahli perawatan intensif tentu lebih berkompeten untuk menegakkan kematian otak.¹³

Pemeriksaan neurologis untuk menentukan apakah seseorang telah mengalami kematian otak atau tidak dapat dilakukan hanya apabila persyaratan dipenuhi. Menurut panduan sertifikasi kematian otak yang diterapkan di Hong Kong, yang mengacu pada beberapa referensi seperti *Medical Royal Colleges in United Kingdom* dan *Australian and New Zealand Intensive Care Society*, sebelum mempertimbangkan diagnosis kematian otak, harus diperiksa kondisi-kondisi serta kriteria eksklusif.^{9,5,12,14,17}

1. Terbuktinya kondisi cedera otak yang berat

Harus ditemukan kondisi cedera otak berat yang konsisten dengan proses terjadinya kematian otak (yang biasanya dikonfirmasi dengan pencitraan otak). Tidak boleh ada keraguan bahwa kondisi yang dialami pasien diakibatkan oleh kerusakan struktural otak yang tidak dapat diperbaiki. Diagnosis dari kelainan yang dapat menimbulkan kematian otak harus ditegakkan dengan jelas. Diagnosis tersebut dapat jelas terlihat beberapa jam setelah kejadian intrakranial primer seperti cedera kepala berat, perdarahan intrakranial spontan, atau setelah pembedahan otak. Namun, saat kondisi pasien disebabkan oleh henti jantung, hipoksia, atau insufisiensi sirkulasi yang berat tanpa periode anoksia serebri yang jelas, atau dicurigai mengalami embolisme udara atau lemak otak maka penegakan diagnosis akan memakan waktu lebih lama.

2. Tidak adanya bukti intoksikasi obat, racun, atau agen penyekat neuromuskular

3. Tidak adanya hipotermia berat, didefinisikan sebagai suhu tubuh $\leq 32^{\circ}\text{C}$

4. Penyingkiran kondisi medis yang dapat mengganggu penilaian klinis, khususnya penyebab ekstrakranial penurunan kesadaran seperti gangguan metabolik dan endokrin, gangguan elektrolit dan ketidakseimbangan asam basa serta hipotensi arteri.

Langkah-langkah penetapan kematian batang otak meliputi hal-hal berikut:^{10,17}

1. Evaluasi kasus koma

Penentuan kematian batang otak memerlukan identifikasi kasus koma *irreversible* beserta penyebab koma yang paling mungkin. Cedera kepala berat, perdarahan intraserebral hipertensif, perdarahan subaraknoid, jejas otak hipoksik-iskemik, dan kegagalan hepatic fulminan merupakan penyebab potensial hilangnya fungsi otak yang bersifat *irreversible*. Dokter perlu menilai tingkat dan reversibilitas koma, serta potensi berbagai kerusakan organ.^{9,14}

Dokter juga harus menyingkirkan berbagai faktor perancu, seperti intoksikasi obat, blokade neuromuskular, hipotermia, atau kelainan metabolik lain yang dapat menyebabkan koma namun masih berpotensi *reversible*.

Faktor Perancu:

Kondisi-kondisi berikut dapat mempengaruhi diagnosis klinis kematian batang otak sedemikian rupa sehingga hasil diagnosis tidak dapat dibuat dengan pasti hanya berdasarkan pada alasan klinis sendiri. Pada keadaan ini, pemeriksaan konfirmatif direkomendasikan:²¹

- a. Trauma spinal servikal berat atau trauma fasial berat
- b. Kelainan pupil sebelumnya
- c. Level toksik beberapa obat sedatif, aminoglikosida, antidepresan trisiklik, antikolinergik, anti epilepsi, agen kemoterapi, atau agen blokade neuromuscular
- d. *Sleep apnea* atau penyakit paru berat yang mengakibatkan retensi kronis CO₂
Manifestasi berikut terkadang tampak dan tidak boleh diinterpretasikan sebagai bukti fungsi batang otak:^{18,19}
 - a. Gerakan spontan ekstremitas selain dari respon fleksi atau ekstensi patologis
 - b. Gerakan seperti bernapas (elevasi dan adduksi bahu, lengkungan punggung, ekspansi interkosta tanpa volume tidal yang bermakna)
 - c. Berkeringat, kemerahan, takikardia
 - d. Tekanan darah normal tanpa dukungan farmakologis atau peningkatan mendadak tekanan darah
 - e. Tidak adanya diabetes insipidus
 - f. Refleks tendon dalam, refleks abdominal superfisial, respon fleksi *triple*
 - g. Refleks Babinski

Kedalaman koma diuji dengan penilaian adanya respon motorik terhadap stimulus nyeri yang standar, seperti penekanan nervus supraorbita, sendi temporomandibuler, atau bantalan kuku pada jari.



Gambar 1. Tes rangsang nyeri

Koma dalam adalah tidak adanya respon motorik serebral terhadap rangsang nyeri pada seluruh ekstremitas (*nail-bed pressure*) dan penekanan di supraorbital.¹⁰ Yang harus diperhatikan dalam pengujian ini adalah kemungkinan adanya respon motorik "*Lazarus sign*" yang dapat terjadi secara spontan selama tes apnea, seringkali pada kondisi hipoksia atau episode hipotensi, dan berasal dari spinal. Agen penyekat neuromuskuler juga dapat menghasilkan kelemahan motorik yang cukup lama.¹¹

2. Memberikan penjelasan kepada keluarga mengenai kondisi terkini pasien
3. Penilaian klinis awal refleks batang otak

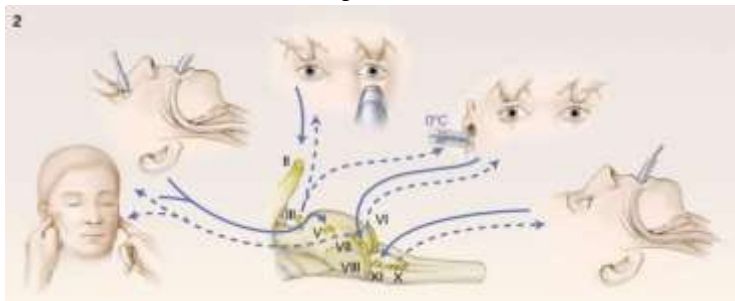
Pemeriksaan refleks batang otak meliputi pengukuran jalur refleks pada mesensefalon, pons, dan medula oblongata. Saat terjadi kematian otak, pasien kehilangan refleks dengan arah rostral ke kaudal, dan medulla oblongata adalah bagian terakhir dari otak yang berhenti berfungsi. Beberapa jam dibutuhkan untuk terjadinya kerusakan batang otak secara menyeluruh, dan selama periode tersebut, mungkin masih terdapat fungsi medula. Pada kasus yang jarang dimana terdapat fungsi medula oblongata yang tetap ada, ditemukan tekanan darah normal, respon batuk setelah *suction* trakhea, dan takikardia setelah pemberian 1 mg atropine.¹¹

Penentuan kematian batang otak memerlukan penilaian fungsi otak oleh minimal dua orang klinisi dengan interval waktu pemeriksaan beberapa jam. Tiga temuan penting pada kematian batang otak adalah koma dalam, hilangnya seluruh refleks batang otak, dan apnea. Pemeriksaan apnea (tes apnea) secara khas dilakukan setelah evaluasi refleks batang otak yang kedua.¹¹

Hilangnya refleks batang otak:^{10,11,17}

- Pupil:
 - a. Tidak terdapat respon terhadap cahaya atau refleks cahaya negatif
 - b. Ukuran midposisi (4 mm) sampai dilatasi (9 mm)
- Gerakan bola mata/ gerakan okuler:
 - a. Refleks okulsefalik negatif

- Pengujian dilakukan hanya apabila secara nyata tidak terdapat retak atau ketidakstabilan vertebra servikal atau basis kranii
- b. Tidak terdapat penyimpangan atau deviasi gerakan bola mata terhadap irigasi 50 ml air dingin pada setiap telinga. Membran timpani harus tetap utuh, pengamatan 1 menit setelah suntikan, dengan interval tiap telinga minimal 5 menit
- Respon motorik dan sensoris fasial:
 - a. Refleks kornea negatif
 - b. *Jaw reflex* negatif (*optional*)
 - c. Tidak terdapat respon menyeringai terhadap rangsang tekanan dalam pada kuku, supraorbita, atau *temporomandibular joint*
 - Refleks trakea dan faring:
 - a. Tidak terdapat respon terhadap rangsangan di faring bagian posterior
 - b. Tidak terdapat respon terhadap pengisapan trakeobronkial (*tracheobronchial suctioning*)



Gambar 2. Pemeriksaan refleks batang otak

Penilaian klinis terhadap refleks batang otak dikerjakan secara menyeluruh. Nervus kranialis yang diperiksa ditunjukkan dengan angka romawi. Garis panah utuh menunjukkan jaras aferen. Garis panah terputus menunjukkan jaras eferen. Hilangnya respon menyeringai atau mata tidak membuka terhadap rangsang tekanan dalam pada kedua kondilus setinggi temporomandibular *joint* (aferen nervus V dan eferen nervus VII), hilangnya refleks kornea terhadap rangsang sentuhan tepi kornea mata (aferen nervus V dan eferen nervus VII), hilangnya refleks cahaya (aferen nervus II dan eferen nervus III), hilangnya respon okulovestibular ke arah sisi stimulus dingin oleh air es (aferen nervus VIII dan eferen nervus III dan IV), hilangnya refleks batuk terhadap rangsangan pengisapan yang dalam pada trakea (aferen nervus IX dan eferen nervus X).

4. Periode interval observasi:
 - a. Sampai dengan usia 2 bulan, periode interval observasi 48 jam
 - b. Usia >2 bulan sampai ≤1 tahun, periode interval observasi 24 jam

- c. Usia > 1 tahun sampai ≤18 tahun, periode interval observasi 12 jam
 - d. Usia 18 tahun ke atas, periode interval observasi berkisar 6 jam
5. Penilaian klinis ulang refleks batang otak
6. Tes apnea

Secara umum, tes apnea dilakuan setelah pemeriksaan refleks batang otak yang kedua dilakukan. Tes apnea dapat dilakukan apabila kondisi prasyarat terpenuhi, yaitu:^{9,10}

- a. Suhu tubuh $\geq 36,5^{\circ}\text{C}$ atau $97,7^{\circ}\text{F}$
- b. Euvolemia (keseimbangan cairan positif dalam 6 jam sebelumnya)
- c. PaCO_2 normal (PaCO_2 arterial ≥ 40 mmHg)
- d. PaO_2 normal (pre-oksigenasi arterial PaO_2 arterial ≥ 200 mmHg)

Setelah syarat-syarat tersebut terpenuhi, dokter melakukan tes apnea dengan langkah-langkah sebagai berikut:¹⁰

- a. Pasang *pulse-oxymeter* dan putuskan hubungan dengan ventilator
- b. Berikan O_2 100% 6 L/menit ke dalam trakea (tempatkan kanul setinggi karina)
- c. Amati dengan seksama adanya gerakan pernapasan (gerakan dinding dada atau abdomen yang menghasilkan volume tidal adekuat)
- d. Ukur PaO_2 dan PaCO_2 dan pH setelah kira-kira 8 menit, kemudian ventilator disambungkan kembali
- e. Apabila tidak terdapat gerakan pernapasan dan $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg (atau peningkatan $\text{PaCO}_2 \geq$ nilai dasar normal), hasil tes apnea dinyatakan positif (mendukung kemungkinan klinis kematian batang otak)
- f. Apabila terdapat gerakan pernapasan, tes apnea dinyatakan negatif (tidak mendukung kemungkinan klinis kematian batang otak)
- g. Hubungkan ventilator selama tes apnea apabila tekanan darah sistolik turun sampai <90 mmHg (atau lebih rendah dari batas nilai normal sesuai usia pada pasien <18 tahun), atau *pulse oximeter* mengindikasikan adanya desaturasi oksigen yang bermakna atau terjadi aritmia kardial
 - Segera ambil sampel darah arterial dan periksa analisis gas darah
 - Apabila $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg atau peningkatan $\text{PaCO}_2 \geq 20$ mmHg di atas nilai dasar normal, tes apnea dinyatakan positif
 - Apabila $\text{PaCO}_2 < 60$ mmHg atau peningkatan $\text{PaCO}_2 > 20$ mmHg di atas nilai dasar normal, hasil pemeriksaan belum dipastikan dan perlu dilakukan tes konfirmasi

Diskoneksi ventilator dan penggunaan oksigenaasi apneik difusi (*apneic diffusion oxygenation*) memerlukan syarat tertentu. Suhu tubuh harus $\geq 36,5^{\circ}\text{C}$, tekanan darah sistolik harus ≥ 90 mmHg dan keseimbangan cairan harus positif selama 6 jam. Setelah preoksigenasi (fraksi oksigen

inspirasi harus 1.0 selama 10 menit), tingkat ventilasi harus dikurangi. Ventilator harus diputus apabila PaO₂ arterial mencapai ≥ 200 mmHg atau apabila PaCO₂ arterial mencapai ≥ 40 mmHg. Pipa oksigen harus berada pada karina (menghantarkan oksigen 6 L/menit). Dokter harus mengamati dinding dada dan abdomen untuk mengamati adanya gerakan pernapasan selama 8-10 menit dan harus mengawasi pasien terhadap adanya perubahan fungsi vital. Apabila PaO₂ arterial ≥ 60 mmHg atau terdapat peningkatan >20 mmHg dari nilai dasar yang normal, maka tes apnea dinyatakan positif.

7. Pemeriksaan konfirmatif apabila terdapat indikasi

Diagnosis kematian batang otak merupakan diagnosis klinis. Tidak diperlukan pemeriksaan lain apabila pemeriksaan klinis termasuk pemeriksaan refleks batang otak dan tes apnea dapat dilaksanakan secara adekuat. Beberapa pasien dengan kondisi tertentu seperti cedera servikal atau kranium, instabilitas kardiovaskular, atau faktor lain yang menyulitkan dilakukannya pemeriksaan klinis untuk menegakkan diagnosis kematian batang otak, perlu dilakukan tes konfirmatif.¹⁰

Pemilihan tes konfirmatif yang akan dilakukan sangat tergantung pada pertimbangan praktis, mencakup ketersediaan, manfaat, dan kerugian yang mungkin terjadi. Beberapa tes konfirmatif yang biasa dilakukan antara lain:¹¹

- a. *Angiography (conventional, computerized tomographic, magnetic resonance, dan radionuclide)* kematian batang otak ditegakkan apabila tidak terdapat pengisian intraserebral (*intracerebral filling*) setinggi bifurkasio karotis atau sirkulus Willisii



FIG. 1 Six-millimeter maximum intensity projection in sagittal plane of CTA. Images obtained 60 sec after contrast material injection. No enhancement of intracranial arteries is visible. Enhancement of a side branch of the external carotid artery (arrow) proves the correct injection and arrival of contrast material in the large neck arteries. Based on the criteria, brain death was confirmed.

Gambar 3. CT angiografi pada *brain death*

- b. Elektroensefalografi (EEG)

Kematian batang otak ditegakkan apabila tidak terdapat aktivitas elektrik setidaknya selama 30 menit

c. *Nuclear brain scanning*

Kematian batang otak ditegakkan apabila tidak terdapat ambilan (*uptake*) isotop pada parenkim otak dan atau vaskulatur, bergantung teknik isotop (*hollow skull phenomenon*)

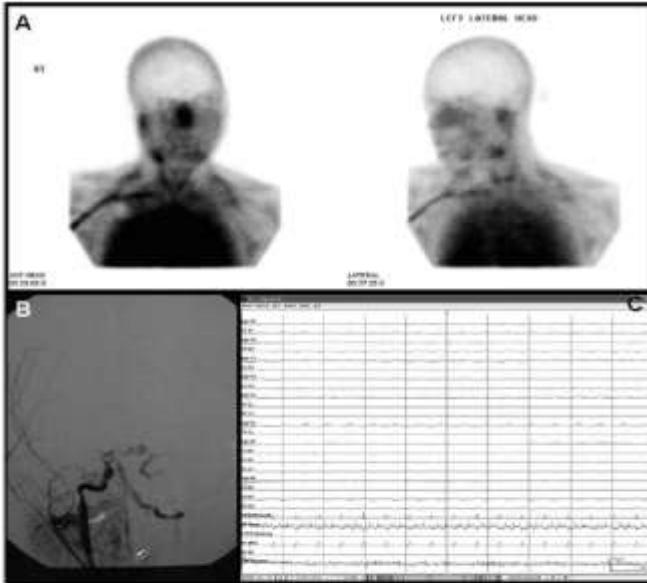


Figure 18.1. Confirmatory tests consistent with the diagnosis of brain death. (A) Radionuclide scan shows no perfusion of the brain, despite circulation in the neck and thorax. (B) Cerebral angiogram showing an AP view of a right carotid artery injection of contrast dye. The extracranial vessels are visualized with the injection, but there is no intracerebral perfusion beyond the circle of Willis. Contrast travels up the right carotid artery to the circle of Willis, then crosses to the left carotid and basilar arteries. (Courtesy of Philippe Gaiffard.) (C) EEG tracing shows electrocerebral silence. (Courtesy of Adam Hartman.) (See also figure in color plate section.)

Gambar 4. Pemeriksaan penunjang *brain death*

d. *Somatosensory evoked potentials (SSEP)*

Kematian batang otak ditegakkan apabila tidak terdapat respon N20-P22 bilateral pada stimulasi nervus medianus

e. *Transcranial doppler ultrasonography*

Kematian batang otak ditegakkan oleh adanya puncak sistolik kecil (*small systolic peaks*) pada awal sistolik tanpa aliran diastolik (*diastolic flow*) atau *reverberating flow*, mengindikasikan adanya resistensi yang sangat tinggi (*very high vascular resistance*) terkait adanya peningkatan tekanan intrakranial yang besar.

8. Persiapan akomodasi yang sesuai
9. Sertifikasi kematian batang otak
10. Penghentian penyokong kardiorespirasi

Simpulan

Pengembangan teknologi yang ditemukan untuk dapat mempertahankan detak jantung dan pernapasan walaupun pasien telah mati telah memunculkan persepsi baru tentang definisi kematian. Kriteria untuk kematian otak sendiri berevolusi seiring waktu. Kematian otak didefinisikan sebagai hilangnya semua fungsi otak secara *irreversible*, termasuk batang otak. Tiga temuan penting dalam kematian otak adalah koma, hilangnya refleks batang otak, dan apnea. Pada pasien, harus diperiksa kondisi-kondisi serta kriteria eksklusi. Jika kematian otak telah didiagnosis berdasarkan kriteria klinis dasar di atas, dokter dan keluarga harus sadar bahwa kematian otak sama dengan kematian pasien.

Daftar Pustaka

1. Laureys S. Science and society: death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(11):899-909.
2. Machado C. Diagnosis of brain death. *Neurology international. Neurol Int.* 2010;2(1):e2.
3. Mardjono M dan Sidharta P. *Neurologi klinis dasar.* Jakarta: Dian Rakyat. 2004; hal.280.
4. Guidelines on Certification of Brain Death, The Hong Kong Society of Critical Care Medicine. *Journal of the Royal College of Physicians of London.* 1995;29:381-382.
5. Eelco F. M. Wijdicks. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001;344(16):1-10.
6. Posner, Jerome B, Saper, Clifford, Schiff, Nicholas, Plum, Fred. *Plum's and Posner Diagnosis of Stupor and Coma (Fourth edition).* New York: Oxford University Press, 2007.
7. Wijdicks. Current Concepts, The Diagnosis of Brain Death. *N Engl J Med.* 2001;344(16).
8. Schapiro R. *The definition of death: contemporary controversies.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.
9. Sunatrio S. *Penentuan Mati. Bagian Anestesiologi: FKUI/RSCM,* 2006.
10. Leonard Baron MD, et al. Neuroanesthesia and Intensive Care. Brief Review: History, Concept and Controversies in The Neurological Determination of Death. *Can J Anesth.* 2006;53(6):602-608.
11. Bryan-Young G, MD FRCPC, et al. Brief Review: The Role of Ancillary Tests in The Neurological Determination of Death. *Can J Anesth.* 2006;53(6):620-627.
12. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117(4):910-918.

13. American Academy of Neurology. Update: Determining brain death in adults. *Neurology*. 2010;74:1911–1918.
14. Doig CJ dan Burgess E. Brain death: resolving inconsistencies in ethical declaration of death. *Can J Anesth*. 2003;50(7):725-731.
15. Dwyer, R., Motherway, C., Phlean, D. Diagnosis of Brain death in adults: guideline. *Intensive Care of Ireland*. 2016.
16. Torbey, Michel T. *Neurocritical care*. New York: Cambridge University Press, 2009
17. Aad-van-der-Lugt. Imaging test in determination of brain death. *Neuroradiology*. 2010;52(11):945-947.

Abstrak

Kematian otak adalah suatu keadaan dimana terjadi kehilangan fungsi otak secara menyeluruh dan bersifat permanen, termasuk fungsi batang otak. Di beberapa negara, kematian otak dijadikan kriteria kematian somatis (kematian klinis) meskipun sistem kardiovaskuler dan pernapasan masih berfungsi karena alat bantu medis. Meskipun Indonesia telah menentukan kriteria kematian secara legal adalah kematian batang otak (*brain stem death is death*), tetapi kematian otak masih menjadi masalah etik dan mediko-legal. Pasien yang mengalami kematian otak akan mengubah hubungan dokter dengan pasien karena menjadi perawatan yang tidak biasa (*extra-ordinary care*). Hubungan dokter dan pasien yang bersifat *impersonal horizontal contractual* menjadi semi-paternalistik. Kaidah dasar moral *beneficence* dan *non-maleficence* mengalami dilema, bila dihadapkan pada penentuan keputusan dalam penanganan pasien dengan kematian otak terutama bila berhubungan dengan transplantasi organ cadáver. Demikian juga dari sudut *clinical ethics*, penentuan diagnosis kematian otak menjadi isu etik yang dominan dalam *quadrant medical indications*. Masalah etik dan mediko-legal lain sehubungan penanganan pasien dengan Kematian otak meliputi kesia-siaan medis (*medical futility*), *personhood*, euthanasia, dan donor cadáver transplantasi organ.

Kematian Otak-*Medical Futility*-Transplantasi Organ

Kematian Otak dan masalah medis

Kematian otak merupakan keadaan ketika otak secara menyeluruh, termasuk batang otak (*brain stem*) mengalami kehilangan fungsi secara permanen. Disfungsi otak secara menyeluruh dapat dikarenakan kerusakan struktur otak besar atau karena menurunnya aliran darah ke otak sehingga mengalami kekurangan oksigenasi. Pada keadaan ini semua refleks otak negatif dan tidak ada nafas spontan karena pusat nafas dan pusat-pusat neurogenik lainnya mengalami kerusakan pada batang otak.

Penentuan kematian pada masing-masing negara berbeda-beda tergantung dari pandangan hukum di negara tersebut. Beberapa negara menggunakan kematian otak adalah kriteria kematian (*Brain death is death*). Negara yang pertama mengadopsi secara legal kematian otak sebagai definisi kematian adalah Finlandia pada tahun 1971. Selanjutnya di beberapa negara

bagian di Amerika Serikat seperti Kansas mempergunakan *legal reasoning* yang sama.

Di Indonesia, kriteria kematian secara legal adalah kematian batang otak (*Brain Stem Death is Death*). Undang-Undang no. 36 tahun 2009 tentang Kesehatan pada pasal 117 menjelaskan secara rinci definisi kematian sebagai berikut: "Seseorang dinyatakan mati apabila fungsi sistem jantung sirkulasi dan sistem pernafasan terbukti telah terhenti secara permanen, atau apabila kematian batang otak telah dapat dibuktikan."

Alasan-alasan medis (*medical reasoning*) yang mendukung aspek hukum kematian adalah kematian batang otak antara lain:

1. Secara fisiologis, batang otak merupakan bagian otak yang paling resisten terhadap kekurangan oksigen (hipoksia) sehingga bila terjadi kehilangan fungsi batang otak, maka bagian otak yang lain yang lebih sensitif terhadap hipoksia sudah mengalami kerusakan terlebih dahulu.
2. Secara anatomi, batang otak sebagai lokasi pusat-pusat vital tubuh. Kehilangan fungsi batang otak mengindikasikan pusat-pusat vital tubuh termasuk pusat nafas tidak berfungsi yang ditunjukkan kehilangan semua refleks dan kehilangan nafas spontan.

Dalam perkembangannya, kajian etika dan mediko legal sangat diperlukan terhadap kematian otak sebagai indikasi kematian karena berkembangnya transplantasi organ yang memerlukan organ donor dengan kualitas yang baik. Organ yang ditransplantasikan setelah kematian klinis (kematian somatik) akan mengalami kerusakan secara progresif menuju kematian seluler (kematian molekuler), sehingga semakin awal penentuan kematian somatik akan semakin mengurangi kerusakan progresif organ yang akan didonorkan. Dengan adanya kriteria kematian otak, seseorang dapat dinyatakan sudah meninggal secara legal meskipun jantung masih terasa berdenyut oleh bantuan alat bantu kehidupan.

Masalah medis yang timbul dari penentuan kematian otak meliputi, pertama apakah kerusakan otak tersebut memungkinkan pasien untuk bertahan hidup secara layak dengan bantuan alat pernafasan dan peralatan pendukung lainnya, dan yang kedua sulitnya menentukan secara pasti bahwa lesi serebral pada pasien dapat disimpulkan telah bersifat permanen (*irreversible*).

Aspek Etik Kematian Otak dilihat dari Hubungan Dokter dan Pasien

Etika merupakan pemikiran kritis secara filosofis tentang nilai moral yang dipelajari dalam hidup masyarakat. Etika lahir dan berkembang karena hubungan antar individu sebagai makhluk sosial. Demikian juga etika kedokteran lahir sebagai pedoman tatanan dalam hubungan antara dokter dengan pasien. Etika kedokteran didefinisikan sebagai pedoman dan rambu-rambu sistematis

bagi perilaku etis seorang dokter secara khusus dalam hubungan profesional dan hubungan kemanusiaan dengan pasien (hubungan dokter dengan pasien) agar dokter tidak melakukan hal-hal yang bertentangan dengan moral, terkait dengan kehidupan, kesehatan dan kematian pasien. Dari definisi ini jelas bahwa etika kedokteran mengatur hubungan dokter dengan pasien dalam hubungan profesional dan hubungan kemanusiaan.

Hubungan dokter dengan pasien berubah sesuai dengan perkembangan ilmu kedokteran dan kompleksitas masalah kesehatan. Pada awalnya hubungan dokter dengan pasien bersifat *interpersonal paternalistik* dimana dokter memegang peran paling utama, setiap keputusan medis ditentukan oleh dokter (*father knows best*). Hubungan paternalistik ini menunjukkan hubungan dokter dengan pasien sebagai hubungan pertolongan (*Hulpverleners*).

Hubungan dokter dan pasien mulai berubah seiring dengan berkembangnya hak otonomi (*the rights to self determination*) sejak tahun 1947 dan mulailah babak baru Etika Kedokteran Kontemporer menggantikan Norma Etika Tradisional sebelumnya. Etika Kedokteran Kontemporer ditandai dengan hubungan dokter dan pasien yang bersifat *impersonal horizontal contractual* yang melibatkan pasien dalam bentuk *informed consent*. Otonomi pasien menjadi salah satu hak azasi yang dinyatakan dalam Deklarasi Hak Azasi Dunia (*Universal Declaration on Human Rights*). Setiap tindakan medis harus diinformasikan secara adekuat dan lengkap oleh dokter sampai dimengerti oleh pasien dan pasien mengambil keputusan medis yang diinformasikan. Hubungan *impersonal horizontal contractual* merupakan pembatas etik bagi dominasi profesi dokter dan menumbuhkan rasa humanis profesi dengan menghormati hak pasien.

Pada pasien dengan kematian otak timbul dilema etik yang berhubungan dengan hubungan dokter dengan pasien dan otonomi pasien. Kondisi dari pasien mengharuskan dokter mengambil keputusan lebih dominan dan mempunyai hak istimewa dalam mengambil keputusan medis. Hubungan dokter dengan pasien dalam kondisi seperti ini kembali seperti hubungan paternalistik. Dokter sebagai penentu utama tindakan medis yang akan dilakukan terhadap pasien. Dalam situasi seperti ini etika kedokteran sangat diperlukan dalam memberi pedoman dan tuntunan bagi profesi dokter dalam kekuasaan medis berlebih. Pasien dengan kematian otak memiliki analogi yang sama dengan pasien yang menggunakan hak Waiver, yaitu hak dari pasien untuk melepas hak informasi terhadap dirinya sepanjang diberikan penanganan medis yang sesuai.

Pasien dengan kematian otak masih memiliki keluarga yang dapat mewakili pasien (*proxy*). Keluarga memiliki hak yang sama dalam menerima

informasi atau memutuskan tindakan medis terhadap pasien (*Proxy Consent*). Keluarga harus selalu dilibatkan menggantikan pasien, sehingga hubungan dokter dengan pasien menjadi semi-paternalistik.

Kajian Etik Kematian Otak dari sudut Kaidah Dasar Moral

Etika sebagai pemikiran filosofis secara garis besarnya melakukan pendekatan etik dari dua komponen yaitu pendekatan teori etika dan kaidah dasar moral (kaidah dasar bioetika). Dalam pendekatan teori etika, etika dianalisa dari teori agent (*virtue*), deontologis dan teleologis. Teori agent menitikberatkan nilai keutamaan yang menjadi penjabaran nilai moral. Deontologis mengkaji etik dari sudut tindakan, sedangkan teleologis lebih memandang hasil atau akibat dari tindakan sebagai ukuran etik. Pendekatan kaidah dasar moral, menganalisa etika dari kaidah *beneficence* (berbuat baik), *Non-Maleficence* (tidak merugikan) , *autonomi* dan *justice*.

Analisa filosofis pada pasien dengan kematian otak dari sudut pandang teori etika adalah dokter untuk selalu menjunjung tinggi nilai keutamaan (*virtue*) seperti sifat *emphaty*, welas asih (*compassion*) dan jujur (*probity*) kepada keluarga pasien. Dilema etik dalam konteks pasien dengan kematian otak adalah dilema antara *deontologis* dan *teleologis*, apa yang harus dilakukan dokter dalam mempertimbangkan akibat atau hasil (*teleologis*) dari tindakan medis yang dilakukan (*deontologis*). Apakah tindakan dokter menghentikan pemberian alat bantu pernafasan dan alat pendukung lainnya adalah etis untuk menjaga kualitas organ yang akan didonorkan (*teleologis*)?

Kaidah dasar moral yang dominan dianalisa pada penanganan pasien dengan kematian otak adalah kaidah *non-maleficence*. Setiap keputusan dan tindakan medis yang dibuat oleh dokter tidak boleh memperburuk keadaan pasien (*primum non nocere*). Dokter tidak akan memperburuk keadaan pasien dengan tindakan-tindakan medis yang tidak diperlukan dan tidak bermanfaat bagi pasien.

Dipandang dari kaidah dasar moral *beneficence*, dokter mengalami dilema etik dari sudut pandang prinsip *beneficence* positif (*positive beneficence principles*) maupun *balancing of utility*. Berdasarkan prinsip *beneficence* positif, seorang dokter harus berbuat baik dengan mencegah hal buruk pada pasien (*prevent evil or harm*), menghilangkan hal buruk pada pasien (*remove evil or harm*) dan meningkatkan sesuatu yang menguntungkan pasien (*do or promote good*). Sehubungan dengan pasien dengan kematian otak, prinsip *beneficence* positif sangat terbatas bisa diterapkan hanya dokter dapat melakukan tindakan yang tidak memperburuk keadaan pasien. Dilema etik lebih terlihat kalau dipandang dari sudut *balancing of utility*, dimana dokter menghadapi dua pilihan antara penghentian alat bantu medis dengan kualitas organ yang akan

didonorkan oleh pasien. Dari konsep *balancing of utility*, dokter secara etis akan mengambil tindakan yang lebih menguntungkan dengan mempertimbangkan kerugian secara proporsional.

Kaidah dasar turunan pada kasus kematian otak salah satunya adalah *veracity (truth telling)* yaitu perilaku dokter yang selalu jujur dalam menyampaikan semua informasi medis kepada pasien. Pada kematian otak, *veracity* dilakukan terutama kepada keluarga pasien yang harus selalu dilibatkan dalam setiap mengambil keputusan medis.

Kajian Etik Kematian Otak dari Sudut *Clinical Ethics*

Clinical ethics adalah pendekatan terstruktur isu etik, sehingga seorang dokter dapat membuat keputusan klinis dan sekaligus mengambil keputusan etik. Isu etika dianalisa dari empat komponen pendekatan yaitu: *medical indication* yang merupakan penerapan kaidah dasar moral *beneficence* dan *non-maleficence*, *patient preferences* menerapkan otonomi pasien, *quality of life* menerapkan kaidah dasar moral *beneficence* dan *non-maleficence* dan *contextual features* yang menerapkan *justice* dan kondisi lain yang berhubungan dengan pasien.

Pada Kematian otak, komponen *clinical ethics* yang paling dominan untuk dipertimbangkan yaitu penegakan diagnosis harus sesuai dengan indikasi medis (*medical indication*). Penegakan diagnosis kematian otak harus secara akurat karena akan diikuti oleh tindakan dan keputusan medis sesuai dengan indikasi medis yang dibuat. Penegakan diagnosis kematian otak menjadi hal yang paling penting dan paling mendasar dari segi etika medis, sehingga penegakan diagnosis harus berdasarkan fakta medis dan mengikuti standar-standar kriteria kematian otak yang sudah berlaku umum di dunia. Kriteria kematian otak dari Harvard sebagai metode terstruktur untuk mendiagnosis Kematian otak sudah disusun dan selanjutnya Mohandes dan Chou mengusulkan kriteria Minnesota dapat diaplikasikan dalam penegakan diagnosis kematian otak.

Dilihat dari *patient preferences*, pasien dengan kematian otak tidak memiliki otonomi lagi, sehingga semua keputusan medis menjadi hak istimewa dari dokter. Dokter harus mempertimbangkan hak otonomi tersebut diambil alih oleh keluarga pasien, sehingga segala sesuatu keadaan pasien dan tindakan medis yang akan dilakukan harus sejjin dari keluarga pasien. Komunikasi medis dengan keluarga pasien merupakan keharusan tindakan etik profesi dokter dalam menangani pasien.

Kualitas hidup pasien (*quality of live*) dari pasien dengan kematian otak harus dipertimbangkan secara etika. Pengalaman klinis pada pasien dengan kematian otak sudah menunjukkan disfungsi otak secara keseluruhan dan bersifat permanen, sehingga tindakan medis apapun akan sia-sia pada pasien (*medical*

futility) dan resusitasi jantung dan paru tidak akan bermanfaat (*do not resuscitated*). Secara *clinical ethics* yang bisa dilakukan oleh dokter adalah memegang teguh kaidah dasar moral *non-maleficence* dengan tidak melakukan tindakan medis yang tidak menambah penderitaan bagi pasien.

Komponen *contextual features* yang menjadi pertimbangan etik adalah semua kondisi yang berhubungan dengan pasien termasuk budaya, keragaman dan keadilan (*justice*). Komunikasi dengan keluarga memiliki andil yang besar dan utama dalam mempertimbangkan kondisi ini.

Kematian Otak dan Kesia-siaan Medis (*Medical Futility*)

Medical futility terdiri dari dua komponen, yaitu kualitatif dan kuantitatif. Secara kuantitatif hal ini dijelaskan pada tulisan Hippocrates, "*Whenever the illness is too strong for the available remedies, the physician surely must not expect that it can be overcome by medicine...to attempt futile treatment is to display an ignorance that is allied to madness. (Hippocratic Corpus in Reiser, Dyck, and Curran 1977).*" Dari tulisan tersebut dapat ditarik simpulan bahwa jika suatu penyakit tidak dapat disembuhkan dengan pengobatan yang ada, seorang klinisi hendaknya tidak perlu melakukan pengobatan lainnya yang bersifat sia-sia. Secara kualitatif dijelaskan pula pada tulisan *Republic* oleh Plato pada tahun 1981, yaitu "*For those whose lives are always in a state of inner sickness Asclepius did not attempt to prescribe a regime to make their life a prolonged misery. A life with preoccupation with illness and neglect of work is not worth living.*" Pada tulisan tersebut digambarkan bahwa melakukan tindakan atau pengobatan yang kurang bermanfaat pada seseorang yang sedang dalam kondisi kesakitan yang tidak bisa ditangani lagi hanya akan menambah penderitaan pasien. Akan tetapi hingga saat ini masih menjadi perdebatan di antara klinisi dalam membedakan mana tindakan yang bernilai sia-sia, dan kapan waktu yang tepat untuk melanjutkan atau menghentikan terapi pada pasien yang tidak memperoleh manfaat dari terapi tersebut.

Tindakan medis yang diketahui sebagai tindakan sia-sia (*futile*) saat ini dipertimbangkan untuk tidak lagi dilanjutkan dan secara moral dapat dibenarkan apabila tindakan tersebut dihentikan. Pertimbangan ini sebenarnya bukan pertimbangan baru, melainkan pertimbangan yang telah ada pada jaman Hippocrates, yang dikenal sebagai anjuran "*to refuse to treat those who are overmastered by their disease, realizing that in such cases medicine is powerless.*" Namun demikian keputusan bahwa sesuatu tindakan medis adalah tindakan sia-sia haruslah diambil dengan melalui pertimbangan yang dapat dipertanggungjawabkan.

Dalam menentukan jenis pemberian terapi apa yang tepat untuk pasien memerlukan pertimbangan dari segi *risk* dan *benefit*. Istilah *medical futility*

digunakan apabila pasien tidak dapat menerima manfaat dari terapi yang diberikan. Dalam dunia kedokteran, kepastian kesembuhan adalah hal yang tidak bisa dijanjikan karena respon yang berbeda dari setiap pasien terhadap suatu pengobatan. Selama ini terapi yang diberikan adalah berdasarkan *evidence-based medicine*, namun hal ini juga tidak dapat menjanjikan kesembuhan.

Jika ditinjau dari aspek otonomi pasien, maka pasien berhak untuk mendapat pengobatan berdasarkan keinginannya. Pada pasien dengan kematian otak dan penggunaan ventilator, dimana keluarga meminta dokter untuk melakukan tindakan apapun untuk mempertahankan kondisi pasien, sedangkan pasien tidak dapat dimintai pendapatnya. Secara medis, penggunaan ventilator pada pasien *vegetative state* tidak memberikan manfaat namun secara etik berdasarkan prinsip otonomi, dokter perlu mempertimbangkan keinginan dari keluarga. Jika penggunaan ventilator dilanjutkan, tindakan tersebut digolongkan sebagai *medical futility*.

Kematian Otak dan *Medical Personhood*

Beragamnya serta kompleksitasnya pendapat mengenai pengertian dari *personhood* menyebabkan banyak kontroversi dalam dunia filosofi barat, khususnya dari segi bioetik. Dalam pemahaman tradisional semua manusia adalah orang tanpa melihat tingkat dari maturitas dan kelainan yang ada. Menurut Jhon Locke orang (*person*) adalah makhluk yang dapat berpikir secara cerdas, mampu melakukan refleksi terhadap diri dan lingkungan. Hal yang senada juga diungkapkan oleh Singer, ia berpendapat orang (*person*) adalah sesuatu yang memiliki kewaspadaan diri, kontrol diri, memiliki pemikiran tentang masa depan dan masa lalu, dan memiliki kapasitas untuk berinteraksi dengan yang lain. Selain itu, Singer juga menambahkan kesadaran diri dan rasionalitas adalah karakteristik yang sangat penting untuk mengatakan seseorang sebagai orang (*person*).

Pada kasus dimana seseorang mengalami kematian otak atau mengalami *vegetatif state*, seseorang mengalami kehilangan kemampuannya dalam berinteraksi dengan lingkungan, kehilangan kesadaran dirinya dan juga kehilangan rasionalitas terhadap dirinya. Hal ini menimbulkan keraguan bagi seorang dokter untuk tetap melanjutkan perawatan atau menghentikan perawatan. Pada kasus kematian otak atau pada kasus *vegetatif state*, probabilitas seseorang untuk dapat kembali pulih sangatlah kecil. Atas dasar tersebutlah dalam dunia medis anjuran penanganan pasien dengan kasus mati otak dan *vegetatif state* adalah *support* hidup yang bersifat pasif. Namun, yang menjadi pertanyaan adalah sampai kapan orang dengan kasus tersebut harus ditangani.

Apabila dilihat dari segi medis kematian batang otak sudah dapat dikatakan bahwa seseorang tersebut telah meninggal. Hal ini juga sesuai dengan teori *personhood* yang diungkapkan oleh Jhon Locke, seseorang yang telah

kehilangan karakteristiknya sebagai manusia sudah tidak dapat dikatakan sebagai *person* melainkan orang tersebut tergolong sebagai *human being* atau seseorang yang hanya memenuhi badaniahnya saja. Atas dasar ini sangatlah mungkin dan legal bagi seorang dokter untuk menghentikan pengobatan pada kasus pasien seperti diatas. Menghentikan pengobatan yang dimaksud disini adalah termasuk mencabut alat bantu hidup pada pasien tersebut.

Namun dari sisi kontra mengatakan bahwa pencabutan alat bantu pasien merupakan pelanggaran bioetik sebagai seorang dokter. Dokter dianggap tidak memperlakukan pasiennya sebagai manusia secara utuh. Dokter dianggap tidak mengamalkan prinsip bioetik yang ada terutama *beneficence* dan *non-maleficence*.

Apabila dilihat dari aspek lain, melanjutkan penggunaan alat bantu hidup pada seseorang yang memiliki probabilitas hidup yang sangat kecil akan memberikan kesan bahwa dokter tidak mampu untuk menentukan prioritas dari pasien yang lebih membutuhkan pengobatan. Hal ini jelas akan lebih bermanfaat apabila alat bantu hidup diberikan kepada pasien yang memiliki peluang hidup yang lebih tinggi mengingat keterbatasan alat bantu hidup yang ada pada instalasi kesehatan.

Aspek Mediko-legal Euthanasia dan Transfer Organ

Pada pasien dengan kematian otak, terdapat dua isu mediko-legal yang penting yaitu euthanasia dan transplantasi organ. Pertanyaan medis yang masih kontroversial tentang penghentian alat bantuan hidup pada pasien yang mengalami kematian otak adalah euthanasia atau tidak. Pada dasarnya euthanasia masih dianggap sebagai pembunuhan dan dapat dikenai sanksi pidana. Adapun hukum yang terkait dengan euthanasia antara lain:

Pasal 344 KUHP

Barang siapa menghilangkan nyawa orang lain atas permintaan yang tegas dan sungguh-sungguh dari orang lain itu sendiri dihukum dengan hukuman penjara selama-lamanya dua belas tahun.

Ketentuan hukum di atas, bila dilakukan atas permohonan pasien atau keluarganya dianggap sebagai euthanasia aktif, sedangkan bila dilakukan tanpa permintaan pasien atau keluarganya tergolong kedalam euthanasia pasif. Euthanasia aktif maupun pasif adalah tindakan yang tidak legal dan melawan hukum.

Tranplantasi organ merupakan suatu tindakan medis memindahkan sebagian tubuh atau organ yang sehat untuk menggantikan fungsi organ sejenis yang tidak dapat berfungsi lagi. Secara legal, tranplantasi hanya boleh dilakukan untuk tujuan kemanusiaan dan tidak boleh untuk tujuan komersial. Hal ini diatur dalam pasal 33 ayat 2 UU no. 23 tahun 1992

Pengaturan hukum tentang tranplantasi organ diatur secara lebih rinci dalam UU no. 36 tahun 2009 tentang kesehatan dan PP no. 18 tahun 1981 tentang bedah mayat klinis dan bedah mayat anatomis serta transplantasi alat dan jaringan tubuh manusia.

Daftar Pustaka

1. Lazar NM, Shemie S, Webster GC, Dickens BM. Bioethics for clinicians: 24. Brain death. *CMAJ*. 2001;164(6):833-836.
2. Machado C. 2010. Diagnosis of brain death. *Neurol Int*. 2010;2(1):e2.
3. Guideline of The Malaysian Medical Council. Consensus Statement of Brain Death. 2007. [cited 2017 May 25]. Available from URL: <https://moh.gov.my/images/gallery/orga/Brain%20Death%20-%20Malaysian%20Medical%20Council.pdf>
4. Moore KL dan Agur AMR. *Anatomi Klinis Dasar*. Laksman H, pentj. Sadikin V dan Saputra V, ed. Jakarta: EGC, 2007. hal.361-364.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Data collection of primary central nervous system tumors. National Program of Cancer Registries Training Materials. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
6. Ellis, H. *Clinical Anatomy Eleventh Edition*. US: Blackwell Publishing, 2006. p.349-352.
7. Clark RK. *Anatomy and Understanding the Human Body Physiology*. London: Jones and Barlett Publishers, 2005. p.204-205.
8. Eelco FM dan Wijidicks MD. The Diagnosis of Brain Death. *N Engl J Med*. 2001;344:1215-1221.
9. Ropper AH dan Samuels MA. *Adams and Victor's: Principles of Neurology*. Ninth Edition. New York: McGraw Hill, 2009.
10. Hammer MD dan Crippen D. Brain death and withdrawal of support. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6):1541-1551.
11. Guideline for Determining Brain Death. New York State Department of Health and New York State Task Force on Life & The Law; 2011. [cited 2017 May 30]. Available from URL: https://www.health.ny.gov/professionals/hospital_administrator/letters/2011/brain_death_guidelines.pdf
12. Hadi S. *Euthanasia Dalam Perspektif Hukum Pidana Dan Etika Kedokteran*. Fakultas Hukum Universitas Bangka Belitung. Bangka Belitung, 2011.
13. Simbolon M. *Transplantasi Organ Tubuh Terpidana Mati*. *Lex et Societatis* Vol.1, No.1 Universitas Sam Ratulangi. Manado, 2013.

14. Arnet WF. Criteria for Determining Death in Vital Organ Transplants--A Medico-Legal Dilemma. *The Missouri Law Review*, 1973.

*ADVANCED PARKINSON DISEASE TREATMENT
THE ROLE OF BRAIN STIMULATION
Yeremia Tatang, Made Agus Inggas
Parkinson and Movement Disorder Centre
Siloam Hospital Kebon Jeruk–Jakarta Barat*

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya deposit α -synuclein yang menyebar sesuai hipotesis Braak dari kaudal-kraniol. Dengan bertambahnya progresivitas penyakit Parkinson, berarti semakin banyak neuron di substansia nigra mengalami degenerasi. Ini dapat terlihat dari fenomena *wearing off (on-off)*. Fenomena *off* terjadi ketika kapasitas *buffering* neuron striatum berkurang sehingga tidak dapat menyimpan levodopa yang diberikan. Durasi levodopa akan lebih singkat. Beberapa obat-obatan seperti COMT *inhibitor*, agonis dopamin, MAO-B *inhibitor*, zonosamide dapat mengurangi periode *off* dan memperpanjang kerja levodopa. Semakin lama dan semakin tinggi dosis levodopa yang diberikan (>400 mg) dapat menyebabkan diskinesia, terutama pada penyakit Parkinson awitan muda. Diskinesia disebabkan oleh stimulasi supramaksimal levodopa terhadap neuron striatum dan mengganggu *continuous pulse stimulation* dopaminergik. Ketika fluktuasi motorik semakin bertambah, diskinesia menjadi sulit terkontrol dan obat-obatan yang ada tidak mampu lagi mengontrol gejala motorik yang ada dan mengganggu fungsi sosial dan motorik, maka *deep brain stimulation (DBS)* merupakan terapi alternatif pilihan berikutnya.

Deep brain stimulation (DBS) merupakan terapi tambahan untuk mengurangi gejala Parkinson yang berat yang masih dapat terkontrol oleh Levodopa tetapi tidak dapat dikontrol dengan adekuat oleh obat-obatan yang ada. Pemilihan pasien untuk DBS didasarkan kepada perjalanan penyakit dan gejala Parkinson dan kecenderungan respon terhadap pengobatan. Gejala Parkinson yang responsif terhadap levodopa, tremor, fluktuasi *on-off* dan diskinesia dapat membaik dengan DBS, dimana gangguan berjalan (*gait*), keseimbangan dan bicara tidak memberikan respon sebaik gejala di atas. DBS sebaiknya dipertimbangkan ketika pemberian berbagai jenis obat-obatan Parkinson (seperti carbidopa-entecapone, agonis dopamin, monoamine oxidase inhibitor-B dan amantadine) tidak memberikan perbaikan yang diharapkan.

Screening merupakan proses multidisiplin yang melibatkan neurologist, bedah saraf, neuropsikologist, dan kemungkinan tenaga medis lain. Pendekatan multidisiplin ini bertujuan untuk mencari manfaat dan risiko dan pendekatan terbaik.

Mekanisme kerja DBS belum diketahui secara pasti. DBS merusak oskilasi tidak normal sirkuit otak yang terjadi pada penyakit Parkinson. Beberapa penelitian menyebutkan DBS dapat menyebabkan neurogenesis, angiogenesis dan perubahan neurotransmitter. Tidak semua pasien penyakit Parkinson memenuhi kriteria operasi DBS.

Kandidat operasi DBS:

1. Respon adekuat terhadap terapi dopaminergik
2. Fluktuasi *on* dan *off* (komplikasi motorik)
3. Diskinesia yang mengganggu kualitas hidup
4. Tremor resisten terhadap obat-obatan
5. Fungsi kognisi yang baik
6. Tidak terdapat gangguan neuropsikiatri

Tidak kandidat DBS:

1. Demensia berat
2. Disfungsi autonom berat
3. Tidak respon dengan terapi dopaminergik
4. Parkinson atipikal
5. Gangguan psikiatri tidak stabil
6. Tidak ada orang yang merawat

Target DBS

Target utama DBS untuk penyakit Parkinson adalah globus palidus interna (GPI) dan nukleus subtalamus (STN). GPI memiliki ukuran 3 kali lebih besar dibandingkan STN sehingga membutuhkan densitas lebih tinggi. Stimulasi GPI membutuhkan amplitudo dan pulse lebih tinggi sehingga daya tahan baterai akan lebih cepat habis dan komplikasi operasi yang lebih tinggi. Stimulasi STN dapat menyebabkan penyebaran aliran listrik ke sirkuit sekitar STN yang dapat menyebabkan efek samping seperti diplopia, dan *pulling* otot wajah dan anggota gerak. Ukuran nukleus subtalamus yang relatif lebih kecil membuat lokasi penempatan elektroda lebih sulit, dapat tumpang tindih dengan area asosiatif atau limbik STN sehingga menyebabkan efek samping psikiatrik dan kognisi melalui aktivasi sirkuit non-motor.

Sejauh ini DBS STN merupakan pilihan yang terbaik. DBS STN dapat mengurangi penggunaan levodopa dan memperbaiki gejala motorik serta beberapa gejala non-motor, seperti *mood* dan kecemasan. Akan tetapi, gejala depresi dan kognisi dapat terganggu pada beberapa saat penggunaan DBS. Berbeda dengan DBS STN, DBS GPI memiliki superioritas dalam mengurangi diskinesia. Akan tetapi DBS GPI tidak dapat mengurangi penggunaan levodopa.

Pasca operasi DBS pasien harus rutin melakukan rutin kontrol untuk proses *setting* amplitudo, durasi dan frekuensi elektroda DBS. Proses ini bisa memakan waktu hingga beberapa bulan pasca operasi dilakukan.

DEEP BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE IN INDONESIA:
CURRENT STATUS AND FUTURE OUTLOOK

Made Agus Mahendra Inggas*^{1,2}, Frandy Susatia¹, Yeremia Tatang¹

¹Parkinson's Disease and Movement Disorder Center, Siloam Hospital
Kebun Jeruk Jakarta.

²Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Pelita
Harapan, Tangerang, Banten.

Abstract

Dopaminergic replacement therapy with levodopa/ carbidopa is still the first line choice for the treatment of Parkinson's disease (PD). However, the medical management of PD is complicated by the appearance of disabling motor response fluctuations, levodopa-induced dyskinesias and psychosis. Since the early 1990s, surgical therapies have made a rapid reentry into the therapeutic armamentarium for PD and deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus interna or subthalamic nuclei is currently the most promising of such interventions. DBS of these areas has proven to be a safe procedure and effective against all the major motor symptoms of PD. Though not curative, it can substantially reduce motor response fluctuations, levodopa-induced dyskinesias, and improve the quality of life of these patients. DBS is an expensive treatment and hardware-related complications are not rare. The results of the procedure are dependent on patient selection and the experience of the performing team. An update on the principles, methods and results of such procedures is essential to raise the awareness of this new therapeutic modality and to provide guidelines to the referring physicians.

Keywords: Parkinson's disease; Deep brain stimulation; STN DBS.

*Correspondent: Made Agus Mahendra Inggas, MD. PhD. Neurosurg. Address:
Neurosurgery Department, PD&MD Center, 3rd floor, Siloam Hospital
KebunJeruk, Jakarta Barat. Mobile phone: +6285882272267; e-mail:
made.inggas@siloamhospitals.com*

POST CONCUSSION SYNDROME
KONDISI UNDERDIAGNOSIS PASCA CEDERA KEPALA
Putu Gede Sudira*
*Staf Program Studi Pendidikan Dokter
Universitas Udayana

Abstrak

Post concussion syndrome (PCS) sebagai *sequelae* pasca cedera kepala ringan jarang menjadi perhatian baik oleh pasien maupun tenaga kesehatan. Ketidakteraturan nomenklatur terkait cedera kepala dan manifestasi klinis yang beragam menjadi kendala tersendiri. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi ulang terminologi cedera kepala, manifestasi klinis PCS, serta upaya meningkatkan diagnosis PCS sehingga memudahkan klinisi memberikan manajemen yang tepat terhadap pasien dengan cedera kepala.

Kata kunci: *post concussion syndrome*, cedera kepala ringan, diagnosis

Korespondensi: sudira.putugede@unud.ac.id

A. Pendahuluan
Latar belakang

Post concussion syndrome (PCS) merupakan kumpulan gejala yang terjadi segera setelah terjadinya cedera kepala ringan (CKR) yang sebagian besar membaik setelah minggu ketiga pasca cedera kepala. Ada 3 domain yang terlibat dan bermanifestasi klinis pada PCS yaitu domain somatik, domain emosional/tingkah laku, dan domain kognitif.¹

Kondisi PCS selama ini jarang dimunculkan sebagai diagnosis pada pasien yang datang berkunjung maupun dirawat di sarana kesehatan yang ada. Hal ini dikarenakan oleh berbagai keterbatasan yang timbul di praktek klinis. Ketidakteraturan dan nomenklatur antara cedera kepala (*concussion*) serta cedera kepala ringan (CKR/ *mild traumatic brain injury*) menjadi keterbatasan pertama.^{2,3} Klinisi seringkali kesulitan untuk menegakkan dan menggolongkan diagnosis cedera kepala (*concussion*) dengan CKR karena minimnya data yang didapat dari proses anamnesis, sedangkan pemeriksaan fisik tidak terlalu banyak membantu. Definisi dan penggolongan cedera kepala menjadi cedera kepala ringan, sedang dan berat seringkali memiliki lebih dari satu versi. Keterbatasan yang kedua adalah manifestasi klinis PCS yang beragam. Berbagai kondisi PCS dapat terjadi dalam kurun waktu akut, persisten, permanen, maupun berupa malingering gejala ikutan pasca cedera kepala ringan. Variasi terhadap durasi morbiditas juga diikuti variasi terhadap tanda dan gejala yang muncul. Terlalu beragamnya variasi tersebut membuat klinisi dan/ atau pasien tidak menyadari bahwa gejala yang timbul merupakan masalah atau bagian dari kondisi PCS.^{2,4}

Polemik serta perdebatan panjang dalam ranah ilmiah tentang PCS masih sering terjadi tidak saja di dalam negeri namun juga di luar negeri.

Ketidakteraturan pendapat praktisi dan ahli terkait durasi gejala, ketidakhadiran defisit neurologis yang objektif, manifestasi klinis yang tidak konsisten, minimnya pemahaman terkait etiologi dan proses patologis yang terjadi (apakah didominasi kerusakan organik ataukah psikologis sesuai dengan kurun waktu kejadian), dan variasi terminologi dan definisi operasional yang digunakan pada literatur ilmiah yang membahas PCS.^{2,3}

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi ulang terminologi cedera kepala, manifestasi klinis PCS, serta upaya meningkatkan diagnosis PCS sehingga memudahkan klinisi memberikan manajemen yang tepat terhadap pasien dengan cedera kepala ringan.

B. Pembahasan

1. Terminologi Cedera Kepala

Terdapat beragam terminologi yang berkaitan dengan cedera pada kepala. Beberapa diantaranya adalah *cerebral concussion*, *commotio cerebri*, *cerebral contusion*, *mild traumatic brain injury*, *minor closed head injury*, dan *mild closed head injury*. Terminologi ini di kalangan klinisi tanah air (khususnya sejawat bedah) sering mengistilahkan sebagai *komosio serebri*, *kontusio serebri*, cedera kepala traumatika, dan cedera kepala ringan (CKR). Meskipun Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) belum membakukan istilah *komosio* dan *kontusio* tersebut. Penggunaan terminologi *concussion* (*commotio cerebri*) dan cedera kepala ringan (*mild traumatic brain injury*) sering terjadi tumpang tindih di literatur-literatur medis. Terminologi *concussion* lebih sering digunakan oleh komunitas kedokteran olahraga (*sport medicine*), sedangkan terminologi *mild traumatic brain injury* (mTBI) digunakan oleh spesialis di bidang medis. Hal ini membuat klinisi sebagai pembaca literatur medis mengalami kebingungan dalam mengidentifikasi kondisi yang dimaksud penulis artikel.²⁻⁵

Definisi mendasar dari cedera kepala adalah tidak diikutsertakannya temuan patologis berupa perdarahan intrakranial berdasarkan pemeriksaan *Computer Tomography* (CT)-*scan*. Definisi cedera kepala ringan sebaliknya, (awalnya) tidak mengindahkan ada atau tidaknya temuan perdarahan intrakranial tersebut, meskipun bila teridentifikasi fraktur pada tulang tengkorak maka definisi ini akan otomatis digugurkan.²

Pembahasan tentang cedera kepala telah dimulai sejak ratusan tahun lalu. Bapak ilmu kedokteran, Hippocrates (460–377 SM) ketika itu telah berpendapat bahwa: “tidak ada cedera kepala yang ‘biasa-biasa saja’”. Semua cedera pada kepala harus dianggap sebagai kondisi yang serius, hingga terbukti sebaliknya. Cedera kepala selanjutnya dijelaskan secara spesifik sebagai suatu proses cedera yang terjadi pada otak (*brain injury*).⁴

Hingga saat ini belum ada kesepakatan universal terkait definisi dari cedera kepala meskipun pembahasan dan polemik terkait hal tersebut telah berlangsung sejak abad ke-10 Masehi.² Konferensi internasional cedera kepala terkait olahraga yang ke-3 di Zurich pada bulan November 2008 yang pertama kali mulai memisahkan definisi antara *cerebral concussion* dan *mild traumatic brain injury*. Redefinisi cedera kepala (*concussion*) sebagai proses patofisiologi yang kompleks di otak yang melibatkan gaya biomekanikal dari kejadian

traumatik. Beberapa ahli berpendapat konsesus ini meskipun berguna namun masih ada kekurangan karena mengabaikan derajat keparahan (severitas) cedera kepala (simplen dengan kompleks).⁶

Cedera kepala terjadi saat kepala mengalami akselerasi yang terjadi secara linier (*coup-counter coup*) dan rotasional dan menyebabkan gerakan otak di dalam rongga tengkorak. Gejala klinis terjadi saat akselerasi tersebut menyebabkan terjadinya regangan atau putusannya jaringan saraf di otak.²

Cedera pada kepala dapat berupa *cerebral concussion*, *cerebral contusion*, dan *mild traumatic brain injury*. *Cerebral concussion* adalah kondisi pasca cedera kepala yang menunjukkan perubahan status mental seseorang, kebingungan (*confusion*), amnesia, dengan atau tanpa adanya penurunan kesadaran sementara. Kelainan yang terjadi sebatas kelainan fungsi, sedangkan pemeriksaan CT *scan* kepala tidak menunjukkan adanya kerusakan struktural yang terjadi pada otak. *Cerebral contusion* sebagai pembanding menunjukkan hasil pemeriksaan CT *scan* pasien dengan kerusakan struktural yang terjadi pada otak pasca cedera pada kepala. Ada beragam definisi dan klasifikasi cedera kepala ringan, diantaranya dari *Centre for Disease Control* (CDC), *World Health Organization* (WHO), dan *American Congress of Rehabilitation Medicine* (ACRM) (tabel 1).^{2,3}

Tabel 1. Klasifikasi cedera kepala ringan²

	<i>Glasgow Coma Scale</i>	<i>Loss of Consciousness</i>	<i>Post-Traumatic Amnesia</i>
<i>American Congress of Rehabilitation Medicine</i>	13-15	<30 menit	< 24 jam
<i>Centre for Disease Control</i>	-	< 30 menit	< 24 jam
<i>World Health Organization</i>	13-15	< 30 menit	< 24 jam

2. Epidemiologi Cedera Kepala

Cedera kepala ringan merupakan kondisi "*silent epidemic*". Serupa fenomena gunung es, CKR merupakan kejadian yang sering terjadi, di hampir semua tempat, melibatkan seluruh kelompok usia, namun jarang didokumentasikan dengan lengkap. Diperkirakan di seluruh dunia, hanya 100-300 dari setiap 100.000 individu yang mengalami CKR yang mencari pertolongan medis setiap tahunnya. Sebagian besar individu yang mengalami CKR tidak melaporkan kejadian yang dialami tersebut, hingga diperkirakan angka insiden sebenarnya melebihi 600 per 100.000 individu di seluruh dunia. Angka ini setara dengan jumlah 42 juta individu dalam setahun.⁷

Data nasional yang bersumber dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 hanya mencantumkan kriteria cedera secara umum. Cedera yang dilaporkan di Riskesdas tidak hanya cedera pada kepala namun juga cedera lainnya karena survei dilakukan pada penduduk. Prevalensi kasus cedera secara nasional sebanyak 8,2%, laporan prevalensi kasus tertinggi ditemukan di Sulawesi Selatan (12,8%) dan kasus terendah di Jambi (4,5%). Kecenderungan peningkatan prevalensi cedera ditunjukkan bila menilai perbandingan hasil Riskesdas 2007 dengan Riskesdas 2013, tercatat perubahan dari 7,5% menjadi 8,2%. Dua penyebab cedera terbanyak adalah jatuh (40,9%) dan kecelakaan kendaraan motor (40,6%).⁸

Data dari Register Instalasi Rawat Darurat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar menunjukkan rerata insiden cedera kepala pertahun lebih dari 2.000 kasus. Sebanyak 70% diantaranya didominasi oleh pasien dengan cedera kepala ringan. Belum ada data mengenai kasus PCS.⁹

3. Patofisiologi *Past Concussion Syndrome*

Berdasarkan sudut pandang neuropatologis, semua cedera pada kepala berpotensi menyebabkan kerusakan struktural pada otak. Aspek biomekanik yang disebabkan oleh cedera pada kepala akan membuat struktur otak rentan mengalami perubahan abnormalitas. Struktur seperti batang otak bagian atas, aksis hipotalamus-hipofisis, lobus temporalis media, basal forebrain, dan substansia alba yang berhubungan dengan corpus callosum dan fornix.² Secara mendasar cedera pada kepala menyebabkan reaksi metabolik berantai yang mengakibatkan perubahan neurokimia. Perubahan ini memicu timbulnya kondisi hipermetabolik yang diikuti dengan kondisi depresi metabolik. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa gejala muncul atau mengalami pemberatan seiring waktu, pasien asimtomatik saat kondisi istirahat menjadi simptomatik selama usaha fisik dan kognitif, dan perbaikan gejala sebelum timbulnya kondisi homeostasis pada fisik dan kognitif pasien.¹⁰

Kombinasi antara faktor organik dan non organik (psikis) berperan dalam kejadian PCS. Hal ini menjadi polemik dan silang pendapat di kalangan akademisi hingga saat ini. Bukti baru yang mendukung kedua teori terus dipublikasikan seiring berkembangnya ilmu pengetahuan.

Peran faktor organik pada kejadian PCS dibuktikan dengan studi post mortem manusia maupun hewan yang menunjukkan terjadinya cedera aksion difus pasca CKR. Kondisi ini erat berhubungan dengan kejadian potensi terjadinya Alzheimer.^{11,12} Lesi otak makroskopis dan mikroskopis dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan atau *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala terjadi pada 8-10% individu yang mengalami CKR di minggu-minggu awal pasca cedera. Lesi otak tersebut menunjukkan kerusakan di tingkat sel, abnormalitas metabolik sel, aliran darah otak intraparenkimal yang abnormal. Lokasi predominan di lobus frontal, lobus temporal, dan *deep white-matter areas*. Lokasi tersebut seringkali tidak berkorelasi dengan gejala PCS yang muncul. Perbaikan kondisi tersebut umumnya terjadi setelah 3 bulan pasca cedera.^{11,13} Abnormalitas juga ditemukan pada pemeriksaan *electroencephalogram* (EEG) dan *brain-stem evoked response* pada 48 jam pasca cedera. Meskipun hal ini tidak berkaitan langsung dengan

gejala PCS dan *sequelae* neuropsikologis yang timbul. Terapi dengan *qualitative-electroencephalogram* sedang dikembangkan untuk menangani kondisi PCS.¹⁴ Abnormalitas aliran darah otak dan penurunan metabolisme glukosa pada lobus temporalis anterior dan posterior didokumentasikan pada kelompok pasien dengan gejala PCS yang persisten hingga 5 tahun pasca cedera.¹³

Peran faktor non organik (psikis) pada kejadian PCS sebagai faktor prognosis derajat keparahan gejala yang dialami dan prediktor terjadinya PCS permanen. Prognosis buruk terjadi pada pasien yang sebelumnya memiliki riwayat gangguan psikis sebelumnya. Kondisi stres mengeksaserbasi gejala PCS yang timbul. Gejala komorbid berupa kecemasan dan depresi terjadi lebih sering pada pasien PCS. Sebaliknya, faktor prognosis baik adalah mereka yang tidak memiliki gangguan psikologi sebagai komorbid dan mereka yang mampu menerima "kondisi barunya" dengan baik.¹⁵

4. Pendekatan Diagnosis *Post Concussion Syndrome*

Post Concussion Syndrome adalah kumpulan gejala dan tanda yang muncul segera pasca cedera kepala. Fase awal PCS berhubungan dengan disfungsi jaringan otak yang disebabkan kondisi pasca trauma, namun dapat juga merupakan konsekuensi psikologis pasca cedera kepala. Secara umum, dari 100% kejadian cedera kepala, sebanyak 70% tergolong ke dalam CKR. Sebanyak 30% kelompok individu yang mengalami CKR tersebut akan mengalami gejala lanjutan yang disebut PCS, kondisi ini dapat berlanjut melebihi dari 3 bulan sejak cedera kepala terjadi (persisten PCS, insiden 10-15%) atau bahkan menyebabkan kondisi yang menetap (permanen PCS, insiden 8%). Secara umum dapat disimpulkan ada 3 kelompok pasien, yaitu kelompok pasien pasca cedera kepala dengan menunjukkan gejala PCS, kelompok pasien pasca cedera kepala dengan menunjukkan gejala PCS persisten, dan kelompok pasien non cedera kepala yang menunjukkan gejala PCS.^{4,7}

a. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis PCS bervariasi. Kondisi tersebut dapat berlangsung segera setelah cedera pada kepala (detik hingga menit) ataupun terjadi kemudian (hari hingga minggu) (tabel 2).

Tabel 2. Manifestasi klinis *Post Concussion Syndrome*^{4,16}

Gejala muncul segera pasca trauma	Gejala muncul kemudian pasca trauma
<ul style="list-style-type: none"> • Gangguan atensi; tatapan kosong, respons yang melambat, kesulitan untuk mempertahankan fokus • Gangguan wicara (<i>slurred speech</i>) atau inkoherensi saat berbicara • Inkoordinasi motorik kasar • Disorientasi • Reaksi emosional yang berlebihan • Gangguan memori • Perubahan kesadaran 	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri kepala persisten • Vertigo/ <i>dizziness</i> • Atensi dan konsentrasi yang berkurang • Disfungsi memori • Mual dan muntah • Mudah lelah • Gelisah (<i>irritability</i>) • Intoleransi terhadap cahaya terang dan suara yang keras • Kecemasan dan/ atau depresi

	<ul style="list-style-type: none"> • Gangguan makan dan/ atau tidur • Perubahan tingkah laku • Prestasi belajar yang menurun
--	---

Gejala yang muncul belakangan secara umum dikelompokkan ke dalam 3 domain:

1. Gejala somatik: kelelahan, gangguan tidur, mual, gangguan visus, tinnitus, vertigo, sensitivitas terhadap suara maupun cahaya.
2. Gejala emosional/ tingkah laku: toleransi yang rendah pada kondisi frustrasi, gelisah, peningkatan emosional, depresi, kecemasan, maupun perubahan kepribadian.
3. Gejala kognitif: penurunan respons berpikir, penurunan konsentrasi, *mental foginess*, kesulitan untuk belajar dan mengingat, disorganisasi, kemampuan pemecahan masalah (*problem solving*) yang berkurang.⁴

Penelitian *The National Athletic Trainers Injury and Outcomes Network* (NATION) terhadap 1.846 siswa sekolah di Amerika Serikat menunjukkan predominasi gejala pasca cedera kepala yang berkaitan dengan munculnya kondisi PCS. Hasil analisis multivariat menunjukkan gejala somatik berupa disorientasi, gangguan keseimbangan, gangguan visus, hipersensitivitas terhadap bunyi merupakan gejala yang berkaitan dengan kecenderungan mengalami kondisi PCS pada individu yang mengalaminya. Gejala kognitif berupa amnesia retrograde dan kesulitan berkonsentrasi juga menunjukkan keterlibatan serupa. Hasil penelitian tersebut tidak melihat kaitan antara jenis kelamin, berat dan tingkatan olahraga yang ditekuni, dan benturan kepala berulang terhadap munculnya PCS.¹⁷

Post Concussion Syndrome persisten adalah PCS yang berlangsung lebih dari 3 bulan serta memiliki kecenderungan untuk menetap atau bahkan memburatnya gejala yang ada sehingga mengganggu fungsi sehari-hari. Gejala PCS persisten juga cenderung memiliki korelasi dengan timbulnya gangguan fungsi kognitif (neuropsikologis).² Pasien dengan PCS yang persisten menunjukkan korelasi yang konsisten antara derajat keparahan gejala terhadap gangguan fungsi kognitif berupa kecepatan dalam memproses informasi. Gangguan fungsi kognitif ini cenderung akan menetap bila gejala PCS yang dialami berlangsung melebihi 6 bulan. Gangguan fungsi verbal dan visuospasial dapat terjadi dalam jangka waktu pendek maupun panjang dan berhubungan dengan masih ditemukannya gejala PCS setelah 3 bulan pasca cedera. Tidak seperti gangguan pada kecepatan proses informasi, gangguan fungsi verbal dan visuospasial tidak berkaitan dengan derajat keparahan gejala PCS lainnya.^{18,19}

Beberapa faktor berkontribusi untuk timbulnya PCS yang persisten. Penelitian di 3 klinik dokter keluarga di Amerika Serikat menunjukkan faktor yang berkontribusi terhadap munculnya kondisi PCS persisten adalah jenis kelamin perempuan dan mereka yang mengalami gejala awal dengan tingkat keparahan yang berat segera pasca cedera kepala.²⁰ Kondisi lain yang berkontribusi berdasarkan hasil studi longitudinal terhadap pasukan angkatan bersenjata Amerika Serikat adalah cedera kepala berulang, riwayat memiliki tekanan psikis

sebelumnya, tekanan berat saat ditugaskan ke area konflik, penurunan kesadaran dan amnesia pasca cedera kepala.²¹ Gejala klinis somatik seperti nyeri kepala, gangguan keseimbangan, dan kelelahan yang muncul pada tahap awal signifikan berhubungan dengan munculnya kondisi PCS persisten. Lesi intrakranial pasca CKR merupakan indikator sensitif untuk memprediksi terjadinya PCS persisten.²²

Kondisi PCS dapat berlangsung menahun. Penelitian terhadap 285 pasien dengan CKR di Kanada menunjukkan hanya 27% yang pulih dalam 3 bulan pertama pasca cedera. Sebanyak 67% pasien pulih dalam tahun pertama pasca cedera. Kondisi PCS dapat terjadi secara permanen bila kepulihan belum berlangsung dalam 3 tahun pasca cedera kepala.²³

b. Kriteria diagnosis

Survei kepada 597 dokter anggota *American College of Sports Medicine* (ACSM) menunjukkan dampak dari belum adanya konsensus terkait PCS. Hal ini ditunjukkan dengan beragamnya jawaban mereka terhadap karakteristik PCS yang ditanyakan. Jawaban untuk durasi minimal mendiagnosis PCS adalah kurang dari 2 minggu (26,6%), 2-4 minggu (20,4%), 1-3 bulan (33%), dan di atas 3 bulan (11,1%). Dokter yang menangani pasien pediatri membutuhkan waktu diagnosis lebih dari 1 bulan untuk memastikan diagnosis PCS. Jawaban untuk jumlah gejala yang dibutuhkan untuk mendiagnosis PCS adalah 1 gejala (55,9%), 2 gejala (17,6%), 3 gejala (14,6%), ≥ 4 gejala (3,2%). Dokter anggota ASCM yang berasal dari Amerika Serikat menjawab hanya membutuhkan 1 gejala untuk mendiagnosis PCS dibandingkan dokter yang berasal dari luar.²⁴

The International of Classification Disease-10 (ICD-10) pada tahun 1992 telah merumuskan kriteria diagnosis PCS. Pasien yang mengalami cedera kepala "yang cukup serius" hingga menyebabkan hilangnya kesadaran dan mengalami setidaknya 3 dari 8 gejala yang ada pada tabel dalam 4 minggu pasca cedera kepala. Sebanyak 30-40% pasien yang memenuhi kriteria tersebut tidak mengalami gangguan struktural otak pasca cedera, sehingga menegaskan bahwa PCS lebih ke arah gangguan fungsional. Pasien dengan mudah dapat mendiagnosis dirinya sendiri berdasarkan kriteria di atas. Beberapa pasien, terutama dengan kecenderungan hipokondria seringkali mengalami kecemasan berlebihan dan menyebabkan gejala yang timbul lebih berat dibandingkan gejala awal saat cedera. Diagnosis PCS lebih sering muncul pada kelompok pasien dengan riwayat gangguan psikis atau yang mendapatkan keuntungan secara finansial dari diagnosis yang dideritanya.²⁵

Terminologi *post-concussional disorder* (PCD) digunakan di *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) guna menggambarkan pasien pasca cedera kepala yang mengalami gejala amnesia pasca trauma yang persisten, kehilangan kesadaran, atau bangkitan pasca trauma. Kriteria diagnosis PCD hampir serupa dengan diagnosis PCS oleh ICD-10 dengan tambahan adanya gangguan neuropsikologis dan berlangsung selama 3 bulan pasca cedera kepala. Gejala gangguan neuropsikologis tersebut tidak ditemukan atau tidak lebih parah dibandingkan saat sebelum cedera kepala. Timbulnya masalah pada kehidupan pasien dapat diidentifikasi sebagai konsekuensi PCD yang dialaminya. Edisi kelima dari panduan tersebut (DSM-5) mengelompokkan

gejala persisten ke dalam grup gangguan neurokognitif yang disebabkan cedera kepala akibat trauma. Gejala serupa PCS dapat saja disebabkan oleh kejadian selain cedera kepala dan dikaitkan dengan kondisi gangguan psikiatri. Hal itu mengapa kriteria diagnosis DSM-5 menekankan bahwa gejala kelainan neurokognitif harus timbul setelah kejadian cedera kepala.²⁶

c. Kuesioner

Alat bantu untuk memonitor gejala klinis PCS di seting fasilitas layanan medis menggunakan *The Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire*. Kuesioner ini mendata 16 jenis gejala PCS yang mungkin dialami oleh pasien dengan dilengkapi derajat keparahan (0-5) untuk setiap gejala yang ditemui.²⁷ Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah nyeri kepala dan vertigo. Timbulnya keluhan vertigo/ *dizziness* merupakan prediktor negatif terhadap luaran jangka panjang pasien dengan PCS. Studi terhadap rekam medis pasien pasca cedera kepala di Rumah Sakit Umum Pusat Sardjito Yogyakarta menunjukkan nyeri kepala (21,1%), vertigo (18%), dan epilepsi (5,2%) merupakan gejala terbanyak yang diidentifikasi saat perawatan pasien oleh semua departemen terkait.²⁸

Kuesioner *Post Concussion Scale* awalnya dikembangkan agar atlet yang mengalami cedera kepala dapat melakukan penilaian terhadap tanda dan gejala pasca cedera yang dialaminya. Kuesioner ini terdiri atas 22 kondisi yang muncul pada fase akut pasca cedera kepala. Selain sebagai identifikator gejala, kuesioner ini dapat digunakan untuk menilai perkembangan klinis pasien selama perawatan.¹⁶

Tabel 3. Kuesioner *Post Concussion Scale*¹⁶

Lakukan penilaian terhadap keluhan berikut yang anda rasakan dalam 2 hari terakhir!							
Gejala	Tidak ada	Ringan		Sedang		Berat	
	0	1	2	3	4	5	6
Nyeri kepala							
Mual							
Muntah							
Gangguan keseimbangan							
Dizziness							
Kelelahan							
Kesulitan memulai tidur							
Tertidur lebih sering							
Mengantuk							
Sensitif terhadap cahaya							
Sensitif terhadap suara							
Mudah marah							
Mudah sedih							
Gugup dan grogi							
Merasa mudah emosional							
Kesemutan dan mati rasa							
Merasa menjadi lamban							
Merasa banyak pikiran							
Kesulitan berkonsentrasi							
Kesulitan mengingat							
Gangguan penglihatan							

d. *Biomarker*

Penilaian terhadap *biomarker* yang sensitif terhadap kejadian PCS terus dikembangkan. *Biomarker* tersebut diharapkan mampu menggambarkan kondisi akut dan kronis pasien cedera kepala. Hingga saat ini belum ada *biomarker* yang berperan sebagai faktor diagnostik maupun prognostik yang konsisten terhadap insiden PCS maupun derajat keparahan gejala PCS yang muncul pasca cedera kepala. Pemeriksaan telah dilakukan terhadap *biomarker* berupa protein S-100B²⁹ dan *neuron-specific enolase* (ENS).³⁰

e. Pemeriksaan neuropsikologis

Evaluasi pemeriksaan neuropsikologis pada CKR dilakukan sedini mungkin dan dipantau kembali pada bulan ketiga pasca cedera kepala. Pemeriksaan komprehensif dilakukan untuk melihat dan menilai ulang catatan medis pasien saat cedera dan selama perawatan fase akut. Wawancara juga dilakukan pada pasien dan keluarga dekat yang merawat. Tes yang terstandarisasi guna menilai pola kemampuan dan defisit neurokognitif dan neurobehavioral seperti:

- Identifikasi tipe kepribadian, digunakan sebagai acuan penyusunan manajemen program terapi (*tailored treatment*).

Gangguan kepribadian yang dapat terjadi pada pasien dengan PCS persisten diantaranya:

- Kecenderungan untuk mengalihkan tekanan yang dialaminya menjadi gejala somatis maupun kognitif.
- Rentan mengalami peningkatan gejala PCS seiring bertambahnya waktu.
- Seringkali menyangkal mengalami depresi, meskipun memiliki manifestasi semua gejala depresi (sedih, murung, mudah menangis, kelelahan, nyeri, kelemahan, gangguan pencernaan).
- Kesulitan mengekspresikan kemarahan secara langsung dengan cara yang sesuai.
- Lebih memilih pendekatan medis untuk masalah yang dialaminya.
- Rentan terhadap fenomena "*last straw*".¹⁸
- Evaluasi fungsi neurokognitif
 - Atensi
 - Memori
 - Kecepatan proses masalah
 - Fungsi eksekutif
 - Perencanaan
 - Pengorganisasian masalah
 - Pengambilan simpulan
 - Fleksibilitas berpikir.¹⁸

Pasien dengan PCS umumnya mengalami gangguan fungsi kognitif yang berlangsung secara akut, maupun persisten. Gejala tersebut meliputi:

- Atensi terganggu.
- Memori jangka pendek dan jangka panjang terganggu.
- Kesalahan saat melakukan perhitungan matematika sederhana.

- Lupa akan urutan abjad, dan kesulitan menghitung mundur dari 20 ke 1.
- Penurunan hasil tes, termasuk tes *intelligence quotient* (IQ).
- Gangguan mood dan perilaku yang reaktif.
 - Depresi
 - Kecemasan
 - Lekas marah dan frustrasi
 - Rasa malu atau rendah diri
 - Penarikan sosial.¹⁸

f. Pencitraan mutakhir

Pemeriksaan dengan teknologi pencitraan kini berkembang semakin pesat. Pemetaan area otak guna menilai kondisi mikrostruktur otak dipindai dengan baik oleh pemeriksaan MRI. Terdapat hubungan antara derajat keparahan gejala PCS dengan terjadinya perdarahan mikroskopis (*microhaemorrhages*). Penilaian dilakukan dengan mengukur *mean diffusivity* (MD) dan *fractional anisotropy* (FA). Korelasi signifikan ditunjukkan antara semakin beratnya gejala PCS dengan berkurangnya integritas substansia alba.³¹ Penilaian dengan melihat kondisi jaras otak menggunakan teknologi *diffusion tensor imaging* (DTI) juga dilakukan pada pasien dengan CKR saat fase akut. Pemeriksaan ini berguna untuk mengidentifikasi adanya kerusakan aksonal pasca cedera kepala. Korelasi bermakna ditunjukkan oleh parameter FA dan MD terhadap derajat keparahan gejala PCS.¹³ Hasil ini mendukung teori adanya kondisi neuropatologis yang mendasari kejadian PCS,³¹ dan dapat digunakan sebagai prediktor luaran pasca cedera kepala.¹³

Pemetaan area otak tidak saja sebatas penilaian kondisi mikrostruktur otak namun kini dikaitkan dengan fungsinya. Kombinasi penilaian struktur dan fungsi dilakukan secara simultan (*real time*). Pencitraan kepala dengan metode *functional NeuroCognitive Imaging* (fNCI), merupakan teknologi MRI fungsional yang diperuntukkan guna manajemen pasien dengan cedera kepala. Pendekatan dengan metode ini mendukung hipotesis sebelumnya bahwa ada kombinasi antara faktor organik dan anorganik (psikis) pada pasien dengan PCS. Metode ini juga dapat mendeteksi usaha pasien terkait dengan gejala yang dialaminya serta mengetahui kondisi malingering.³²

Kombinasi antara kriteria diagnosis, pemeriksaan neurokognitif, dan teknologi pencitraan mutakhir akan membantu klinisi untuk mendiagnosis serta melakukan evaluasi klinis pasien dengan lebih baik. Diagnosis banding pasien dengan PCS diantaranya kondisi demensia, sklerosis multipel, *schizophrenia*, ADHD, dan gangguan psikiatri lainnya.³³

5. Manajemen *Post Concussion Syndrome*

Target utama intervensi yang diberikan pada pasien dengan PCS adalah pendekatan psikologis. Tujuannya guna meminimalisir siklus kondisi tekanan dan stress dengan manifestasi klinis PCS yang muncul. Kombinasi dengan pemberian obat simptomatis tetap dibutuhkan terutama pada fase akut. Menejemen terapi terpadu meliputi:

- Menangani gejala PCS yang muncul dan menekankan pada perjalanan alamiah penyakit yang non malignan.
- Menjelaskan gejala yang timbul dapat menjadi parameter atau acuan tubuh (*temperature gauge*) untuk kapan harus mengistirahatkan diri dan kapan boleh untuk mengoptimalkan kinerja.
- Menjelaskan upaya menangani kondisi tersebut.
- Memberikan edukasi terkait prognosis yang optimistis serta memperkirakan durasi pemulihan yang dibutuhkan.
- Memfasilitasi kembalinya pasien ke tempat atau aktivitas kerjanya semula sesuai dengan sebelum terjadinya cedera kepala.²⁷

Rehabilitasi menjadi poin penting bagi pemulihan pasien dengan gejala PCS persisten. Intervensi sedini mungkin pasca cedera kepala menurunkan secara signifikan gejala PCS yang muncul serta menurunkan mencegah terjadinya PCS persisten. Pemberian sesi pemeriksaan dan terapi dengan durasi panjang (1 jam) sudah cukup untuk mencapai target terapi tersebut. Sayangnya belum ada panduan manajemen terapi guna menangani kasus PCS yang persisten. Kombinasi psikoterapi dengan psikofarmaka dibutuhkan untuk manajemen pasien secara komprehensif. Pasien yang mengalami gejala PCS yang sangat mengganggu pada fase akut dan pasien dengan gejala PCS yang persisten akan membutuhkan intervensi psikoterapi. Psikoterapi dilakukan terencana dan integratif dengan pendekatan perindividu, kelompok, maupun keluarga. Pengenalan pada hal positif yang dimiliki pasien, edukasi terhadap kelemahan mereka dan perjalanan alamiah penyakitnya, melatih pasien untuk menghadapi tekanan yang meningkatkan gejala nyeri dan kognitif yang dialaminya. Terapi berkelompok dengan cara rehabilitasi pada pekerjaan pasien (*Vocational Rehab*) serta konseling individu dilakukan bergantian. Rehabilitasi terhadap fungsi kognitif bertujuan memulihkan defisit yang ada serta meningkatkan kembali kemampuan dalam beraktivitas sehari-hari (*activity daily living*).³⁴

C. Simpulan

Terdapat perbedaan terminologi terkait cedera kepala yang digunakan, misalnya *cerebral concussion*, *commotio cerebri*, *cerebral contusion*, *mild traumatic brain injury*, *minor closed head injury*, dan *mild closed head injury*. Pemahaman terhadap masing-masing definisi serta kriteria diagnosis nya membuat klinisi dapat mengenali dan merencanakan manajemen terpadu yang tepat bagi pasien pasca cedera kepala.

Cedera kepala ringan tidak selalu berhubungan dengan kondisi yang sederhana dan tidak membahayakan. Beberapa kasus *sequelae* pasca cedera memberikan konsekuensi yang kompleks serta mengganggu kualitas hidup pasien. Beragamnya tanda dan gejala pasca cedera kepala dapat membantu sekaligus mengaburkan diagnosis pasien. Hal ini tidak hanya dialami oleh pasien, namun juga oleh dokter serta anggota keluarga pasien. Tidak jarang kita justru menjumpai kondisi dimana pasien menyembunyikan keluhan yang dialaminya sehingga terapi yang diberikan menjadi tidak optimal. Dibutuhkan keterampilan khusus bagi klinisi untuk mengenali dan menangani kasus ini dengan baik.

Identifikasi diagnosis dapat dilakukan dengan memanfaatkan serta mengombinasikan antara kriteria diagnosis, pemeriksaan neurokognitif, serta teknologi pencitraan mutakhir. Hal tersebut akan membantu klinisi untuk mendiagnosis serta melakukan evaluasi klinis pasien dengan lebih baik. Pengenalan diagnosis banding pasien dengan PCS juga perlu diperdalam, terutama kasus demensia, sklerosis multipel, *schizophrenia*, ADHD, dan gangguan psikiatri lainnya.

Daftar Pustaka

1. Powell MR, McCrea MA. Postconcussion Syndrome. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011:1973-1974. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_270.
2. Bigler ED. Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(1):1-22. doi:10.1017/S135561770808017X.
3. Bodin D, Yeates KO, Klamar K. Definition and Classification of Concussion. *Pediatr Adolesc Concussion Diagnosis, Manag Outcomes*. 2012;1-212. doi:10.1007/978-0-387-89545-1.
4. Shukla D, Devi BI. Mild traumatic brain injuries in adults. *J Neurosci Rural Pract*. 2010;1(2):82-88. doi:10.4103/0976-3147.71723.
5. Giza CC, Kutcher JS. American Academy of Neurology Concussion Guidelines: March 2013 New Concussion Guidelines: An Analysis. *Neurology*. 2013;(March):1-10.
6. McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K. Consensus statement on Concussion in Sport—the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *South African J*. 2009;37(2):141-159. doi:10.3810/psm.2009.06.1721.
7. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(00):75-80. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.001.
8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. Lap Nas 2013. 2013:1-384.
9. Mastika NDAH, Golden N, Widiana IK. Fokal Lesi Traumatik pada CT Scan Kepala Menentukan Tindakan Operasi dan Outcome (GOSE) pada Penderita Cedera Kepala Ringan di RSUP Sanglah Denpasar Bali. 2016. <http://erepo.unud.ac.id/17268/>.
10. Leddy JJ, Kozlowski K, Fung M, Pendergast DR, Willer B. Regulatory and autoregulatory physiological dysfunction as a primary characteristic of post concussion syndrome: implications for treatment. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(3):199-205.
11. Browne KD, Chen X-H, Meaney DF, Smith DH. Mild Traumatic Brain Injury and Diffuse Axonal Injury in Swine. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1747-1755. doi:10.1089/neu.2011.1913.
12. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal Pathology in Traumatic Brain Injury. *Exp Neurol*. 2013;246:35-43. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.013.

13. D'souza MM, Trivedi R, Singh K, et al. Traumatic brain injury and the post-concussion syndrome: A diffusion tensor tractography study. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(4):404-414. doi:10.4103/0971-3026.169445.
14. Duff J. The Usefulness of Quantitative EEG (QEEG) and Neurotherapy in the Assessment and Treatment of Post-Concussion Syndrome; 2004. doi:10.1177/155005940403500409.
15. Broshek DK, De Marco AP, Freeman JR. A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Inj*. 2015;29(2):228-237. doi:10.3109/02699052.2014.974674.
16. Lovell MR, Iverson GL, Collins MW, et al. Measurement of Symptoms Following Sports-Related Concussion: Reliability and Normative Data for the Post-Concussion Scale Measurement of Symptoms Following Sports-Related Concussion: Reliability and Normative Data for the Post-Concussion Scale. *Appl Neuropsychol*. 2006;13(3):3166-3174. doi:10.1207/s15324826an1303.
17. Kerr YZ, Wasserman BE, Zuckerman LS, Yengo-Kahn MA, Dompier PT. Factors associated with post-concussion syndrome in high school student-athletes. *Br J Sports Med*. 2017;51(11):A34 LP-A34.
18. Kosaka B. Neuropsychological assessment in mild traumatic brain injury: *BC Med J*. 2006;9(November):447-452.
19. McInnes K, Friesen CL, MacKenzie DE, Westwood DA, Boe SG. Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One*. 2017;12(4). doi:10.1371/journal.pone.0174847.
20. Register-Mihalik J, Herzog M, Bloom OJ, Fonseca J, Phillips K, De Maio V. Association between initial post-concussion presentation and persistent symptoms at 1-month post-concussion. *Br J Sports Med*. 2017;51(11):A33 LP-A34.
21. Stein MB, Ursano RJ, Campbell-Sills L, et al. Prognostic indicators of persistent post-concussive symptoms after deployment-related mild traumatic brain injury: A prospective longitudinal study in U.S. Army soldiers. *J Neurotrauma*. 2016;2132. doi:10.1089/neu.2015.4320.
22. Yang C-C, Hua M-S, Tu Y-K, Huang S-J. Early clinical characteristics of patients with persistent post-concussion symptoms: a prospective study. *Brain Inj*. 2009;23(4):299-306. doi:10.1080/02699050902788543.
23. Hiploylee C, Dufort PA, Davis HS, et al. Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers. *J Neurotrauma*. 2016;34(8):1511-1523. doi:10.1089/neu.2016.4677.
24. Rose SC, Fischer AN, Heyer GL. How long is too long? The lack of consensus regarding the post-concussion syndrome diagnosis. *Brain Inj*. 2015;29(7-8):798-803. doi:10.3109/02699052.2015.1004756.
25. World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem (ICD-10).
26. Ruff RM. Mild traumatic brain injury and neural recovery: Rethinking the debate. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(3):167-180. doi:10.3233/NRE-2011-0646.

27. King NS, Crawford S, Wenden FJ, Moss NEG, Wade DT. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. *J Neurol*. 1995;242(9):587-592. doi:10.1007/BF00868811.
28. Sudira PG, Prawitasari D, Gunawan F, Kusumadewi AP, Setyaningsih I, Sutarni S. Incident of Post Concussion Syndrome and Its Sequeles in Traumatic Brain Injury Patients at Dr. Sardjito General Hospital from Januari to Juni 2012. In: *Regional Academic Meeting The Indonesian Neurological Association (PERDOSSI) XXVI Branch of Yogyakarta-Solo-Semarang-Banyumas*. Yogyakarta, 2014.
29. Mercier E, Tardif P, Cameron P, et al. LO93: Prognostic value of S-100B protein for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *CJEM*. 2017;19(S1):S60-S60. doi:DOI: 10.1017/cem.2017.155.
30. Mercier E, Tardif P, Cameron P, et al. LO94: Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *CJEM*. 2017;19(S1):S60-S60. doi:DOI: 10.1017/cem.2017.156.
31. Smits M, Houston GC, Dippel DWJ, et al. Microstructural brain injury in post-concussion syndrome after minor head injury. *Neuroradiology*. 2011;53(8):553-563. doi:10.1007/s00234-010-0774-6.
32. Wing BH, Tucker BJ, Fong AK, Mciff EB, Mark D. *Developing the Standard of Care for Post-Concussion Treatment : Neuroimaging-Guided Rehabilitation of Neurovascular Coupling*, 2016.
33. Hall RCW, Hall RCW, Chapman MJ. Definition, Diagnosis, and Forensic Implications of Postconcussional Syndrome. *Psychosomatics*. 2005;46(3):195-202. doi:10.1176/appi.psy.46.3.195.
34. Leddy JJ, Sandhu H, Sodhi V, Baker JG, Willer B. Rehabilitation of Concussion and Post-concussion Syndrome. *Sports Health*. 2012;4(2):147-154. doi:10.1177/1941738111433673.

Pendahuluan

Restless Leg Syndrome (RLS) merupakan salah satu penyakit yang hampir tidak diperhatikan. Hanya dalam beberapa dekade ini saja, penelitian menunjukkan bahwa penyakit ini berpengaruh terhadap tidur dan kesehatan. Penyakit ini dikarakteristikan dengan perasaan gelisah yang kuat dan sensasi mirip parestesia yang terjadi di tungkai, terutama ketika beristirahat. Sebaliknya, gejala biasanya berkurang atau menghilang ketika pasien menggerakkan tungkai atau melakukan aktivitas.¹ Gejala dari penyakit ini mengikuti irama sirkadian dan biasanya bertambah berat pada malam hari. RLS ini merupakan beban yang besar bagi pasien. Berkurangnya kualitas hidup pada pasien RLS setara dengan penderita osteoarthritis, gagal jantung kongestif, depresi, maupun stroke.² Berkembangnya pengetahuan mengenai latar belakang genetika, patofisiologi, modalitas terapi tentang RLS membuat penyakit ini diakui di dunia medis.³

Restless leg syndrome (RLS) biasanya diterapi dengan terapi farmakologis. Data empiris terapi awal untuk RLS telah banyak yang didukung oleh percobaan berbasis bukti. Percobaan yang paling awal dimulai dengan terapi menggunakan levodopa dan agonis dopamin, percobaan lain yang terbukti bermanfaat adalah penggunaan α -2- δ ligan, opioid, dan yang paling baru menggunakan terapi non-farmakologis.⁴ Beberapa studi telah membuktikan terapi titrasi yang optimal, namun masih belum ada uji yang membahas mengenai manajemen dari augmentasi. Augmentasi adalah perburukan paradoksikal gejala RLS dan merupakan efek jangka panjang penggunaan terapi dopaminergik yang tidak diinginkan.⁵ Augmentasi biasanya berhubungan dengan dosis yang sangat tinggi (tetapi dapat juga diakibatkan dari dosis yang mendekati normal) atau terjadi setelah terapi jangka panjang dengan dopaminergik.⁶

L-dopa telah banyak digunakan di Swiss, Jerman, dan Austria sebagai terapi RLS. Kemudian, agonis dopamin seperti pramipexole, ropirinole dan rotigotine *patch* telah disetujui penggunaannya di Eropa, Amerika dan banyak negara di seluruh dunia sejak tahun 2006. Baru-baru ini, α -2- δ ligan, gabapentin, enacarbil disetujui penggunaannya di Amerika dan Jepang, serta kombinasi opioid-oxycodone-naloxone telah disetujui di Eropa. Penelitian-penelitian mengenai terapi RLS yang beragam pilihannya ini memberikan harapan pada penderita RLS, namun augmentasi dan efek samping jangka panjang lain juga menjadi kendala bagi para klinisi dan pasien.⁶ Penelitian ini memberi harapan pada penderita RLS dan menunjukkan berbagai variasi dari agen yang dapat meningkatkan kondisi, namun kehilangan keefektifan seiring berjalannya waktu, augmentasi dan berbagai efek yang tidak diinginkan lainnya masih membatasi terapi dari RLS.⁷

Epidemiologi

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa RLS mengenai 5-10% dari orang dewasa Eropa dan Amerika Utara, dengan 20,3% mengalami gejala sedang sampai berat. Didapatkan 0,8-2,2% kasus RLS baru per tahunnya. Wanita lebih sering berata 2 kali dibandingkan pria. Onset rerata terjadinya RLS muncul pada dekade ketiga hingga keempat, namun kasus pediatri juga dapat dijumpai dengan prevalensi sekitar 2-4%.⁸ Semakin tua usia seseorang terkena RLS, semakin besar berkaitan dengan kondisi medis lain seperti neuropati, defisiensi besi, penyakit ginjal, dan stroke. Insiden RLS pada stroke sebesar 12%, dimana lesi yang paling banyak pada daerah pons, talamus, basal ganglia, dan korona radiata. RLS sering muncul pada minggu pertama pasca stroke.⁹

Definisi

Menurut konsensus ahli internasional, diagnosis RLS dibuat berdasarkan gejala klinis. RLS dikarakteristikan dengan gejala neurosensoris dan sensasi seperti parestesia pada tungkai bawah. RLS biasanya bermanifestasi ketika pasien sedang beristirahat atau dalam keadaan relaksasi. Sebaliknya, gejala biasanya membaik atau menghilang apabila pasien memulai aktivitas fisik. Begitu gejalanya muncul, pasien akan merasakan keinginan yang kuat untuk menggerakkan kakinya untuk menghilangkan rasa tidak nyaman yang dialaminya. Sebagai tambahan, gejalanya mengikuti irama sirkadian dan memberat pada malam hari.^{10,11} RLS mempunyai berbagai ekspresi yang dipengaruhi oleh genetik, lingkungan dan faktor medis. Gejalanya dapat muncul sekali sebulan hingga tahunan, intensitasnya ringan hingga berat, dan hilang timbul dari waktu ke waktu.¹⁰

Etiologi

1. Genetik

Analisis genom telah mengidentifikasi setidaknya delapan lokus untuk RLS, yaitu: RLS1 pada kromosom 12q12-q21, RLS2 pada 14q13-21, RLS3 pada 9p24-p22, RLS4 pada 2q33, RLS5 pada 20p13, RLS6 pada 19p13, RLS7 pada 16p12.1, and RLS8 pada 2p14. *Genome-wide association studies* (GWAS) baru-baru ini mengidentifikasi enam lokus tambahan yang berhubungan dengan RLS pada populasi keturunan Eropa dimana merepresentasikan polimorfisme satu nukleotida pada kromosom 2p14 (MEIS1 dan regio intergen, 1,3 Mb *downstream* dari MEIS1, 6p21.2 (BTBD9), 15q23 (MAP2K5/SKOR1), 9p24.1-p23 (PTPRD), dan 16q12.1 (TOX3/BC034767).¹²

2. Disfungsi dopamin

Argumen yang paling menarik mengenai disfungsi dopamin adalah peningkatan gejala yang jelas setelah pemberian agen dopaminergik. Namun, mekanisme peningkatan gejala ini belum sepenuhnya dimengerti. Pencitraan otak dari sistem nigrostriatal mendapatkan hasil yang bertentangan dan substansia nigra tidak menunjukkan kehilangan sel pada autopsi. Kebanyakan studi menggunakan SPECT untuk menilai kepadatan transporter dopamin menunjukkan hasil yang normal, namun studi PET menunjukkan penurunan jumlah transporter dopamin, hal ini kemungkinan mencerminkan penurunan jumlah transporter

dopamin yang terikat membran. Kemungkinan lain, hal ini merupakan cerminan dari peningkatan dopamin ekstraselular.¹³

Jumlah reseptor D2/D3 dapat menurun pada area mesolimbik, selain itu lesi pada area A11 yang membentuk jalur dopaminergik menuju medula spinalis menyebabkan overaktivitas pada tikus. Namun demikian, hasil otopsi tidak menunjukkan kehilangan sel yang dramatis pada regio hipotalamus A11 pada pasien dengan RLS.¹⁴

3. Defisiensi zat besi

Defisiensi zat besi telah dihubungkan dengan kejadian RLS. Pada RLS, penyimpanan zat besi pada sistem saraf pusat mungkin terganggu, namun zat besi sistemik dalam batas normal. MRI Kepala pada pasien dengan RLS menunjukkan berkurangnya kadar zat besi pada mesensefalon, dan didapatkan korelasi yang bermakna antara menurunnya kadar zat besi di otak dengan tingkat keparahan RLS. Sebuah studi autopsi menunjukkan H-ferritin sangat berkurang dan didapatkan L-ferritin dengan morfologi yang berbeda. Studi autopsi lainnya menunjukkan konsentrasi *iron regulatory protein* (IRP) 1 menurun pada otak pasien dengan RLS, sedangkan IRP 2 meningkat. Mekanisme yang menyebabkan defisiensi zat besi mempengaruhi disfungsi dopamin masih belum jelas diketahui. Zat besi mempunyai efek yang kompleks pada fungsi dopaminergik. Zat besi merupakan kofaktor bagi *tyrosine hydroxylase* dan penting bagi fungsi reseptor D2.¹²

4. Peran opiat dan neurotransmitter lainnya

Sistem lainnya, seperti opiat, glutamat, adenosin dan hipokretin juga mungkin terlibat dalam terjadinya RLS. Oleh sebab itu, saat ini telah banyak dikembangkan target terapi yang bekerja mempengaruhi neurotransmitter tersebut.¹⁵

Kriteria diagnostik

Workshop National Institutes of Health tahun 2003 menghasilkan kriteria diagnostik seperti pada di bawah ini:

1. Keinginan yang kuat untuk menggerakkan kaki, namun tidak selalu diikuti atau dirasakan yang dikarenakan sensasi tidak nyaman dan menyenangkan pada kaki.
2. Keinginan yang kuat untuk menggerakkan kaki dan dijumpai adanya sensasi yang tidak menyenangkan dimulai atau memburuk ketika periode beristirahat seperti berbaring atau duduk.
3. Keinginan kuat untuk menggerakkan kaki dan dijumpai adanya sensasi tidak menyenangkan yang secara parsial atau total berkurang dengan pergerakan, seperti berjalan atau peregangan, setidaknya selama aktivitas berlangsung.
4. Keinginan kuat untuk menggerakkan kaki dan dijumpai adanya sensasi tidak menyenangkan ketika beristirahat yang hanya terjadi atau memburuk pada malam hari dibandingkan siang hari.
5. Terjadinya gejala klinis seperti di atas tidak dikarenakan gejala primer dari kondisi medis atau perilaku (seperti neuropati, mialgia, vena stasis, edema kaki, artritis, kram pada kaki, ketidaknyamanan posisi, atau kebiasaan menggerakkan kaki)

Gejala klinis yang mendukung

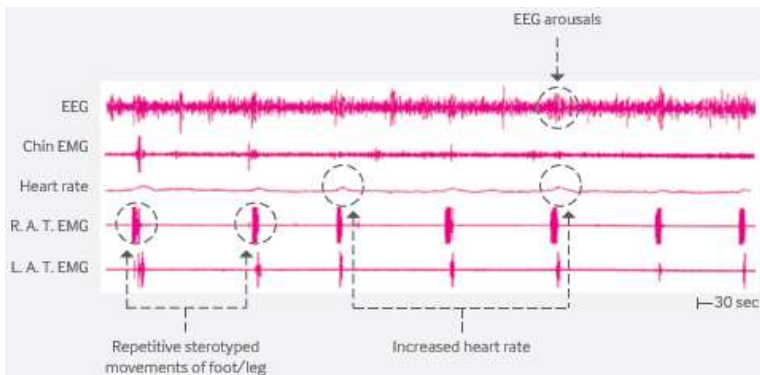
RLS mempunyai gejala motorik berupa *periodic leg movement* (PLM) dan beberapa klinis lainnya yang dapat menyokong diagnosis, terutama ketika diagnosis meragukan.

1. *Periodic leg movement*

Periodic limb movement (PLM) adalah gerakan repetitif, stereotip, seperti fleksi pada kaki yang terjadi ketika tidur dan oleh karena itu dinamakan pergerakan ekstremitas periodik ketika tidur. PLM juga dapat terjadi ketika terjaga. PLM terjadi pada 80-89% pada pasien dengan RLS. Berlawanan dengan ekspektasi sebelumnya, PLM bukan merupakan penyebab gangguan tidur pada RLS. PLM terjadi bersamaan dengan perubahan transien pada elektroensefalogram, denyut jantung, dan tekanan darah, dimana mencerminkan proses yang dapat meningkatkan resiko kardiovaskular.¹⁶

PLM walaupun cukup spesifik pada RLS, namun tidak begitu sensitif, dikarenakan hal ini juga terjadi pada kondisi medis yang lain, dan dengan banyaknya pengobatan, serta cukup sering terjadi di atas umur 4 tahun. PLM menyokong diagnosis RLS ketika timbul pada pasien dengan tidak adanya bukti penyakit lain atau obat-obatan yang dapat menimbulkan atau memperburuk kondisi PLM.¹⁷

PLM yang timbul ketika terjaga sebaliknya, seperti yang telah diukur dengan *suggested immobilisation test* (SIT), mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk RLS, terutama ketika dievaluasi berulang kali dan dikombinasikan dengan skor ketidaknyaman subjektif pada kaki pada tes SIT berulang.



Gambar 1. Pemeriksaan elektrofisiologi pada RLS

2. Respons terapi dopaminergik

Kebanyakan pasien RLS menunjukkan adanya respons yang baik dari agen dopaminergik, seperti levodopa dan dopamin agonis. Percobaan klinis yang besar dengan populasi pasien yang beragam menunjukkan respons klinis yang baik terhadap terapi dopamin agonis sebanyak 60-75% partisipan. Oleh karena itu, kegagalan respons pada terapi dopaminergik meningkatkan kecurigaan

mengenai ketepatan diagnosis RLS. Kegagalan respons terapi dopaminergik ini dapat dipertimbangkan setelah kepatuhan pasien, ketepatan dosis, dan penggunaan obat-obatan lain yang mempengaruhi agen dopaminergik ini disingkiran terlebih dahulu.¹⁸

3. Riwayat keluarga

RLS telah diketahui terjadi pada keluarga yang sama, hal ini mengindikasikan terdapat faktor genetik pada penyakit ini. Risiko mendapat RLS hampir 6 kali lebih tinggi pada kekerabatan tingkat satu dibandingkan orang lain. Sebagai tambahan, studi pada orang kembar menunjukkan kesamaan yang tinggi pada RLS. Oleh karena itu, timbulnya RLS pada kekerabatan tingkat satu mendukung diagnosis RLS.¹⁹

4. Berkurangnya rasa mengantuk di siang hari

Pasien dengan RLS yang sedang sampai berat mempunyai waktu tidur singkat yang kronis, namun biasanya tidak mengeluhkan rasa kantuk di siang hari yang diharapkan karena kurangnya waktu tidur. Pasien biasanya mempunyai skor *Epworth Sleepiness Scale* yang sedikit meningkat namun masih normal. Oleh karena itu, rasa kantuk yang sangat parah di siang hari memerlukan evaluasi untuk kausa lainnya seperti, *sleep apnea*, narkolepsi atau pengaruh obat.²⁰

5. Kondisi komorbid

Kondisi yang secara konsisten berhubungan dengan RLS pada studi epidemiologi potong lintang adalah kehamilan, defisiensi zat besi, gagal ginjal kronis, depresi, ansietas, serangan panik, dan gangguan perhatian dan hiperaktivitas. Sebagai tambahan, beberapa studi menemukan hubungan positif dengan penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke.²¹

Diagnosis RLS dibuat berdasarkan gejala dari kelima kriteria diagnosis yang sudah disebutkan, dan kriteria pendukung yang juga harus dipertimbangkan. Diagnosis klinis dapat menghasilkan 16% hasil yang positif palsu dan 15-29% negatif palsu. Bahkan ketika wawancara terstruktur telah digunakan, nilai prediktif positif tidak melebihi 86%. Oleh karena itu, test objektif tambahan mungkin perlu dilakukan, seperti polisomnografi, SIT dan atau aktigrafi.²²

Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan laboratorium

Parameter laboratorium yang diperiksa meliputi pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati dan fungsi ginjal, metabolisme zat besi, penanda inflamasi, fungsi endokrin (glukosa, hormon tiroid) dan vitamin (B12, D dan asam folat).²² Untuk metabolisme zat besi, dua variabel yang diperiksa adalah serum ferritin dan konsentrasi dari reseptor transferin yang terlarut.²³

2. Pemeriksaan urin

Selain pemeriksaan urinalisis rutin, pengumpulan urin 12 atau 24 jam untuk pemeriksaan bersihan kreatinin sebaiknya dilakukan untuk menentukan laju filtrasi glomerulus pada pasien dengan risiko penyakit ginjal. Sebagai alternatif, fungsi ginjal dapat ditentukan dengan perhitungan serum kreatinin. Penurunan fungsi ginjal berhubungan dengan peningkatan prevalensi RLS.²⁴

3. Elektromiografi dan studi hantar saraf

RLS sering ditemukan pada kondisi neurologis seperti disfungsi medula spinalis (*Charcot-Marie-Tooth* tipe 2, ataksia spinoserebellar). Elektromiografi dan studi hantar saraf sebaiknya dilakukan ketika neuropati perifer dicurigai sebagai penyebab RLS.²⁵

4. Pemeriksaan lainnya

Pada kasus tertentu, pemeriksaan lain seperti MRI, pemeriksaan pungsi lumbal, ultrasonografi vena pada kaki, dapat dikerjakan untuk menentukan penyebab lain yang dapat menyumbang terjadinya RLS, seperti radikulopati lumbosakral, penyakit Lyme, *monoclonal gammopati*, mielopati atau myelitis, trombosis vena dalam atau insufisiensi vena yang kronis.^{12,22}

Penatalaksanaan

Terapi RLS diberikan ketika gejala mengganggu kualitas hidup pasien, fungsi sosial, pekerjaan maupun waktu tidur. Koreksi kadar zat besi dan terapi non-farmakologis sebaiknya diepertimbangkan terlebih dahulu sebelum memulai terapi farmakologis. Kadar ferritin diharapkan > 50 ng/ml. Penggunaan obat-obatan yang dapat memperburuk gejala RLS juga dipertimbangkan seperti antihistamin, dopamin antagonis, obat anti mual, antidepresan, *serotonergic reuptake inhibitors*, neuroleptik, penyekat beta, dan lithium.²²

1. Agen dopaminergik

a. Pramipexole

Pramipexole telah banyak diteliti dan efektif sebagai terapi RLS sampai enam bulan. Berdasarkan penelitian kelas I yang membandingkan pramipexole (0,1275-0,75 mg) dengan plasebo, didapatkan peningkatan pada *International Restless Legs Scale* (IRLS) dengan skor 13,8 untuk pramipexole dan skor 11,1 untuk plasebo, selain itu juga didapatkan peningkatan skala *Clinical Global Impression* pada penggunaan pramipexole.^{23,26} Pramipexole mungkin efektif sampai satu tahun berdasarkan penelitian kelas II dengan dosis pramipexole 0,25-0,5 mg. Efek samping paling sering adalah rasa kantuk, mual dan insomnia.²⁴

b. Ropinirole

Ropinirole telah terbukti efektif untuk terapi RLS selama enam bulan berdasarkan hasil dari penelitian kelas I dengan dosis rerata 1,8 mg/hari. Ropinirole mungkin efektif untuk satu tahun berdasarkan hasil dari dua studi prospektif yang menggunakan ropinirole dosis 1,6 sampai 2 mg/hari. Efek samping yang sering dikeluhkan adalah mual, nyeri kepala, mudah lelah, pusing dan muntah.²⁵

c. Rotigotine *patch*

Rotigotine *patch* dianggap efektif untuk terapi RLS sedang sampai berat selama enam bulan berdasarkan hasil dari dua penelitian kelas I yang menggunakan dosis rotigotine 2 mg dan 3 mg. Efek samping yang dilaporkan adalah reaksi pada tempat penempelan, mual, nyeri kepala dan mudah lelah.²⁶

2. Agen non-dopaminergik

a. α -2- δ ligand

Gabapentin enacarbil

Terdapat beberapa studi buta ganda yang mengevaluasi efikasi dari gabapentin enacarbil terhadap pengobatan RLS, dimana semuanya menunjukkan

perbaikan sedang terhadap gejala pada dosis di antara 600 dan 1200 mg per hari, hanya satu studi yang mencapai durasi enam bulan. Studi ini melaporkan gabapentin enacarbil (1200 mg/hari) meningkatkan skor IRLS pada minggu ke-24 sebesar 15,5 dan relaps yang lebih jarang pada pengobatan aktif dibandingkan plasebo (9% vs 23%, $p=0,02$).²⁷

Pregabalin

Pregabalin dianggap cukup efektif untuk pengobatan RLS selama satu tahun berdasarkan studi kelas I, terandomisasi, buta ganda, yang mengevaluasi efikasi pregabalin dan insidens augmentasi selama 52 minggu pada 719 pasien dengan dosis 150-450 mg/hari. Pregabalin secara signifikan menurunkan skor IRLS dibandingkan pramipexole selama 52 minggu (-3,8 dan -3,1, $p<0,001$). Angka augmentasi selama 40 atau 52 minggu secara signifikan lebih rendah pada pregabalin dibandingkan pramipexole pada dosis 0,5 mg (2,1% bs 7,7%, $p=0,001$) tetapi tidak pada dosis 0,25 mg (2,1% bs 5,3%, $p=0,08$).²⁴

b. Opiod

Oxycodone lepas lambat

Oxycodone cukup efektif pada terapi RLS yang resisten dengan bukti penelitian kelas II, selama 12 minggu, terandomisasi, buta ganda, dengan kontrol plasebo ($n=304$) diikuti dengan fase buka label selama 40 minggu ($n=197$). Oxycodone-naloxone lepas lambat (5 mg/2,5 mg dua kali sehari dinaikkan secara perlahan sampai dosis maksimum 40 mg/20 mg dua kali sehari) menunjukkan hasil yang efektif pada RLS yang refrakter terhadap pengobatan lainnya. Peningkatan pada skor IRLS pada minggu ke-12 secara signifikan lebih baik pada oxycodone-naloxone (-16,6) dibandingkan plasebo (-9,5) ($p<0,001$) dan efek menguntungkan ini terus berlanjut sampai fase ekstensi (IRLS -5,7 pada minggu 40 dibandingkan skor awal).²⁸

Methadone

Dua studi menunjukkan keuntungan terapi dengan methadone selama 2 sampai 10 tahun pada pasien RLS yang refrakter terhadap pengobatan lainnya. Sebuah penelitian retrospektif, selama 10 tahun, menilai antara dopamin agonis dan methadone untuk terapi RLS menunjukkan bahwa pasien yang mengkonsumsi methadone tidak mengentikan pengobatan maupun mengalami augmentasi selama periode tersebut. Sebuah serial kasus menunjukkan setidaknya 75% dari pasien ($n=29$) yang diterapi dengan methadone (rata-rata 15,5 mg/hari) menunjukkan gejala RLS yang berkurang.²⁹

Terapi Pilihan

Terdapat dua tipe obat yang telah diteliti secara mendalam untuk pengobatan RLS yaitu dopamin agonis dan α -2- δ ligan. Keduanya telah menunjukkan efektivitas secara klinis untuk mengobati gejala sensorik. Dopamin agonis lebih efektif untuk menangani PLM, sedangkan α -2- δ ligan lebih efektif dalam konsolidasi tidur. Namun, terdapat beberapa studi kohort retrospektif yang melaporkan terjadinya augmentasi pada penggunaan agen dopaminergik ketika digunakan dalam jangka panjang (5-10 tahun) dan tidak ada perbaikan pada lebih dari 40% pasien.

Dikarenakan terdapat hubungan antara terapi dopaminergik dan kehilangan respons yang progresif, pedoman internasional terbaru menyarankan penggunaan α -2- δ ligan sebagai lini pertama. Strategi pencegahan yang efektif adalah tidak menggunakan agen dopaminergik kecuali sangat diperlukan. Apabila agen dopaminergik diperlukan, maka dosis dopaminergik harus dikurangi sampai pada dosis minimal yang efektif untuk periode yang singkat. Sebagai tambahan, penggunaan dopamin agonis dengan masa kerja panjang lebih disukai karena risiko augmentasi yang lebih rendah. Agen α -2- δ ligan yang direkomendasikan adalah gabapentin enacarbil, namun obat ini belum tersedia di Indonesia.

Simpulan

RLS awalnya merupakan kondisi yang “diabaikan”, namun upaya penelitian yang intensif selama beberapa dekade telah meningkatkan kewaspaan klinisi mengenai pemahaman penyakit ini. Upaya penelitian skala besar selama dekade terakhir telah menghasilkan kemajuan penting pada pengetahuan mengenai genetika dan patofisiologi RLS. Dari perspektif terapi, walaupun awalnya pengobatan dengan agen dopaminergik cukup menjanjikan, namun kegagalan terapi jangka panjang cukup tinggi. α -2- δ ligan dan opioid dapat membantu untuk mengisi celah itu, namun masih diperlukan penelitian dan penemuan obat baru yang bekerja pada sistem neurotransmitter yang berperan pada patofisiologi RLS.

Daftar Pustaka

1. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med.* 2010;11:807-815.
2. Stevens MS. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease morbidity: burden, quality of life, cardiovascular aspects, and sleep[xvivi]. *Sleep Med Clin.* 2015;10:369-373.
3. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:621-31.
4. Trenkwalder C, Winkelmann J, Inoue Y, et al. Restless Leg Syndrome—current therapies and management of augmentation. *Nature Reviews Neurology.* 2015;1-10.
5. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, et al. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med. Rev.* 2014;18:153–164.
6. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, et al. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep.* 2013;36:1101-1109.
7. Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, Paulus W, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology.* 2016;86:1336-1343.

8. Allen RP, Chen C, Winkelman J, et al. Long-term efficacy and augmentation assessment of an $\alpha 2\delta$ ligand (pregabalin) compared with a dopamine agonist (pramipexole) in restless legs syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
9. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4:101-119.
10. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15:860-873.
11. Walters AS, Frauscher B, Allen R, et al. MDS Committee on Rating Scales. Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/ Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:1343-1349.
12. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14:675-684.
13. Provini F, Chiaro G. Neuroimaging in Restless Legs Syndrome[xi]. *Sleep Med Clin.* 2015;10:215-26.
14. Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, et al. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep.* 2011;34:341-347.
15. Trenkwalder C, Zieglgansberger W, Ahmedzai SH, et al. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. *Sleep Med.* 2017;31:78-85.
16. Garcia-Borreguero D, Cano-Pumarega. New concepts in the management of restless leg syndrome. *The BMJ.* 2017;1-14.
17. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010;6:79-83.

18. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain*. 2008;131:902-917.
19. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007;357:639-647.
20. Gamaldo C, Benbrook AR, Allen RP, et al. Evaluating daytime alertness in individuals with Restless Legs Syndrome (RLS) compared to sleep restricted controls. *Sleep Med*. 2009;10:134-138.
21. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, et al. RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2013;12:1141-1150.
22. Garcia-Borreguero D, Hogl B, Ferini-Strambi L, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord*. 2012; 27:277-283.
23. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15:860-873.
24. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005;45:388-96.
25. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord*. 1995;10:2-9.
26. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12:351-360.
27. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, et al. SP792 Study Group. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord*. 2010;25:1675-1683.
28. Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Tran PV, Barrett RW. XP060 Study Group. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:512-521.
29. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2005;20:345-348.

COGNITIVE ASPECTS OF PARKINSON DISEASE AND OTHER
NEURODEGENERATIVE MOVEMENT DISORDERS

dr. Ketut Widyastuti, Sp.S

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Berbagai penyakit gangguan gerak seperti *Parkinson's Disease* (PD), *Progressive Supranuclear Palsy* (PSP), *Corticobasal Ganglionic Degeneration* (CBGD), *Multiple System Atrophy* (MSA) dan *Huntington's Disease* (HD) merupakan penyakit neurodegeneratif dengan gejala gangguan kognitif sebagai salah satu manifestasi klinisnya. Gangguan kognitif tersebut dapat merupakan sumber disabilitas pada pasien dan beban bagi pengasuh. Manifestasi non-motor dari penyakit degeneratif ini seharusnya segera dikenali untuk dapat diberikan penanganan yang tepat seperti halnya gejala motorik.¹

Kejadian PD sekitar 70-75% dari semua parkinsonisme dan merupakan gangguan gerak yang paling umum pada usia lanjut. Prevalensi PD mencapai 1% pada populasi lansia di atas 65 tahun dan persentase ini meningkat seiring bertambahnya usia. Onset bervariasi antara usia 40-70 tahun dan hanya sekitar 20% kasus dimulai sebelum usia 50 tahun. Progresivitas dan perkembangan PD bervariasi pada setiap pasien dengan *survival rate* rata-rata sekitar 10-15 tahun. Dampak PD berupa risiko kematian atau terjadinya demensia dua kali lipat lebih besar dibandingkan dengan populasi pada kelompok usia yang sama.²

Parkinson's Disease Dementia (PD-D)

Pendahuluan

Parkinson's Disease (PD) merupakan suatu penyakit neurodegeneratif kedua terbanyak setelah *Alzheimer's Disease* (AD). PD merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan gejala bradikinesia, tremor, rigiditas dan instabilitas postural. Prevalensi PD diperkirakan 329 per 100.000 penduduk dengan insiden tahunan berkisar antara 16-19 per 100.000 penduduk. Prevalensi akan meningkat dengan bertambahnya umur sehingga mencapai 4% pada umur 80 tahun atau lebih. Walaupun gejala motorik yang digunakan untuk menegakkan diagnosis PD, namun gejala non motorik sangat penting untuk menentukan kualitas hidup penderita PD.³

Gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu gejala non motorik yang sering terjadi pada PD berkaitan dengan patologi dari α -*synuclein* maupun perubahan neurotransmitter khususnya yang berhubungan dengan jalur dopaminergik dan kolinerjik.⁴ Pada beberapa kasus, demensia dapat muncul mendahului gejala motorik Parkinson yang disebut dengan Demensia *Lewy Bodies* (DLB).⁵

Epidemiologi

Prevalensi demensia pada PD (PDD) diperkirakan antara 20-30% dengan risiko kecacatan seumur hidup mencapai 80%. Risiko penderita PD mengalami demensia enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada umur yang sama tanpa PD. Terjadinya demensia pada PD berhubungan dengan usia yang lebih tua saat onset penyakit, jenis kelamin laki-laki, tingkat keparahan, durasi, dan disabilitas berat. Usia tua dan keparahan gejala motorik merupakan prediktor utamanya terjadinya demensia.³

Secara umum dikatakan angka kejadian gangguan kognitif pada pasien PD sebesar 2,4% pada penderita PD yang baru terdiagnosis 2 tahun sebelumnya dan 5,8% pada penderita PD yang terdiagnosis dalam kurun waktu 5 tahun, dengan rata-rata stadium PD 1-2,5 menurut Hoehn-Yahr. Hasil penelitian tersebut memberikan gambaran bahwa pada PD stadium awal sebenarnya telah timbul gangguan kognitif dan dalam banyak kasus gangguan ini mungkin tidak tampak secara klinis, namun dapat terdeteksi dengan tes neuropsikologi. Domain fungsi kognitif yang mengalami gangguan pada PD antara lain fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, memori, atensi dan kecepatan memproses informasi.⁶

Patofisiologi

PD merupakan penyakit degeneratif yang diakibatkan oleh kematian sel neuron terutama pada daerah substansia nigra. Gejala PD timbul bila sel neuron dopaminergik substansia nigra mengalami kerusakan lebih dari 50% dan kadar dopamin berkurang hingga 80% disertai dengan pembentukan inklusi sitoplasmik eosinofilik (*Lewy Bodies*).⁷ Kekurangan neurotransmitter dopamin akan mengakibatkan gangguan pada jalur dopaminergik. Terdapat 3 jalur dopaminergik utama yaitu jalur nigrostriatal, mesolimbik dan mesokortikal. Jalur nigrostriatal merupakan jalur dopamin yang berfungsi pada sistem motorik, sedangkan jalur mesolimbik dan mesokortikal merupakan jalur yang berperan pada fungsi kognitif, motivasi, *reward, reinforcement*, perhatian dan kendali perilaku. Selain jalur dopamin, proses degeneratif juga mengenai jalur lainnya yaitu jalur neurotransmitter noradrenalin dan serotonin. Akibat hilangnya neuron dopaminergik pada substansia nigra yang disertai juga dengan hilangnya neuron serotonergik dan noradrenergik maka akan terjadi deplesi neurotransmitter dopamin, serotonin dan noradrenalin yang selanjutnya mendasari timbulnya gejala disabilitas, depresi dan gangguan kognitif pada PD.⁸

Lobus frontal terhubung dengan area subkortikal melalui jalur fronto-subkortikal dan beberapa jalur kompleks lainnya. Jalur ini melalui mekanisme neurotransmitter membentuk jalur langsung (melibatkan lobus frontalis, striatum, globus pallidus/substansia nigra dan thalamus) dan jalur tidak langsung (melibatkan globus pallidus eksterna dan interna, nukleus subthalamikus).

Terdapat lima sirkuit frontal-subkortikal namun hanya tiga diantaranya yang berhubungan dengan pengaturan fungsi kognitif yaitu sirkuit dorsolateral prefrontal, singuli anterior dan orbitofrontal. Sirkuit dorsolateral prefrontal berperan dalam fungsi eksekutif menghubungkan bagian dorsolateral korteks prefrontal melalui nukleus kaudatus, palidum dan thalamus kemudian balik menuju korteks prefrontal. Berdasarkan studi pencitraan, degenerasi sistem proyeksi dopaminergik nigrostriatal akan mengganggu fungsi eksekutif di tingkat nukleus kaudatus. Disfungsi ini juga diduga akibat deplesi dopamin pada korteks frontal yang disebabkan oleh degenerasi sistem dopaminergik mesokortikal terutama yang berasal dari area tegmentum ventral.⁹

Tidak hanya defisiensi dopamin saja yang menyebabkan demensia, sistem non-dopaminergik juga terlibat. Berbagai sistem neuromodulator juga dipengaruhi seperti serotonin, noradrenalin dan kolinergik. Denervasi neuron noradrenergik di lokus sereleus dan kortikal juga dihubungkan dengan PDD sedangkan hilangnya neuron serotonergik di nukleus raphe dorsalis berhubungan dengan terjadinya depresi. Tidak hanya pada *Alzheimer's Disease*, defisit kolinergik berperan dalam patofisiologi gangguan kognitif pada PDD dan DLB. Hilangnya neuron kolinergik tampak jelas pada nukleus basalis Meynert disertai dengan berkurangnya aktivitas kolinergik di korteks. Nukleus tersebut mengandung 90% neuron kolinergik dan merupakan proyeksi kolinergik utama ke amigdala dan neokorteks.⁵

Sejalan dengan perubahan neuropatologis subkortikal pada PDD, perubahan kortikal juga berperan dalam etiologi demensia pada PD. Proses patologis α -synuclein ditemukan lebih banyak pada PDD dan DLB yang juga memiliki gambaran patologis plak *amyloid* seperti pada penderita Alzheimer. Gangguan fungsi kognitif pada PD kemungkinan besar akibat kombinasi beberapa faktor baik fungsional (neurotransmitter dan biokimia) maupun struktural (neuron dan sinapsis).^{2,9}

Gejala Klinis

Faktor resiko terjadinya gangguan kognitif dan demensia pada PD adalah usia lebih dari 70 tahun, skor UPDRS >25, adanya depresi, pada pemberian levodopa timbul gejala mania, agitasi, disorientasi, dan psikosis, *facial masking* saat di diagnosis, adanya stres psikologis, adanya gangguan kardiovaskular, status ekonomi, tingkat pendidikan yang rendah, bradikinesia dan gangguan postur maupun *gait*.³

Gejala klinis demensia pada PD secara umum dibagi dalam stadium subkortikal dan kortikal. Gejala demensia subkortikal antara lain gangguan proses informasi, visuospasial, atensi dan eksekutif, sedangkan gejala demensia kortikal

antara lain gangguan proses penyimpanan memori dan bahasa, dengan kemampuan intelektual masih baik.³

Tabel 1. Gambaran klinis demensia yang berhubungan dengan PD³

Karakteristik Utama	Sindrom demensia yang <i>slowly progresif</i> dalam konteks PD dengan: <ul style="list-style-type: none"> • Gangguan pada lebih dari satu domain kognitif • Keadaan yang memburuk dibandingkan sebelum menderita PD • Defisit yang mengganggu <i>daily activities</i>
Karakteristik yang berhubungan	<ul style="list-style-type: none"> • Atensi spontan yang fluktuatif • Gangguan fungsi eksekutif pada tugas yang memerlukan inisiasi dan perencanaan • <i>Bradifenia</i> • Gangguan fungsi visuospasial, memori, dan bahasa • Karakteristik perilaku yang apatis, perubahan <i>mood</i>, halusinasi, delusi serta tidur siang hari yang berlebihan
Karakteristik yang beragam	<ul style="list-style-type: none"> • Adanya komorbiditas lain yang mungkin bisa menyebabkan gangguan kognitif • Interval waktu kapan timbulnya tidak diketahui

Klasifikasi

Manifestasi klinis gangguan kognitif pada PD meliputi adanya demensia (*Parkinson's Disease with Dementia/PDD*) dan gangguan kognitif tanpa demensia (*Cognitive Impairment Non Demensia/CIND*). Kira-kira 70% gangguan kognitif tanpa demensia pada PD menjadi demensia dalam waktu 1 tahun. Gangguan ini dikaitkan dengan penitipan pasien PD di panti jompo, kematian, dan peningkatan beban bagi *caregiver*.³

1. PD-related Cognitive impairment

Gangguan kognitif yang sering muncul pada PD non demensia adalah gangguan fungsi eksekutif. Fungsi eksekutif merupakan istilah yang luas untuk mendeskripsikan sekumpulan fungsi kognitif yang berhubungan dengan realisasi terhadap tujuan, respon perilaku adaptif terhadap perubahan lingkungan baru. Instrumen fungsi eksekutif ini antara lain atensi, inhibisi, manajemen tugas, perencanaan, monitoring dan koding.⁵

Selain gangguan fungsi eksekutif ditemukan juga adanya defisit visuospasial pada pasien PD non demensia. Ketrampilan visuospasial merupakan kemampuan kognitif terkait dengan kemampuan untuk memproses informasi visual meliputi pengenalan pola (*recognition*), kemampuan konstruksi (*figure drawing*) dan pengenalan warna (*colour naming*). Gangguan visuospasial pada PD tergantung dari fungsi eksekutif dalam hal perencanaan dan atensi. Gangguan

visuospasial sudah tampak pada gangguan motorik yang ringan seperti gangguan pada penilaian orientasi garis, pengenalan wajah, diskriminasi bentuk, blok konstruksi dan meniru gambar. Gabungan dari defisit visuospasial dan halusinasi dapat meningkatkan risiko perubahan CIND menjadi PDD. Kira-kira 70% PD tanpa demensia menjadi demensia dalam waktu 1 tahun.^{3,5}

Evaluasi fungsi memori pada PD meliputi defisit memori kerja (*working memory*) dan memori eksplisit. Memori kerja merupakan kemampuan mempertahankan informasi dalam *short term memory* dan memanipulasi informasi mnemonik menjadi perilaku adaptif. Kebanyakan studi menemukan memori jangka pendek tetap baik pada PD non demensia. Namun proses eksekutif yang mengoperasikan isi dari memori tersebut yang terganggu. Begitupula halnya dengan memori eksplisit, meskipun informasi baru dapat tersimpan, namun tidak bisa segera diakses sehingga tampak sebagai gangguan dalam penyimpanan informasi. Jadi sama halnya dengan gangguan visuospasial, maka gangguan memori pada PD non demensia tampaknya terganggu sekunder akibat adanya gangguan fungsi eksekutif.⁵

2. PD-related dementia (PDD dan DLB)

Demensia merupakan perkembangan defisit kognitif multipel, menyebabkan gangguan fungsi pekerjaan dan sosial. Demensia yang berkembang sebagai konsekuensi patologi PD disebut dengan *Parkinson's Disease Dementia* (PDD). Demensia pada PD mungkin baru akan terlihat pada stadium lanjut, namun pasien PD telah memperlihatkan perlambatan fungsi kognitif dan gangguan fungsi eksekutif pada stadium awal.³ Prevalensi demensia pada PD berkisar antara 10-40%. Faktor yang berkaitan dengan prevalensi ini adalah usia saat ini, usia saat pertama kali didagnosis PD, derajat keparahan penyakit, depresi, dan adanya gejala Parkinson atipikal.⁵

Studi prospektif juga melaporkan insiden kumulatif PDD 19-53% (dengan periode *follow-up* bervariasi dalam studi ini). Suatu studi prospektif dengan *follow-up* 8 tahun, 78,2% pasien PD berkembang menjadi demensia. Angka insiden bervariasi dari 31,4-122,5 kasus per 1000 orang-tahun dan risiko berkembangnya demensia pada pasien ini enam kali lipat dibandingkan kontrol pada usia yang sama.⁵

Profil neuropsikiatri PDD ditandai dengan gejala sindrom gangguan fungsi eksekutif yang progresif dan fluktuatif, sama seperti pada pasien PD non demensia, namun disertai dengan gangguan aktivitas hidup sehari-hari. Gangguan memori verbal (*immediate* dan *delayed recall*) sering dijumpai, namun tidak seberat gangguan memori pada AD. Kualitas gangguan memori juga berbeda dibandingkan pada AD. Pada AD dan PDD didapatkan gangguan *free recall* namun pada PDD dapat dilakukan koreksi dengan *semantic cueing*.

Terdapat gangguan pada proses *retrieval* bukan pada *encoding* sehingga *recognition memory* masih baik pada PDD. Hal lainnya adalah pada PDD jarang sekali ditemukan gangguan afasia, apraksia dan agnosia seperti pada AD, namun yang seringkali ditemukan walaupun tidak pada semua kasus adalah halusinasi persisten ataupun rekuren dan delusi.^{3,5}

Demensia pada parkinsonisme lainnya adalah *Dementia with Lewy bodies* (DLB) berkisar 15-20% dari jumlah pasien demensia. PDD dan DLB memiliki banyak kemiripan gambaran klinis dan patologis sehingga seringkali sulit dibedakan, kecuali dalam hal waktu terjadinya demensia dan psikosis terhadap gejala parkinsonisme. DLB ditandai oleh gejala penurunan fungsi kognitif progresif dengan atensi berfluktuasi dan adanya halusinasi sebelum ataupun bersamaan dengan gejala motorik parkinsonisme.⁵

Manifestasi Psikotik pada PDD

Gejala psikotik konsisten didapatkan pada PDD dan DLB. Halusinasi (persepsi sensorik tanpa adanya stimulus eksternal) terutama halusinasi visual ditemukan paling sering. Berbeda dengan psikosis karena terinduksi zat ataupun delirium yang sering menyertai PD, halusinasi visual ini bersifat persisten, fluktuatif atau rekuren. Tidak seperti skizofrenia, halusinasi tidak berhubungan dengan gangguan proses pikir, bicara kacau, dengan atau tanpa gejala negatif dan umumnya muncul setelah usia 50 tahun. Halusinasi yang muncul biasanya berbentuk obyek familiar dan cenderung tidak membahayakan, bentuknya beragam seperti misalnya arwah keluarga yang sudah meninggal ataupun jenis binatang tertentu. *Insight* pada awalnya baik namun pada demensia yang progresif tes realita menjadi terganggu, halusinasi berubah menjadi bersifat mengancam dan membahayakan nyawa sehingga memicu kepanikan dan kecemasan. Halusinasi pada DLB khas muncul sebelum gejala motorik parkinsonisme, sedangkan pada PD biasanya gejala halusinasi muncul bertahun-tahun setelah dimulainya gejala motorik, saat terjadinya progresivitas dari defisit kognitif. Halusinasi pada PD terjadi pada awal gejala penyakit, pada beberapa kasus diinduksi oleh zat atau efek komorbid gangguan psikiatri, dengan halusinasi yang bersifat tidak fluktuatif, disertai ketakutan dan bentuknya seringkali halusinasi non-visual. Delusi (keyakinan salah yang bertentangan dengan realita) lebih jarang dikeluhkan dibandingkan halusinasi, biasanya bersifat waham curiga seperti pasangan selingkuh, cemburu atau dibohongi. Terkadang delusi ini juga disertai dengan halusinasi olfaktorik dan atau halusinasi taktil. Gangguan atensi dan fluktuasi kognitif sangat umum terjadi pada PDD.⁵

Aspek Neuropsikologi pada *Parkinson's Disease* dan Penyakit Neurodegeneratif Lainnya

Sejak munculnya terapi levodopa, tingkat mortalitas pasien PD berdasarkan usia dan jenis kelamin tidak berbeda dibandingkan dengan kontrol. Sekitar 60% pasien PD berusia di atas 75 tahun mengalami kematian dan prevalensi PD lansia usia lebih dari 85 tahun sebesar 3%. Kombinasi dari progresivitas penyakit dan *survival rate* yang panjang menyebabkan proporsi PD yang tinggi dan memerlukan perawatan jangka panjang. Perubahan kognitif khas pada PD yaitu defisit yang terbatas pada fungsi memori, visuospasial, atensi dan fungsi eksekutif. Defisit kognitif ringan dapat terjadi pada hampir semua pasien dengan PD namun tidak selalu mengalami demensia. Berikut gambaran fungsi kognitif pada PD dan berbagai penyakit neurodegeneratif lainnya.

Tabel 2. Pola defisit kognitif pada pasien dengan gangguan gerak¹

	PD	PD-D	CBGD	PSP	MSA	HD	AD
Orientation	-	++	-	-	-	-/+	+++
Language							
Naming	-/+	-	-/+	-/+	-/+	-/+	++
Fluency	++	+++	++	++	++	+++	+
Aphasia/paraphasia	-	-/+	++	-	-	-/+	+
Visuospatial function							
Visual memory	-/+	++	-/+	-/+	-/+	+	+++
Spatial reasoning	+	+++	+	++	+	++	++
Visuoconstructive	+	++	++	+	+	++	++
Memory							
Immediate recall	+	++	-/+	-/+	+	+	++
Delayed recall	-/+	++	-/+	-/+	-/+	+	+++
Recognition	-	+	-	+	-	-/+	+++
Praxis	-	++	+++	-/+	-	-/+	+++
Executive function	++	+++	++	+++	++	++	+
Attention	+	+++	+	++	+++	++	+

(-) normal function; (+) mild impairment; (++) moderate impairment; (+++) severe impairment. AD, Alzheimer's disease; CBGD, corticobasal ganglionic degeneration; HD, Huntington's disease; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PD-D, Parkinson's disease with dementia; PSP, progressive supranuclear palsy.

Pemeriksaan Fungsi Kognitif

Semakin berkembangnya minat terhadap terapi medis dan terapi bedah pada disfungsi kognitif dan gejala motorik, maka dibutuhkan tes kognitif singkat yang dapat diberikan secara konsisten pada pemeriksaan klinis PD. Pemeriksaan neurobehavior yang dapat digunakan untuk menilai adanya gangguan fungsi kognitif pada PD antara lain *Mini Mental*/Parkinson (MMSE yang dimodifikasi untuk pasien Parkinson). Penilaian kognitif pada PD menggunakan MMSE menjadi kurang akurat akibat keterlambatan motorik yang terjadi pada PD, sehingga waktu pemeriksaan menjadi lebih lama (waktu normal pemeriksaan MMSE sekitar 10-15 menit). Karena keterbatasan MMSE tersebut maka dibuat modifikasi MMSE yang dikenal dengan *Mini Mental* Parkinson.¹⁰

Pemeriksaan lain yang cukup spesifik untuk menentukan adanya gangguan kognitif pada PD adalah SCOPA-cog (*Scales for Outcomes in Parkinson's disease-cognition*) dan *Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale* (PD-CRS). Namun dari kedua pemeriksaan tersebut dikatakan bahwa PD-CRS lebih akurat karena dapat menilai secara bersamaan gangguan pada sistem kortikal dan subkortikal dibandingkan dengan SCOPA-cog yang hanya dapat menilai jalur fronto-subkortikal. Kulisevsky dan Pagonabarraga telah melakukan tinjauan sistematis terhadap skala kognitif yang digunakan pada PD dan mengidentifikasi PD-CRS sebagai skala yang spesifik dan optimal untuk mendeteksi dini defisit kognitif pada PD dan adanya transisi ke arah PD demensia. PD-CRS untuk penilaian disfungsi kognitif membutuhkan waktu 17 menit pada pasien PD non demensia dan 26 menit pada pasien PDD. Perlu juga dilakukan pemeriksaan untuk menyingkirkan adanya gangguan depresi dan cemas yang mungkin dapat mengganggu hasil pemeriksaan fungsi kognitif.¹¹

Parkinson Study Group (PSG) Cognitive/Psychiatric Working Group selanjutnya menilai 5 instrumen skrining kognitif yang membutuhkan waktu penilaian <15 menit berupa 2 instrumen umum yaitu *Mini-Mental State Examination* (MMSE) dan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dan 3 instrumen spesifik PD yaitu *Mini-Mental* Parkinson (MMP), *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA) dan *Scales for Outcomes in Parkinson's disease-cognition* (SCOPA-cog). MoCA memenuhi kriteria utama yang ditetapkan sebagai standar minimum instrumen skrining kognitif dalam pemeriksaan klinis PD karena dapat dilakukan dengan singkat dan cepat untuk mengidentifikasi gangguan fungsi eksekutif ringan dan selain itu MoCA dapat mencakup semua domain utama kognitif.¹¹

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan farmakologi demensia saat ini lebih bersifat simptomatik dan berdasarkan pada kompensasi akibat hilangnya aktivitas

kolinergik di korteks. Menurunnya proyeksi *ascending cholinergic* dari nukleus basalis Meynert berperan pada PDD dan DLB dengan integritas kortikal relatif masih baik dibandingkan AD. Studi *randomized controlled double blind* menyatakan Rivastigmin, suatu dual *acetyl* dan butiril *cholinesterase inhibitor* telah dianggap sebagai terapi *open label* untuk PDD maupun DLB. Pada studi ini, 410 dari 541 pasien *mild-to-moderately* PD mendapatkan Rivastigmin 3-12 mg per hari selama 24 minggu. Rivastigmin dihubungkan dengan perbaikan yang cukup signifikan pada pasien PDD, namun menimbulkan efek samping berupa mual, muntah dan tremor. Pemberian rivastigmin jangka panjang tampaknya lebih ditoleransi dan lebih bermanfaat. Disarankan untuk pemberian dalam dosis kecil dan ditingkatkan hingga dosis maksimal yang dapat ditoleransi.⁵

Manifestasi psikotik pada PDD dan DLB bisa akibat kontribusi dari faktor endogen (PDD dan DLB) dan faktor eksogen (*substance-induced*). Bila muncul gejala psikotik eksogen, antipsikosis atipikal dan penurunan dosis antiparkinson merupakan strategi yang dapat dipertimbangkan. Pada psikosis endogen, terutama pada DLB dan PDD, *cholinesterase inhibitor* dapat dipilih. Gejala pada PD seringkali hasil dari faktor endogen dan eksogen, sehingga kombinasi strategi keduanya dapat digabungkan.^{5,12}

Memantine yang merupakan antagonis NMDA reseptor digunakan dalam pengobatan demensia Alzheimer namun tidak efektif digunakan pada PDD karena memperburuk gangguan motorik pada PD. Amitriptilin dapat dipertimbangkan untuk pengobatan depresi pada PD tanpa demensia (level C), clozapine harus dipertimbangkan untuk psikosis pada PD (level B). Pemberian obat-obat *anticholinergic* yang sering digunakan untuk pengobatan gangguan motorik pada PD sebaiknya dihindari karena dapat mencetuskan dan memperberat gangguan kognitif. Tindakan pengobatan bedah pada PD tidak serta merta dapat mengobati gangguan kognitifnya. Diet rendah protein sebaiknya dilakukan untuk mengurangi fluktuasi kadar dopamin dan untuk menghindari efek samping dari levodopa.⁵

Ringkasan

Parkinson's disease berisiko mengalami demensia pada stadium lanjut penyakit. Pengenalan diagnosis Demensia yang terkait dengan PD merupakan hal yang penting karena dapat meningkatkan mortalitas dan beban bagi *caregiver*. Gangguan fungsi kognitif terutama pada domain atensi, fungsi eksekutif, visuospasial dan memori. MoCA memenuhi kriteria utama yang ditetapkan sebagai standar minimum instrumen skrining kognitif dalam pemeriksaan klinis PD karena dapat dilakukan dengan singkat dan cepat untuk mengidentifikasi disfungsi eksekutif ringan selain itu mencakup domain kognitif utama. Penggunaan *cholinesterase inhibitor*, rivastigmin (level A) untuk penanganan PDD

karena dapat meningkatkan kemampuan kognitif dan aktivitas harian pasien. Tetap diperlukan penelitian lebih lanjut sehingga penanganan PDD tepat berdasarkan patofisiologi penyakit (yaitu agregasi *alfa-synuclein*) dan mencegah pasien dengan gangguan kognitif PD non demensia kearah PDD.

Daftar Pustaka

1. Steinerman JR, Sebastián EN, Stern Y. Cognitive Aspects of Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Movement Disorders. 2016.
2. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
3. Kelompok studi movement disorder, PERDOSSI. Gejala non motorik penyakit Parkinson. Dalam: Buku panduan tatalaksana penyakit Parkinson dan gangguan gerak lainnya. Edisi pertama. Depok: Penerbit Asem bilan Mathba'ah Utama, 2013.hal.25-48.
4. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease.. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):188-194.
5. Wolters ECh, Laar TV, Berendse HW. Parkinson's Disease-related Cognitive Impairment and Dementia (PDD and DLB). In: Parkinsonism and Related Disorders. Amsterdam: VU University Press, 2008. p.191-197.
6. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009;73(18):1469-1477.
7. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1314-1322.
8. Carlson, NR. Neurotransmitter and neuromodulators. In: Physiology of Behavior. Eight Edition. Massachusetts: Pearson, 2004. p.112-128.
9. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*. 2008;86(3):141-155.
10. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, et al. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;15;23(7):998-1005.
11. Chou KL, Amick MM, Brandt J, et al. A Recommended Scale for Cognitive Screening in Clinical Trials of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;15;25(15): 2501-2507.
12. Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1581-1587.

INFEKSI INTRAKRANIAL PADA CEDERA KRANIOSEREBRAL

Prof. Dr. dr. A.A. Raka Sudewi, Sp.S(K)

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

Cedera kranioserebral dengan luka terbuka dapat menimbulkan infeksi intrakranial seperti meningitis, serebritis, ataupun abses otak. Luka terbuka akan membuka akses langsung masuknya bakteri ke dalam otak, sehingga otak/cairan serebrospinal terkontaminasi oleh mikroorganisme/bakteri. Diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat dan cepat dapat menurunkan kejadian mortalitas maupun morbiditas.

Pendahuluan

Infeksi intrakranial merupakan komplikasi yang serius pada cedera kranioserebral dengan luka terbuka. Kejadian infeksi intrakranial seperti meningitis, serebritis, abses otak merupakan infeksi yang relatif jarang dijumpai pada cedera kranioserebral. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Lin C, dkk (2015) sekitar 6,54% mengalami infeksi intrakranial setelah cedera kranioserebral yang berakibat pada peningkatan kejadian mortalitas dan morbiditas. Angka mortalitas pada infeksi sekitar 28%. Kebocoran pada saluran cairan serebrospinal merupakan faktor risiko terjadinya infeksi intrakranial berupa meningitis. Prognosis yang kurang baik sering dihubungkan dengan kejadian terjadinya gangguan fungsi kognitif.

Patogenesis

Infeksi intrakranial seperti meningitis/serebritis merupakan komplikasi pada cedera kranioserebral dengan luka terbuka. Luka akibat fraktur tulang kepala terbuka memungkinkan kuman patogen mempunyai akses langsung masuk ke otak atau aliran cairan serebrospinal. Bakteri dapat bertahan dari sistem imun inang karena terbatasnya jumlah sistem imun pada sistem saraf pusat. Mikroorganisme seperti bakteri akan bereplikasi secara tidak terkendali dan merangsang kaskade inflamasi meningen. Proses inflamasi ini melibatkan peran dari sitokin yaitu *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin(IL)-1, *chemokin*, IL-8, dan molekul proinflamasi lainnya sehingga terjadi pleositosis dan kerusakan neuronal. Peningkatan konsentrasi TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-8 merupakan ciri khas meningitis bakterial. Data-menunjukkan bahwa proses ini dimulai oleh ligasi komponen bakteri (seperti peptidoglikan, lipopolisakarida) untuk mengenali reseptor (*Toll-like receptor*).

Diagnosis dan Gejala Klinis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis, pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan cairan serebrospinal, foto rontgen untuk melihat adanya fraktur dan CT *scan* kepala untuk melihat adanya kelainan anatomi di otak. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda perangsangan meningen atau tanda disfungsi serebri fokal atau difus seperti *confusion*, gelisah, delirium sampai koma, biasanya disertai suhu tubuh yang

meningkat dan fotofobia. Tanda-tanda rangsang meningen didapatkan pada sebagian penderita meningitis bakteri seperti tanda Brudzinski, Kernig ataupun kaku kuduk merupakan petunjuk yang sangat membantu dalam menegakkan diagnosis meningitis. Adanya defisit neurologi fokal, diagnosis mungkin mengarah pada serebritis/abses serebri. Diagnosis etiologi ditegakkan melalui isolasi bakteri dari cairan serebrospinal yang dibiakkan. Peradangan pada meningen ditandai oleh pleositosis, peningkatan kadar protein, dan penurunan kadar glukosa cairan serebrospinal.

Penatalaksanaan

Pemberian cairan yang memadai, mencegah hipoksia serta menjaga sirkulasi/tekanan darah tetap memadai/stabil dan pemberian antibiotik merupakan hal yang sangat penting. Antibiotika disesuaikan dengan mikroba penyebab dari hasil biakan, dipilih antibiotika yang dapat melewati sawar darah-otak. Antibiotika pada meningitis atau fase awal serebritis pada cedera kranioserebral dapat menghambat pertumbuhan mikroba yang berkontribusi pada penyembuhan. Terapi empiris sebelum ada hasil biakan dapat diberikan. Cefotaxime dengan total dosis 8-12 gram/hari dan ceftriaxone dengan total dosis 4 gram/hari memberikan aktivitas yang baik melawan kebanyakan *S. pneumoniae* yang resisten terhadap penicillin. Kombinasi vancomycin dan cefotaxime dianjurkan untuk penderita *S. pneumoniae* meningitis sebelum uji sensitivitas antimikroba dilakukan. Cefotaxime dosis tinggi efektif untuk abses serebri dikombinasi dengan metronidazole. Metronidazole mempunyai karakteristik farmakokinetik yang sempurna, dengan absorpsi oral yang baik dan penetrasi yang sempurna ke dalam cairan serebrospinal. Metronidazole mempunyai aktivitas bakterisidal yang sangat baik melawan kuman anaerob. Deksametason sebagai pengobatan anti edema serebri masih kontroversi. Terapi antipiretik/analgetika dan terapi simptomatik lainnya kalau diperlukan. Evaluasi dengan CT-scan sangat penting untuk menentukan respons terapi, adanya komplikasi seperti hidrosefalus dan menentukan tahap perkembangan serebritis/abses, termasuk diameter dan lokasinya.

Simpulan

Infeksi intrakranial seperti meningitis, serebritis/abses pada cedera kranioserebral dengan luka terbuka dapat memberikan akses masuknya bakteri ke intrakranial (otak/aliran cairan serebrospinalis). Kejadian ini dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas.

Daftar Pustaka

1. Ropper AH dan Samuels MA. Adams and Victor's: Principles of Neurology. Ninth Edition. New York: McGraw Hill, 2009.
2. Hakan T, Ceran N, Erdem I, Berkman MZ, Gökaş. P. Bacterial brain abscesses: An evaluation of 96 cases. J Infect. 2006;52(5):359-366.
3. Harrison FC, Whiteneck G, Devivo MJ, Hammond FM, Jha A. Causes of death following 1 year post injury among individual with traumatic brain injury. J head trauma Rehabil. 2006;21(1):22-33.

4. Lin C, Zhao X, Sun H. Analysis on the risk factors of intracranial infection secondary to traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2015;18(2):81-83.
5. Sharma BS, Gupta SK, Khosla VK. Current concepts in the management of pyogenic brain abscess. *Neurol India.* 2000;48(2):105-111.

CAROTICO-CAVERNOUS FISTULA

dr. Kumara Tini, Sp.S, FINS

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Carotico-cavernous fistula (CCF) adalah komunikasi arteriovenous antara arteri karotis atau cabangnya dengan sinus kavernosus (CS). CCF secara klasik menimbulkan *Dandy's clinical triad* yaitu *pulsatile* eksoftalmus, kemosis dan bruit.

CCF secara klasik dibagi berdasarkan: (a) etiologi (spontan dan traumatik), (b) laju aliran (cepat dan lambat), dan (c) angioarsitekturnya (fistula langsung (*direct*) antara arteri karotis dan CS dan fistula tidak langsung (*indirect*) atau *dural arteriovenous fistula* antara arteri meningen dan CS).

Barrow membagi hanya berdasarkan suplai arteri CCF. Berdasarkan hal ini, CCF dibagi menjadi:

- Tipe A: komunikasi langsung antara arteri karotis interna (ICA) dengan CS, biasanya laju alirannya cepat (*high flow*).
- Tipe B, C, dan D adalah *dural arteriovenous fistula* (DAVFs) yang di suplai oleh arteri meningen dari ICA atau ECA atau keduanya.
 - Tipe B jarang terjadi dengan *feeding artery* cabang dari ICA.
 - Tipe C *feeding artery* berasal dari cabang-cabang ECA.
 - Tipe dural yang paling umum terjadi adalah tipe D dimana suplai berasal baik dari ICA ataupun ECA. Subklasifikasinya ada D1 bila unilateral dan D2 bila bilateral.¹

Etiologi dan Patologi

Fistula langsung (*direct*), tipe A adalah yang paling umum terjadi dan biasanya terjadi pada usia muda akibat kecelakaan lalu lintas ataupun luka penetrasi. Kira-kira 20% dari tipe A ini terjadi secara spontan akibat pecahnya aneurisma di ICA atau kelemahan dinding ICA yang menembus masuk ke CS.

Laju aliran sangat tergantung pada ukuran dari ostium dan drainase vena. *Complete steal* dari ICA terjadi kira-kira 5% dari kasus. Ukuran ostium umumnya 2,6 mm. Ukuran ini umumnya dapat ditutup dengan balon bervolume 0.28cc atau ekuivalen dengan balon berukuran 7mm x 9mm. Pada CCF traumatic biasanya terjadi bilateral.

Carotico-cavernous fistula (CCF) spontan terjadi lebih banyak pada orang yang lebih tua dan wanita. CCF spontan terjadi dapat akibat ruptur dari aneurisma di ICA pars kavernous atau karena kelemahan langsung dari ICA baik kongenital atau aterosklerosis.²

Gambaran Klinis

Carotico-cavernous fistula (CCF) traumatik akan menimbulkan segera *bruit* intrakranial yang dapat didengar oleh pasien atau pada saat terbangun pasien mengeluhkan adanya suara yang mengganggu. Adanya bengkak disekitar wajah akibat trauma akan menyebabkan sulitnya untuk mengenal CCF yang sudah terjadi. Bruit dan gambaran klinis di mata juga dapat terjadi beberapa saat

kemudian. Pada kasus akibat ruptur aneurisma, gambaran klinis seperti nyeri, kemosis, dan proptosis dapat terjadi dengan cepat.

Pemeriksaan non-invasif harus dikerjakan sebagai langkah pertama, dengan gambaran *imaging* yang khas. Gambaran tersebut seperti dilatasi CS dan *Superior Ophthalmic Vein* (SOV), dilatasi *secondary pial vein*, proptosis, edema jaringan lunak dan periorbita, edema dan perdarahan intrakranial, demikian juga aliran abnormal CS pada MRA.

Sequelae pada neuro-oftalmologi terjadi pada hampir sebagian besar pasien; 90% terjadi proptosis, injeksi konjungtiva, dan kemosis, 50% terjadi kerusakan kornea dan diplopia, 50% kerusakan nervus trigeminalis, peningkatan tekanan intraokuler, dan kebutaan, 25% nyeri. Gejala mata kemosis, proptosis dan mata merah dapat terjadi bilateral akibat drainase CS yang saling berkomunikasi (*intercommunicating*).

Lima persen pasien mengalami perdarahan intrakranial dan 1-2% mengalami epistaksis. Epistaksis bisa terjadi akut atau jauh dari riwayat trauma akibat pecahnya pseudoaneurisma *varix* CCF. Gejala peningkatan tekanan intrakranial menyeluruh dan hipertensi vena terjadi akibat tertutupnya jalur keluarnya vena. CCF tipe A akan mengalami kebutaan pada 1,5% kasus, 1,5% koma akibat hipertensi vena, 1,5% perdarahan intraserebral, 2% dengan gambaran edema pada CT-*scan*, dan 2% epistaksis yang mengancam nyawa.³

Manajemen

Penutupan spontan dari CCF langsung (*direct*) traumatik sangat jarang terjadi. Biasanya terjadi pada kasus aliran lambat. Hilangnya tanda okuler dan *bruit* tidak selalu mengindikasikan penutupan fistula tipe A dengan aliran cepat. Drainase menuju ke vena-vena pial dan sinus Petrosus dapat persisten setelah penutupan SOV.

Pengambilan keputusan pada kasus dengan gejala oftalmik yang menghilang adalah adanya CS *varix*, pseudoaneurisma, dan aliran menuju vena kortikal. Aliran vena kortikal umum terjadi pada CCF tipe A. Secara umum, 32% terjadi drainase menuju ke vena serebri media atau vena Sylvian, 26% menuju anterior pontomesensefalik, lateral mesensefalik, petrosal atau vena serebela sampai dengan 3 tahun pasca trauma. Kurangnya drainase menuju SOV dan vena petrosal mengindikasikan risiko perdarahan lebih tinggi. Koma terjadi pada 8% CCF dengan drainase menuju fossa posterior *pial venous*.

Penutupan dengan balon saat ini menjadi pilihan utama terapi. Bila fistula terlalu lebar kombinasi dengan material emboli lainnya seperti koil dapat dipertimbangkan. CCF tipe A dapat di terapi dengan efektif. Presevasi ICA dengan penutupan fistula adalah tujuan dari terapi yang efektif dan aman.⁴

Daftar Pustaka

1. Barrow D, Spector R, Landman J, et al. Classification and treatment of spontaneous carotid cavernous sinus fistula. *J Neurol Surg.* 1985;62:248-256.

2. Lewis AI, Tomsick TA, Tew JM. Management 100 consecutive direct carotid-cavernous fistula: a result treatment with detachable balloons. *Neurosurgery*. 1995;36:239-244.
3. Iida K, Uozumi T, Arita K, et al. Steal phenomenon in a traumatic carotid-cavernous fistula. *J Trauma*. 1995;156:393-395.
4. Lasjaunias P, Berenstein A. Arteriovenous Fistula (AVFs). *Surgical Neuroangiography*. Vol 2. New York: Springer-Verlag, 1990. p.202.

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is a critical public health and socioeconomic problem throughout the world. By the year of 2020, it is a major cause of death, especially among young adults, a lifelong disability is common in those who survive, and the occurrence of epilepsy that is also referred to as posttraumatic epilepsy (PTE).¹

Posttraumatic epilepsy (PTE) is defined as two or more seizures, thought to be related to the injury itself, that follow a traumatic injury occurring later than one week following the injury.²

Seizure occurring early after TBI are usually distinguished from epilepsy (recurrent unprovoked seizures) because they differ with respect to mortality and prognosis. The risk of early seizure ranges from about 2% in population based studies to 14-30% in patient with severe TBI.³

As for the biological basis of PTE, numerous studies have noted various causes. There are still debates as to the exact causes leading to PTE, making treatment a challenge. Current lines of treatment are structured in a step wise process beginning with anti epileptic drugs treatment following the general guidelines used for other types of acquired epilepsy. Monotherapy or, if clinically indicated following failure of one or two single AEDs, polytherapy with a combination of at least two AEDs of different pharmacological mechanisms should be used. then moving to surgery for medically refractory epilepsy.²

Clinician should follow the general treatment principles of aiming for complete freedom from seizures and using the least amount of AED to achieve satisfactory seizure control with minimal or no side effect.^{4,5}

References

1. Rozenbeek B, Mas AIR, Menon DK. Changing pattern in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:231-6.
2. Puvanachandra. The burden of traumatic brain injury in Asia. *Pak J Neurol Sci.* 2009;4(1):27-32.
3. McDonell E, Koloakowsky-Hayner SA. Post traumatic epilepsy: A review of triggers and potential treatments after brain injury. *J Neurorehabilitation Eng.* 2015;1:15.
4. Christensen J. Traumatic brain injury. *Epilepsia.* 2012;53:43-47.
5. Chen JWY, Ruff RL, Eavey R, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment. *JRDD.* 2009;46 (6):685-696.

TREMOR ESENSIAL: DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAANNYA

dr. I Wayan Kondra, Sp.S(K)

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Warmadewa Denpasar

Pendahuluan

Tremor esensial yang juga disebut tremor familial, tremor idiopatik, tremor senilis atau tremor esensial benigna, timbul pada waktu bergerak atau merentangkan tangan. Tremor ini dianggap benigna karena biasanya tidak disertai oleh gangguan neurologis lain. Namun ia dapat mengakibatkan hambatan yang berarti, hambatan fisik dan psikososial.

Hambatan fisik misalnya pada waktu menulis, minum dari mangkuk atau gelas, makan, berpakaian, melakukan gerakan yang halus (menjahit, membedah). Pada penelitian di lapangan didapatkan bahwa tiga-perempat pasien tremor esensial melaporkan mengalami disabilitas.

Tremor esensial adalah tremor aksi yang merupakan kombinasi tremor kinetik dan tremor postural. Tremor kinetik adalah tremor yang timbul waktu bergerak. Tremor postural adalah tremor yang timbul bila bagian tubuh tersebut ditempatkan pada posisi yang melawan gaya berat (gravitasi), misalnya pasien disuruh merentangkan lengan-tangannya serta memekarkan jari-jarinya.

Penderita tremor esensial sering disalah-diagnosis sebagai penderita penyakit Parkinson. Bila kita hati-hati menganalisis penampakan klinisnya, hal ini tidak akan terjadi. Pada tremor esensial, tremor timbul bila ekstremitas direntangkan atau digerakkan, dan bukan sedang waktu istirahat. Frekuensi tremor esensial lebih tinggi (4-12 Hz). Frekuensi tremor pada penyakit Parkinson 3-10 Hz. Pada tremor esensial tidak ditemukan rigiditas, langkah pendek dan menggeser atau mikrografi. Namun ada juga pasien yang menderita kedua jenis tremor tersebut, yaitu tremor esensial dan penyakit Parkinson.

Tremor pada tremor esensial paling sering melibatkan ekstremitas atas, namun kepala dan pita suara kadang-kadang terlibat, dan jarang-jarang mengenai badan, tungkai, dan juga lidah dan dagu. Kelainan ini biasanya progresif secara lambat.

Prevalensi

Tremor esensial merupakan sindrom tremor yang paling sering dijumpai pada orang dewasa. Dari penelitian populasi didapatkan prevalensi tremor esensial berkisar dari 0,4%-6%. Prevalensi ini meningkat dengan bertambahnya usia. Tremor esensial melibatkan sekitar 23% kelompok usia lanjut. Tidak didapatkan perbedaan jenis kelamin.

Etiologi Dan Patologi

Etiologi dan patofisiologi dari tremor esensial belum diketahui dengan pasti. Pada banyak kasus didapatkan bahwa tremor esensial diturunkan secara autosomal dominan yang berhubungan dengan tiga lokus (yaitu kromosom ETM1 pada 3q13, ETM2 pada 2p22-25, dan lokus 6p23). Riwayat keluarga positif ditemukan pada 50% penderita. Tremor esensial dapat juga ditemukan secara

sporadis, menunjukkan faktor lingkungan termasuk toksin dapat berkontribusi pada penyebab penyakit ini.

Diduga bahwa serebelum, talamus, nukleus-nukleus di batang otak seperti oliva inferior, lokus ceruleus dan nukleus ruber memainkan peranan penting dalam patogenesis tremor esensial. Disfungsi traktus olivoserebelaris diduga merupakan penyebab tremor esensial. Terdapat peningkatan getaran (osilasi) dari traktus olivoserebelaris ke traktus rubrotalamikus.

Penelitian *magnetic resonance spectroscopy* menunjukkan adanya kerusakan atau hilangnya neuron pada tremor esensial, mengindikasikan bahwa tremor esensial mungkin suatu penyakit neurodegeneratif.

Gambaran Klinis

Gejala pertama berupa tremor waktu bergerak atau merentangkan tangan dengan frekuensi kurang dari 7 Hz yang melibatkan jari tangan dan tangan. Sekitar 50% responsif (berkurang) terhadap alkohol. Tremor ini khas dijumpai pada dewasa muda (umur 40 tahun keatas) dan meningkat dengan bertambahnya usia. Menulis dapat terganggu pada stadium dini, kemudian dapat timbul gangguan pada waktu menggunakan alat makan, dan minum dari mangkuk atau gelas.

Setelah beberapa tahun dapat terjadi tremor kepala, wajah, rahang, pita suara, lidah, badan, dan tungkai bawah. Pada tremor esensial, dapat ditemui tremor kepala tersendiri tetapi umumnya tremor mulai di tangan dan kemudian dapat menyebar ke bagian lainnya. Tremor kepala dapat dengan/ tanpa distonia.

Gejala di atas dapat dieksaserbasi oleh stres, kelelahan, minum kopi, atau temperatur yang ekstrem. Tremor pada pita suara dapat menimbulkan disfonia dengan suara bergetar ritmik bila bicara. Pada penelitian pasien tremor esensial didapatkan adanya gangguan penciuman (penghidu) yang tidak berkorelasi dengan beratnya tremor.

Diagnosis

Diagnosis tremor esensial dapat ditegakkan melalui pemeriksaan klinis.

Pedoman yang dapat dipergunakan adalah:

1. Didapatkan tremor aksi (kinetik atau postural) yang umumnya bilateral pada tangan dan lengan bawah (dan bukan tremor istirahat) atau dapat ditemui tremor kepala tersendiri tanpa distonia.
2. Tidak ditemukan gejala neurologis lain (seperti rigiditas, langkah pendek dan menggeser, mikrografi, dll) kecuali fenomena *cogwheel* (tahanan waktu dilakukan gerakan pasif, yang mungkin sekunder oleh tremor).

Kriteria tambahan yang dapat membantu diagnosis adalah:

1. Riwayat keluarga yang positif. Di dalam keluarga ada yang menderita penyakit yang sama (esensial tremor).
2. Bereaksi baik (tremornya berkurang) terhadap alkohol.
3. Sudah berlangsung lama (lebih dari 3 tahun), kriteria ini dapat digunakan untuk membantu mengeksklusi tremor penyakit Parkinson, karena sebagian besar penderita penyakit Parkinson sudah mempunyai gejala lain setelah beberapa tahun.

Pada *performance test* pasien disuruh menulis, menggambar, mengambil benda atau minum dengan gelas, akan tampak tremor yang lebih nyata.

Kemungkinan penyakit lain harus ditelusuri bila dijumpai gejala berikut, yaitu tremor yang unilateral, tremor fokal, tremor tungkai, gangguan cara berjalan (*gait*), rigiditas, bradikinesia, tremor istirahat, dan perjalanan penyakit yang cepat.

Penatalaksanaan

1. Belum ada terapi kausal

Obat-obat yang dapat memicu tremor harus ditelusuri dan dipertimbangkan apakah dapat dihentikan misalnya valproat, trisiklik antidepresan, *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), steroid, siklosporin, amiodaron, derivat amfetamin, agonis beta, teofilin, dan efedrin.

Penyakit-penyakit lain yang dapat mengakibatkan tremor, juga harus diselusuri misalnya hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, penyakit Wilson, defisiensi vitamin B12, gagal ginjal, feokromositoma.

2. Terapi simptomatik

Terapi simptomatik pada tremor esensial tergantung dari gangguan fungsi (disabilitas) yang diakibatkannya. Tremor esensial yang ringan belum perlu diterapi tetapi bila sudah mengakibatkan hambatan (disabilitas) perlu diterapi.

Terapi simptomatik yang diberikan dapat berupa:

- Terapi farmakologik
- Terapi bedah

Pada terapi farmakologik dapat diberikan:

- Obat lini pertama: propranolol dan pirimidone.
- Obat lini kedua: topiramate, gabapentin, levetiracetam, benzodiazepine seperti alprazolam, injeksi lokal toksin botulinum.
- Obat lini ketiga: clozapine dan mirtazapine

Bila obat lini pertama kurang berhasil, dapat ditambahkan obat lini kedua atau lini ketiga.

Bila obat-obat diatas juga tidak berhasil dapat dilakukan terapi bedah yaitu talamotomi atau *thalamic deep brain stimulation* (DBS).

3. Terapi non-farmakologik dengan mengubah gaya hidup (*lifestyle*):

- Hindari minum kopi
- Belajar relaksasi: hindari/ kurangi stres dan kecemasan misalnya dengan meditasi, yoga, hipnosis, dan lainnya.
- Tidur yang cukup

4. Fisioterapi: pada tremor suara dilakukan terapi wicara

Terapi Farmakologi

1. Propranolol (penyekat beta)

Terapi dengan propranolol dapat mengurangi amplitudo tremor namun frekuensi tremor tidak berubah. Diperkirakan 50–70% pasien akan mengalami perbaikan gejala. Reduksi tremor rata-rata 50–60%.

Propranolol lazim dimulai dengan dosis 20 mg/hari, ditingkatkan tiap minggu dengan tambahan dosis 20 mg/hari, sesuai respons. Dosis harian biasanya dibagi atas 3–4 kali pemberian.

Propranolol *sustained release/ long acting* diberikan satu kali sehari. Dosis optimal biasanya 240–320 mg/hari. Dosis melebihi 320 mg tidak memberikan efek tambahan. Mekanisme kerja propranolol tidak diketahui. Efek samping propranolol ialah depresi, lelah, energi menurun, somnolen, impoten, mual, diare, *rash*, insomnia, disfungsi ereksi, dan gangguan memori. Pada lanjut usia (lansia) dapat dijumpai rasa puyeng, kehilangan memori, dan menurunnya konsentrasi. Propranolol dikontraindikasikan bagi pasien dengan asma bronkial atau penyakit bronkospastik.

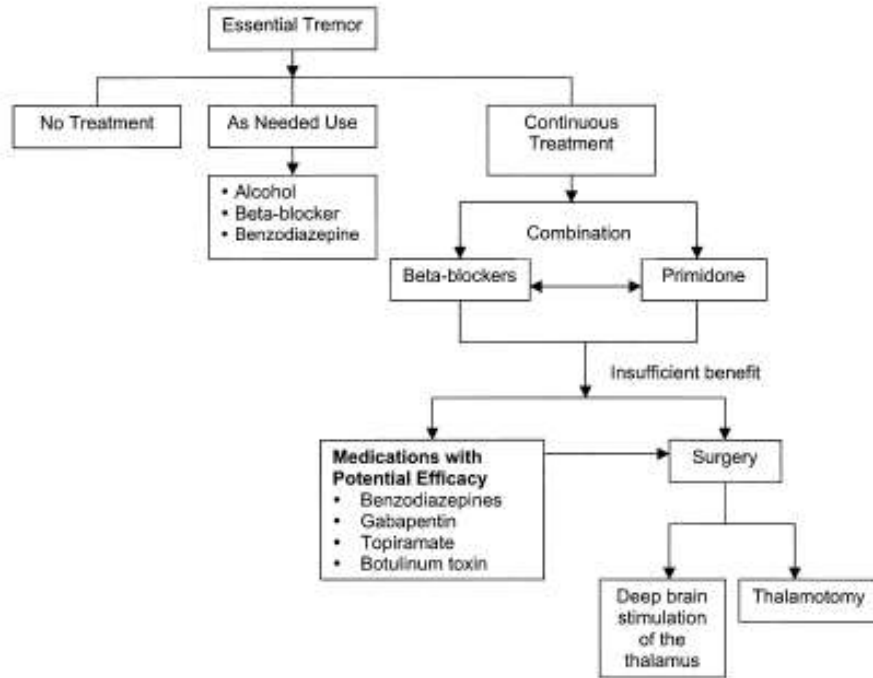


Figure. Treatment algorithm for essential tremor.

Penyekat beta lain yang dapat digunakan untuk terapi tremor esensial ialah metoprolol dan nadolol. Metoprolol berkhasiat terhadap tremor esensial dengan dosis 100–200 mg/hari, dibagi dalam beberapa kali pemberian. Nadolol berkhasiat terhadap tremor esensial, masa paruhnya 24 jam dan dapat diberikan satu kali sehari, hal ini dapat meningkatkan kepatuhan pasien minum obat. Penghentian betablocker harus dilakukan secara bertahap.

2. Primidone (mysoline)

Primidone dikenal sebagai obat antikonvulsan (antiepilepsi) yang dimetabolisme menjadi phenylethylmalonamide dan fenobarbital. Penelitian menunjukkan bahwa primidone secara bermakna mengurangi beratnya tremor pada pasien dengan tremor esensial. Mekanisme kerja primidone tidak diketahui. Biasanya dosis primidone dimulai dengan 25 mg/hari, dan ditingkatkan sesuai respons. Peningkatan dosis tiap minggu dengan dosis 25–50 mg/hari. Efek samping primidone berupa somnolen, vertigo, ataksia, mual dan gejala seperti flu.

Efek samping dapat diminimalkan bila mulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan dengan dosis rendah pula secara perlahan. Pada terapi tremor esensial pemberian primidone dapat dikombinasi dengan propranolol.

3. Gabapentin (antikonvulsan)

Penelitian menunjukkan bahwa gabapentin berkhasiat mengobati tremor esensial. Pemberiannya dimulai dengan dosis 300 mg/hari dan kemudian dapat ditingkatkan sesuai respons sampai 1200–3600 mg/hari. Efek samping gabapentin dapat berupa mual, kelelahan, sempoyongan.

4. Topiramate (antikonvulsan)

Topiramate, suatu antikonvulsan, yang beraksi terhadap kanal natrium dan kalium dan meningkatkan aktivitas GABA dan menghambat karbonik anhidrase, mempunyai khasiat mengobati tremor esensial. Pemberian topiramate dimulai dengan dosis 25 mg/hari sesuai respons. efek sampingnya ialah parestesia, berat badan menurun, batu ginjal.

5. Alprazolam (benzodiazepin)

Pada penelitian didapatkan bahwa alprazolam efektif mengurangi tremor pada pasien dengan tremor esensial. Alprazolam dapat dipakai sebagai obat alternatif pada tremor esensial yang lanjut, bila pasiennya tidak dapat mentoleransi propranolol atau primidone. Dosis awal dimulai dengan 0,75 mg/hari dan dapat ditingkatkan sampai 2,75 mg/hari. efek sampingnya dapat berupa sedasi dan kelelahan.

6. Denervasi kimiawi dengan toksin botulinum

Toksin botulinum mengakibatkan kelumpuhan otot melalui kerjanya pada ujung saraf perifer dengan memblokir pelepasan asetilkolin. Obat ini efektif terhadap berbagai distonia fokal dan merupakan salah satu terapi pilihan. Obat ini juga berkhasiat terhadap spastisitas dan berbagai gangguan gerak misalnya tremor esensial. Injeksi toksin botulinum pada tangan penderita tremor esensial berkhasiat bermakna terhadap tremor postural, namun tidak terhadap tremor kinetik.

Injeksi diberikan pada fleksor dan ekstensor pergelangan tangan dengan dosis dapat rendah 50 U atau tinggi 100 U. Durasi respons maksimumnya ialah 10,5 minggu. Efek sampingnya yang paling sering ialah kelemahan pada tangan yang terkait dosis. Pengobatan dengan injeksi toksin botulinum terutama diberikan pada pasien tremor esensial yang mengenai kepala, suara dan tangan.

7. Alkohol

50–60% penderita tremor esensial berespons terhadap pemberian alkohol. Responsnya dramatis dan dapat berlangsung selama 45–60 menit. Efek alkohol ini dapat dimanfaatkan untuk pengobatan *occasional* (kalau perlu) pada penderita tremor esensial misalnya bila menjahit atau membedah. Mekanisme kerja alkohol tidak diketahui, namun pada satu penelitian didapatkan bahwa pada tremor esensial, alkohol menurunkan peningkatan aliran darah regional di serebelum.

Terapi Bedah Pada Tremor Esensial

1. *Thalamic deep brain stimulation* (DBS)

DBS dapat digunakan pada tremor esensial. DBS unilateral pada talamus secara efektif mengurangi tremor kontralateral pada penderita tremor esensial yang mengenai ekstremitas.

DBS efektif selama paling sedikit satu tahun. Pada DBS bilateral didapatkan efek samping yang nyata pada bulbar dan disartria.

2. Talamotomi

Pada penelitian didapatkan bahwa DBS sama efektifnya dengan talamotomi, tetapi stimulasi talamik (DBS) mempunyai lebih sedikit efek samping dan kemajuan fungsi yang lebih dramatis pada pengobatan tremor esensial.

3. Pisau gamma (*Gamma-knife*).

Pisau-gamma memungkinkan untuk melakukan bedah penyinaran secara non-invasif dan tidak membutuhkan anestesi umum.

Teknik ini ada yang tidak setuju digunakan pada tremor esensial, karena lesi tidak dapat ditempatkan dengan tepat dan lesi yang luas dapat mengakibatkan efek samping yang berat. Ada beberapa laporan yang menunjukkan bahwa talamotomi dengan pisau-gamma berkhasiat pada terapi tremor esensial.

Ringkasan

Tremor esensial merupakan tremor aksi (kombinasi tremor kinetik dan tremor postural). Tremor ini timbul pada waktu bergerak atau merentangkan tangan. Etiologi dan patofisiologinya belum diketahui dengan pasti. Pada banyak kasus didapatkan bahwa tremor esensial diturunkan secara autosomal dominan. Di samping faktor keturunan, diduga ada juga faktor lingkungan yang dapat menyebabkan tremor esensial. Diduga bahwa serebelum, talamus dan nukleus-nukleus di batang otak memainkan peranan penting dalam patogenesis tremor esensial. Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya tremor aksi (tremor kinetik atau postural) yang bilateral pada tangan dan lengan bawah (dan bukan tremor istirahat). Atau dapat ditemui tremor kepala tersendiri tanpa distonia. Tidak ditemukan gejala neurologis lain kecuali fenomena *cogwheel*. Diagnosis akan menjadi lebih kuat lagi bila ada riwayat keluarga yang positif, bereaksi baik

terhadap alkohol, dan tremor ini sudah berlangsung lama (lebih dari 3 tahun). Terapinya hanya simtomatik dan dengan mengubah gaya hidup.

Daftar Pustaka

1. Deuschl G, Lorenz D. Essential tremor. In: Gasser, ed. Essential tremor. Germany: University of Kiel, 2003.
2. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: Therapies for Essential Tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64(12):2008-2020.
3. Nahab FB, Pekham E, Hallett M. Essential Tremor, Deceptively Simple. *Pract Neurol*. 2007;7(4):222-233.
4. Benito – Leon J, Louis ED. Essential Tremor: Emerging Views of a Common Disorder. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(12):666-678.
5. Pal PK. Guidelines for management of essential tremor. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(Suppl1):S25-S28.
6. Pahwa R, Lyons K. Essential Tremor: Differential Diagnosis and Current Therapy. *Am J Med*. 2003;115(2):134-142.

7. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, et al. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:401-408.
8. Elble RJ. What is essential tremor? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(6):353.
9. Zesiewicks TA, Kuo SH. Essential tremor. *BMJ Clin Evid*. 2015;1206.

PSYCHOGENIC MOVEMENT DISORDERS

Ida Ayu Sri Indrayani, Sp.S

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

Gangguan gerak psikogenik (*Psychogenic Movement Disorder/PMD*) atau yang disebut juga dengan gangguan gerak fungsional merupakan masalah yang sering ditemui dalam praktek klinis yaitu sekitar 2-25% populasi pasien di klinik neurologi. Pasien sering menemui beberapa dokter sebelum sampai akhirnya diidentifikasi sebagai gangguan gerak psikogenik (*PMD*). Penyakit ini harus bisa diidentifikasi lebih awal sehingga menghindari pemeriksaan diagnostik yang tidak perlu, mengurangi biaya pemeriksaan, serta pengobatan yang tidak tepat yang dapat menyebabkan efek samping berbahaya. Untuk itu, diagnosis awal merupakan tindakan yang tepat untuk penyembuhan pasien.

Kata Kunci: Gangguan gerak fungsional, psikogenik

Pendahuluan

Gerak merupakan interaksi antara sistem piramidal (sentral dan perifer), sistem ekstrapiramidal, dan serebelum. Gerak dimulai dari sistem piramidal, diperhalus dengan proses fasilitasi dan inhibisi oleh sistem ekstrapiramidal, dan dikoordinasi oleh serebelum. Gangguan gerak sendiri timbul apabila ada kelainan pada salah satu atau beberapa dari sistem yang mengatur gerak. Tetapi yang dimaksud dengan gangguan gerak disini adalah yang tidak terkait dengan kelumpuhan atau spastisitas otot.

Klasifikasi gangguan gerak dibagi menjadi dua yaitu akibat gangguan fasilitasi gerak sehingga memunculkan gerakan hipokinesia dan gangguan dalam supresi gerak sehingga muncul gerakan hiperkinesia. Gerakan hipokinesia terdiri dari gerakan rigiditas, bradikinesia, dan *freezing*. Sedangkan gerakan hiperkinesia terdiri dari tremor, korea, balismus, atetosis, distonia, mioklonus, *tic*, akatisia, stereotip, dan *restless leg syndrome*.

Gangguan Gerak Psikogenik

Gangguan gerak psikogenik merupakan bagian dari penyakit neurologi yang merupakan area abu-abu antara neurologi dan psikiatri. Banyak terminologi yang digunakan untuk menjelaskan permasalahan dengan patofisiologi yang mendasari pada penyakit psikogenik termasuk PMD. Terminologi psikogenik, konversi, atau somatisasi secara langsung mengarahkan penyebab gejala fisik yang ada dimediasi oleh psikologikal. Konversi dan somatisasi digunakan untuk diagnosis spesifik yang memerlukan adanya pencetus psikologikal dan pengecualian tidak berpura-pura. Saat ini yang digunakan adalah istilah fungsional yang menurut Trimble sebagai gangguan fungsional sistem saraf, dimana penyebabnya harus didefinisikan memiliki nilai berbeda dengan penggunaannya sebagai anonim yang sopan untuk gangguan psikiatri.¹

Gangguan gerak fungsional merupakan bagian yang luas dari gejala neurologikal yang fungsional atau psikogenik. Beberapa gejala dan pemeriksaan sering didapatkan pada pasien dengan PMD terlepas dari fenomenologi gangguan gerak. Gejala ini bukan merupakan diagnosis PMD tetapi membantu proses diagnostik. Pasien biasanya menyebutkan gejalanya mendadak mungkin dicetuskan oleh kejadian fisik (misalnya cedera atau penyakit). Gejala berkembang cepat menjadi berat. Pasien mungkin melaporkan gejalanya bervariasi dalam tingkat keparahan termasuk remisi lengkap dan berulang mendadak. Gejala neurologis selain gangguan gerak biasanya konsisten dengan penyakit fungsionalnya seperti tanda Hoover's, kelemahan berjalan, dan pola hilangnya sensoris yang tidak sesuai anatomi. Gangguan gerak psikogenik bisa muncul bersamaan dengan gangguan gerak organik seperti epilepsi dan bangkitan non-epileptik, namun belum diketahui prevalensi kejadian tersebut.^{1,2}

Fahn dan William mengidentifikasi kriteria khusus gangguan gerak psikogenik termasuk onsetnya yang mendadak, inkonsisten/inkongruen, distraktibilitas, kelemahan palsu, perubahan sensoris yang salah, nyeri, kelelahan, terkejut berlebihan, pergerakan aneh, dan somatisasi yang bersamaan seperti pada tabel 1.

Terdapat juga kriteria diagnostik yang membagi menjadi dua yaitu:

- a. Kriteria primer, yaitu inkonsisten dengan penyakit organik, kelebihan nyeri atau kelelahan, terpapar penyakit sebelumnya
- b. Kriteria sekunder, yaitu somatisasi multipel (selain nyeri dan lelah) dan atau gangguan psikiatrik yang jelas

Beberapa jurnal juga membagi menjadi beberapa kriteria berdasarkan tingkat keyakinan menjadi *definite* yaitu paling sedikit 3 kriteria primer dan sedikitnya satu sekunder, *probable* yaitu dua kriteria primer dan dua kriteria sekunder, dan *possible* yaitu satu kriteria primer dan dua kriteria sekunder, atau dua kriteria primer dan satu kriteria sekunder.^{1,2} Saat ini kriteria yang terbaru adalah kriteria Fahn-William yang direvisi oleh Gupta dan Lang.

Tabel 1. Kriteria Diagnostik Gangguan Gerak Fungsional Menurut Fahn & William²

-
- A. Documented psychogenic movement disorder: persistent relief by psychotherapy, suggestion of placebo, or observed without the movement disorder when unobserved
 - B. Clinically established psychogenic movement disorder: inconsistent over time or incongruent with a classical movement disorder, plus other false neurological signs, multiple somatizations, obvious psychiatric disturbance, distractibility, or deliberate slowness
 - C. Probable psychogenic movement disorders: inconsistent or incongruent, or distractible, or other false neurological signs, or multiple somatizations
 - D. Possible psychogenic movement disorder: obvious emotional disturbance
-

Tabel 2. Kriteria Primer Gangguan Gerak Fungsional

False weakness
False sensory signs
Inconsistent over time
Distractibility
Abrupt onset
Paroxysmal in nature, or periods of spontaneous remission
Astasia-abasia
Selective disability
Entrainment of tremor to the frequency of repetitive movements
Co-contraction sign in tremor
Atypical response to a pharmacological agent
Atypical stimulus sensitivity

Tabel 3. Kriteria Fahn-William revisi oleh Gupta dan Lang¹²

	Fahn and Williams (36)	Gupta and Lang (37)
Documented	Persistent relief by psychotherapy, suggestion, or placebo has been demonstrated, which may be helped by physiotherapy, or the patient was seen without the movement disorder when believing him/herself unobserved	Persistent relief by psychotherapy, suggestion, or placebo has been demonstrated, which may be helped by physiotherapy, or the patient was seen without the movement disorder when believing him/herself unobserved ¹
Clinically established	The movement disorder is incongruent/inconsistent with typical movement disorder plus at least one of the following three: <ul style="list-style-type: none"> • other psychogenic signs • multiple somatizations • obvious psychiatric disturbance 	Plus other features: the movement disorder is incongruent/inconsistent with typical movement disorder plus at least one of the following three ² : <ul style="list-style-type: none"> • other psychogenic signs • multiple somatizations • obvious psychiatric disturbance Minus other features: the movement disorder is incongruent/inconsistent with typical movement disorder without any other features ³
Probable**	<ul style="list-style-type: none"> • The movement disorder is incongruent/inconsistent with typical movement disorder • The movement disorder is congruent/consistent and there are psychogenic signs • The movement disorder is congruent/consistent and there are multiple somatizations 	
Possible***	<ul style="list-style-type: none"> • The movement disorder is congruent/consistent and there is evidence of an emotional disturbance 	<ul style="list-style-type: none"> • The movement disorder is congruent/consistent and there are psychogenic signs • The movement disorder is congruent/consistent and there are multiple somatizations • The movement disorder is congruent/consistent and there is evidence of an emotional disturbance
Laboratory-supported definite		<ul style="list-style-type: none"> • Electrophysiological evidence proving a psychogenic movement disorder (primarily in cases of psychogenic tremor and psychogenic myoclonus)

Berikut akan dibahas pembagian gangguan gerak psikogenik satu persatu.

1. Tremor Fungsional

Tremor fungsional atau tremor psikogenik merupakan penyakit gangguan gerak yang paling sering dilaporkan yaitu sekitar lebih dari 50%. Ada dua mekanisme yang diyakini terjadinya tremor psikogenik seperti adanya pergerakan volunter yang berulang yang pada orang normal seperti tremor dan mekanisme klonus dimana menghasilkan gejala tremor selama kontraksi ektremitas yang bersamaan. Walaupun tidak ada patognomonik untuk tremor psikogenik, ada beberapa gejala yang perlu diperhatikan seperti pada tabel 4.³

Tabel 4. Karakteristik Tremor Fungsional³

Sudden onset, remissions, variability of affected body part
Unusual clinical combinations of rest, postural and kinetic tremors
Increased attention toward the affected limb
Improvement/suppression of tremor during distraction
Tremor entrainment
Tremor variability
Coactivation sign
Excessive exhaustion during examination
Soamitization in the past history
Apperance of additional and unrelated neurologic signs

Saat membuat diagnosis tremor psikogenik harus memperhatikan gambaran klinis secara keseluruhan termasuk riwayat dan pemeriksaan fisik yang didapatkan. Riwayat tentang kejadian hidup yang membuat stres juga harus digali atau yang didahului oleh kejadian fisik (seperti trauma fisik, operasi, infeksi, atau penyakit lainnya). Karakteristik tremor psikogenik ini adalah adanya variabilitas dalam keparahan tremor dengan dan tanpa remisi spontan atau penyakit stasis.³

Tremor psikogenik memiliki gejala klinis yang kompleks dengan kombinasi tremor postural, saat istirahat, dan kinetik yang tidak biasa pada tremor organik. Daerah yang paling sering mengalami tremor adalah tangan dan lengan (tanpa tremor pada jari-jari), bisa juga pada kepala, tungkai bawah, badan, dan palatum. Beberapa pasien muncul tremor saat berdiri, pergerakan ke atas dan ke bawah dengan frekuensi rendah yang jelas menunjukkan fungsional.³

Petunjuk untuk membedakan tremor psikogenik dengan organik terletak pada pemeriksaan fisik yang hati-hati oleh neurolog yang berpengalaman dalam gangguan gerak. Tremor psikogenik berhubungan dengan peningkatan fokus perhatian terhadap ektremitas yang terkena selama pemeriksaan. Saat dilakukan pengalihan perhatian dari tubuh yang kena akan terjadi perubahan tremor yang sebagian besar positif pada tremor psikogenik. Tremor akan secara dramatis berkurang, bertambah atau terjadi perubahan frekuensi dan amplitudo selama pemberian tugas untuk mengganggu perhatian. *Distractibility* (gangguan) tremor pada beberapa pasien bisa muncul dengan pengalihan sederhana seperi menanyakan riwayatnya, berhitung, atau memeriksa bagian tubuh yang lainnya. Namun tingkat kesulitan dari tugas distraksi ini berbeda masing-masing individu

sehingga penting diketahui bahwa distraksi akan berhasil jika tingkat perhatian terhadap ekstremitas yang bergetar cukup berkurang dengan tugas yang diberikan. Jika tugas terlalu sederhana maka bisa diinterpretasikan sebagai "*non-distractibility*". Beberapa manuver khusus dapat dilakukan dalam pemeriksaan fisik pada tremor psikogenik adalah melakukan gerakan balismus pada lengan salah satunya akan merangsang berhentinya tremor pada lengan lainnya. Tugas pergerakan jari yang kompleks atau mengetuk jari bisa juga diberikan pada tangan yang kontralateral maka akan mengurangi tremor pada tangan yang terkena. Pada beberapa pasien distraksi tugas dan manuver yang dikerjakan tidak menunjukkan adanya tremor psikogenik sehingga persisten tremor selama distraksi seharusnya tidak mengeksklusi tremor psikogenik.^{1,2}

Karakteristik tremor psikogenik lainnya adalah variabilitas, baik dalam frekuensi, amplitudo, arah (perubahan pronasi/supinasi ke fleksi/ekstensi) atau fluktuasi distribusi anatomi tremor. Tremor psikogenik biasanya akan meningkat saat diberikan perhatian pada ekstremitas yang terkena atau ketika pasien ditanyakan ditanyakan tentang itu. Pada tremor organik biasanya amplitudonya bervariasi bergantung pada tingkat kecemasan, kelelahan, posisi, serta ritme yang iregular dan perubahan arah (seperti pada tremor distonik kepala). Tremor psikogenik juga menunjukkan tanda co-aktivasi misalnya aktivasi otot antagonis walaupun tremor masih berlangsung. Jika peningkatan aktivasi otot menghilang maka tremor juga menghilang. Tremor psikogenik juga *suggestible* (dapat dibisikkan) dan responnya bervariasi terhadap rangsangan tertentu. Salah satu tes yang dapat digunakan adalah tes garputala terhadap anggota tubuh yang terkena dimana rangsangan vibrasi akan menurunkan gejala. Cara lainnya adalah dengan memberikan tekanan pada titik picu menggunakan jari pemeriksa akan terjadi perubahan tremor.^{1,2}

Pergerakan volunter pada pasien tremor psikogenik biasanya tampak lambat pada seluruh performa pergerakan bergantian dan repetitif. Beberapa pasien dengan tremor psikogenik kadang tampak mengabaikan gejalanya walaupun tampak tremor yang berat pada pemeriksaan "*la belle indifference*". Sebagai tambahan, pada tremor psikogenik kita juga dapat menemukan adanya gejala dan tanda neurologi fungsional yang bersamaan seperti tanda kelemahan fungsional (*Hoover's sign*), defisit sensoris yang tidak sesuai dermatom, spasme konvergen, dan abnormalitas okulomotor diskonjugat lainnya.¹

Petunjuk lainnya adalah respon terhadap terapi. Tremor psikogenik menunjukkan adanya kecenderungan tidak responsif terhadap medikasi yang tepat, respon terhadap plasebo, dan remisi dengan psikoterapi. Tremor psikogenik harus dibedakan melalui tidak adanya riwayat keluarga, onsetnya mendadak, remisi spontan, durasi tremor lebih singkat, *suggestible*, dan distraktibilitas.^{1,2}

Pemeriksaan lainnya yang dapat dilakukan adalah tes elektrofisiologi termasuk co-aktivasi otot antagonis pada onset tremor yang ditandai dengan pemakaian otot antagonis secara tonik sekitar 300 ms sebelum onset tremor. Perbandingan yang telah disebutkan di atas dapat dirangkum pada tabel 5. Kombinasi tes elektrofisiologi dengan nilai ambang 3/10 bisa membedakan tremor

psikogenik dan organik dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Pemeriksaan lain yang bisa digunakan walaupun dengan data terbatas adalah DaT-SPECT dimana hasil yang normal merupakan tremor psikogenik.^{1,2}

Tabel 5. Tes Elektrofisiologi pada Tremor Fungsional²

Test battery	Sum score (maximum 10 points)
Incorrect tapping performance (1, 3, 5 Hz)	Maximum 3 points
Entrainment, suppression, or pathologic frequency shift during tapping (1, 3, 5 Hz)	Maximum 3 points
Pause or significant amplitude/period decrement during ballistic	1 point
Tonic coactivation	1 point
Significant coherence in bilateral tremors	1 point
Increase of amplitude with loading	1 point

2. Distonia Fungsional

Distonia fungsional atau psikogenik (FD) merupakan salah satu gejala terbanyak kedua dalam gangguan gerak fungsional. Distonia fungsional ini sangat sulit di diagnosis karena ekspresi regional melibatkan bagian tubuh yang terlihat dan distonia organik pun dapat menunjukkan gejala yang aneh sehingga diagnosis ini hanya dibuat oleh ahli gangguan gerak. Fluktuasi dalam tingkat keparahan dan variasi tonus dalam manipulasi pasif lebih menunjukkan penyebab fungsional distonia. Karena tidak ada pemeriksaan standar sehingga gangguan gerak fungsional dan distonia fungsional ini sering terlambat dan salah diagnosis.⁴

Sama dengan gangguan gerak fungsional lainnya, bukti adanya inkonsistensi dan inkonruen penyakit sangat penting. Gejala utama dari gangguan gerak fungsional ini adalah onsetnya yang mendadak dengan postur tubuh yang menetap saat beristirahat yang ditandai dengan resisten terhadap manipulasi pasif. Gejala lain termasuk tidak adanya perburukan saat beraksi, tidak ada atau sedikit respons terhadap rangsangan sensoris, nyeri pada bagian tubuh yang terkena, resolusi yang cepat segera setelah injeksi *botulinum toxin* atau respons non fisiologis lainnya.^{1,2}

Diagnosis distonia pertama kali diperkenalkan oleh Fahn dan Williams (1988) memperkenalkan empat kategori klinis yaitu terdokumentasi, klinis, *probable*, dan *possible* yang kemudian direvisi oleh Gupta dan Lang (2009).⁴

Pemeriksaan laboratorium bisa dikerjakan untuk distonia fungsional pada kasus blefarospasme fungsional dan distonia kaki yang menetap. Salah satunya dilakukan pemeriksaan *blink reflex*, dimana ketika menilai rangsangan pada sepasang nervus supraorbital, menunjukkan siklus perbaikan normal (R2) pada blefarospasme fungsional. Pola co-kontraksi otot antagonis yang abnormal dengan *pre-trial* untuk kondisi istirahat, postur, bergerak (periode 30 menit di antara instruksi verbal) pada pasien dengan distonia kaki.⁴

Berdasarkan gejala klinisnya distonia fungsional bisa dibedakan dengan distonia organik sesuai tabel 8. Daerah yang paling sering terkena distonia fungsional yaitu:⁴

a. Daerah kraniofasial

Gangguan gerak fungsional menunjukkan spasme otot tonik yang mirip distonia melibatkan bibir, biasanya biasanya terdorong ke salah satu sisi (60,7%), kelopak mata (50.8%), daerah perinasal (16.4%), dahi (9.8%). Deviasi rahang tonik dengan tertarik ke bawah ipsilateral dan lateral merupakan fenotipe yang paling sering sekitar 84.3% kasus. Biasanya dihubungkan dengan kontraksi orbikularis okuli uni atau bilateral.

Tabel 6. Perbedaan Kriteria Diagnostik Distonia Fungsional⁴

Criteria	Clinically definite [*]	Clinically probable [†]	Clinically possible [‡]
Fahn and Williams (Fahn and Williams, 1988; Williams et al., 1994)	Documented or Clinically established: Incongruent or inconsistent plus ≥ 1 of: 1. Other false signs 2. Multiple somatizations 3. Obvious psychiatric disturbance 4. Distractibility 5. Deliberate slowness	1. Distractibility 2. Other false signs 3. Multiple somatizations	Obvious emotional disturbance
Shill and Gerber (2006)	Proven or Primary criteria: 1. Excessive pain or fatigue 2. Previous exposure to a disease model 3. Potential for secondary gain Secondary criteria: 1. Multiple somatizations (other than pain and fatigue) 2. Obvious psychiatric disturbance	Example of probable (all four): 1. Excessive pain or fatigue 2. Previous exposure to a disease model 3. Multiple somatizations 4. Obvious psychiatric disturbance	Example of possible (all three): 1. Excessive pain or fatigue 2. Multiple somatizations 3. Obvious psychiatric disturbance
Gupta and Lang (2009)	Documented (as per Fahn and Williams) or Clinically established plus other features (as per Fahn and Williams) or Clinically established minus other features (i.e., unequivocal clinical features of functional movement disorder, incompatible with organic disease, without the other features required by the Fahn and Williams criteria)	Not endorsed	Not endorsed

Tabel 7. Kriteria Diagnostik Distonia Fungsional⁴

Proposed diagnostic criteria for functional dystonia		
Clinically definite functional dystonia if all are present	Supportive but neither necessary nor sufficient	Laboratory-confirmed
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rapid onset 2. Fixed dystonia at rest 3. Variable resistance to manipulation and/or distractibility or absence when unobserved 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associated pain (except in cervical region) 2. Associated complex regional pain syndrome 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal recovery of the blink reflex (functional blepharospasm) 2. Coactivation sign on surface electromyogram (fixed foot dystonia)

Tabel 8. Perbedaan Distonia Organik dan Fungsional⁴

	Organic dystonia	Functional dystonia
Onset	Insidious and evolving over months to years; posturing is action-induced at the outset	Sudden or evolving within a few days, posturing at rest from the outset
Precipitant	Not identifiable; traumatic history is rare and, when present, latency from injury to onset is longer	Minor trauma, work-related injury; very short latency to symptom onset
Course	Slow progression; paroxysms and remissions are rare; segmental extension is uncommon and leg involvement is virtually never present in adult-onset cases	Rapid progression to maximum severity, common paroxysms and remissions; segmental extension with leg involvement
Disability	Disability may occur after many years and individual coping strategies lessen its impact	Disproportionate to the extent of dystonia; litigation or compensation seeking is common
Passive manipulation	Little or no active resistance to passive movement	Often fixed, active resistance to passive movements of affected body parts; manipulation may trigger or exacerbate pain
Sensory tricks (<i>geste antagoniste</i>)*	Common	Absent or "paradoxical" (worsening upon touch)
Associated features	None or dystonic tremor	Functional limb weakness, functional hypoesthesia, often functional movement disorders
Response to therapy	Excellent response to botulinum neurotoxin	Usually poor; immediate placebo response with botulinum neurotoxin chemoddenervation

*Sensory trick or *geste antagoniste* refers to the improvement in dystonic postures with the application of close-loop sensory feedback

b. Daerah servikal

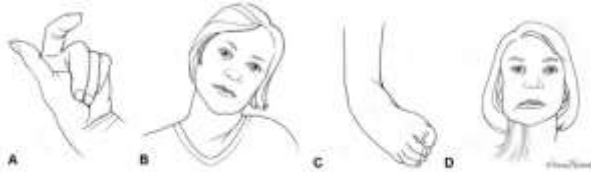
Karakteristik fenotipe paling sering pada daerah ini adalah tortikolis posttraumatik yang nyeri, muncul segera setelah trauma. Biasanya predominan pada laterokolis, elevasi bahu ipsilateral, depresi bahu kontralateral. Distonia servikal yang organik tidak pernah dihubungkan dengan depresi bahu kontralateral yang merupakan petunjuk membedakan dengan distonia fisiologis. Postur servikal tetap dan resisten terhadap manipulasi pasif. Nyeri juga bisa muncul namun tidak membedakan dengan distonia organik.

c. Kaki

Plantar fleksi pada kaki dengan inversi merupakan ekspresi paling sering pada distonia fungsional dewasa. Distonia kaki saat beristirahat merupakan distonia fungsional paling sering. Varian lain yang jarang pada dewasa muda adalah "striatal toe" fungsional dimana jari kaki pertama ekstensi dan jari kaki kedua hingga kelima dalam keadaan fleksi, dimana ibu jari kaki menahan untuk kekuatan fleksi, namun saat pemeriksa mengekstensi jari kedua-kelima, maka ibu jari mengalami fleksi secara spontan.

d. Tangan

Distonia fungsional mempengaruhi tangan terutama fleksi pada pergelangan tangan dan jari tangan kedua hingga kelima dengan dan tanpa ibu jari, jari telunjuk penting berfungsi sebagai penjepit. Kejadian yang onsetnya mendadak merupakan kata kunci penting membedakan penyakit kronis seperti demensia dengan sindrom kortikobasal dan autisme.



Gambar 1. Fenotipe distonia fungsional klasik (A) Distonia fungsional pada tangan (B) *Post-traumatic painful torticollis* dengan laterokolis tetap, elevasi bahu ipsilateral dan depresi bahu kontralateral (C) Distonia kaki dengan plantar fleksi dan inversi kaki (D) Distonia fungsional pada wajah dengan rahang tonik dan deviasi mulut unilateral melibatkan platisma ipsilateral⁴

Psikopatologi dan patofisiologi distonia fungsional

Gangguan gerak fungsional muncul akibat ketidaksesuaian antara kepercayaan pasien dan harapan serta lingkungannya dan data sensori. Ketidaksesuaian ini diperkuat oleh rangsangan fisik atau emosional yang menyebabkan misinterpretasi gejala oleh pasien. Ciri psikoemosional yang diidentifikasi pada FD termasuk trauma saat kecil terutama siksaan emosional yang besar dan penelantaran fisik, ketakutan yang besar yang dihubungkan dengan kejadian trauma, dan banyaknya episode trauma, distonia fokal pada tangan dan kontrol gejala depresi.⁴

Gejala distonia fungsional dan organik masih tumpang tindih. Secara umum ada abnormalitas patofisiologi utama yang dapat diidentifikasi pada

distonia fungsional yaitu penurunan eksitabilitas sirkuit inhibitori kortikal dan spinal, gangguan proses dan integrasi somatosensorik, dan plastisitas maladaptif pada korteks.⁴

Inhibisi kortikal berkurang pada pasien dengan FD dan distonia organik pada bagian yang terkena. Inhibisi spinal juga menurun pada FD dan distonia organik. Ketika gangguan inhibisi kortikal dan spinal sistem interneural sama pada distonia fungsional dan organik, maka diusulkan bahwa rangsangan kortikal yang abnormal mungkin mewakili sifat dasar yang menjadi predisposisi distonia pada fenotipe secara umum. Gangguan proses somatosensorik diidentifikasi dengan adanya peningkatan diskriminasi temporal dan spasial pada bagian tubuh yang terkena dan tidak terkena pada distonia organik didapatkan juga pada pasien dengan FD. Interpretasi pengukuran inhibitori kortikal dan spinal, proses somatosensorik yang abnormal mungkin mewakili sifat dasar neurofisiologi yang menjadi predisposisi berkembang atau mempertahankan postur distonia, namun tidak bisa membedakan FD ataupun distonia organik. Plastisitas kortikal pada sirkuit sensorimotor yang dites dengan paradigma elektrofisiologi melibatkan stimulasi yang berpasangan, ditemukan abnormal tinggi pada distonia organik tetapi normal pada pasien dengan FD.⁴

Prognosis pada FD dikatakan buruk, dimana perbaikan tercatat sekitar <25% pasien. Walaupun respon yang jelek terhadap terapi yang diberikan, namun penentuan diagnosis lebih awal dan tepat tetap merupakan yang utama untuk mendapatkan luaran yang baik. Manajemen FD dimulai setelah diagnosis ditegakkan. Tim multidisiplin yang telah diadvokasi ikut dalam manajemen PMD seperti neurolog, psikiatri, dan fisioterapi. Terapi CBT (*Cognitive Behavioral Therapy*) biasanya dilakukan pada pasien dengan depresi dan ansietas. Selama CBT pasien akan mengantarkan ke arah identifikasi disfungsi inti kepercayaannya. Terapi farmakologi untuk komorbid depresi dan ansietas akan meningkatkan tingkat kesuksesan. Psikoterapi psikodinamik merupakan modalitas terapi lain yang berpotensi efektif dalam FD. Biasanya dikombinasikan dengan terapi anti depresan dan anti ansietas. Terapi fisik juga dievaluasi sebagai mekanisme untuk merawat gangguan jalan fungsional termasuk yang dihubungkan dengan FD.

Tabel 9. Pemeriksaan Elektrofisiologi pada Distonia Fungsional

	Organic dystonia	Functional dystonia
Blink reflex	Abnormal recovery cycle of the blink reflex (disinhibition of R2)	Normal recovery cycle of the blink reflex
Cortical inhibitory circuits	Impaired intracortical inhibition (reduced resting short- and long-interval intracortical inhibition and cortical silent period)	
Spinal inhibitory circuits	Impaired intraspinal inhibition (increased cutaneous silent period)	
Somatosensory processing	Increased spatial and temporal discrimination thresholds	

Cortical plasticity	High cortical plasticity	Normal cortical plasticity
---------------------	--------------------------	----------------------------

3. *Jerking* Fungsional

Gerakan *jerking* termasuk *jerking* fungsional, *tic*, dan gangguan gerak paroksismal merupakan gangguan gerak hiperkinetik yang heterogen. *Jerking* fungsional sering didapatkan dalam masyarakat, merupakan diagnosis ketiga yang paling sering setelah tremor dan distonia fungsional. PMD (termasuk *jerking* fungsional) bisa terjadi pada semua umur namun paling banyak pada dewasa dengan rata-rata umur 37-50 tahun, dan perbandingan wanita lebih banyak daripada pria. *Jerking* fungsional yang melibatkan badan (*jerking* aksial) lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. *Jerking* fungsional dimulai pada usia dewasa dan cenderung meningkat pada dewasa menyebabkan distress dan disabilitas.⁵

Gejala klinis yang muncul dimana onsetnya mendadak, seringkali didahului dengan kejadian fisik seperti luka atau stresor psikologis, dan perburukan cepat sampai keparahan gejala yang maksimal. *Jerking* fungsional bisa muncul dalam segala bentuk dan ukuran dan bermanifestasi dimana saja di tubuh dengan gejala fokal, multifokal, segmental, aksial, dan general. Lokasi *jerking* sangat penting untuk membedakan dengan *tic* dan mioklonus. *Jerking* aksial bisa berbentuk *jerking* fungsional, fasial, dan *jerking* leher lebih dari ke arah *tic*, dimana *jerking* umum dan ekstremitas lebih ke arah mioklonus.⁵

Jerking fungsional akan meningkat dengan atensi dan menurun atau menghilang dengan distraksi (mental atau motor) atau ketika pasien tidak diobservasi. Ciri ini tidak spesifik untuk *jerking* fungsional dan bisa terjadi pada gangguan gerak lainnya. Sensitivitas rangsangan yang abnormal seperti refleks tendon yang diperberat bisa diobservasi pada PMD. Tanda klinis lain yang sering terjadi pada PMD yaitu kehilangan kekuatan otot yang tidak bisa dijelaskan, kehilangan sensoris yang tidak bisa dijelaskan dengan somatotropik, dan nyeri. Pemeriksaan neurologis yang bisa ditambahkan yaitu EMG *polymyographic electromyogram* dan jika memungkinkan EEG-EMG.⁵

Tabel 10. Karakteristik *Jerking* Fungsional⁵

	Functional jerk	Tic	Myoclonus	Paroxysmal Dyskinesias
Clues in history				
Childhood onset	-	+	+/-	+
Positive family history	-	+	+/-	+
Acute onset	+	-	-	-
Precipitating physical event	+	-/+	-	-
Waxing and waning	+/-	+	-	-
Course characteristics	Static	↓ Adolescence	Static	↓ Adulthood
Premonitory urge	+/-	+	-	+/-
Persistence during sleep	-	+	+/-	-
Clinical examination				
Inconsistent	+	+/-	-	-
Rhythmic	+/-	-	+/-	-
Typical localization	Axial	Head/neck	Focal/segmental/axial/ generalized	Unilaterally
Entrainment	+	-	-	-
Temporal suppression	+/-	+	-	-
Suggestibility	+	+	-	-
Stimulus-sensitivity	+	-	+	+/-
Additional features				
Comorbid functional symptoms	+	-	-	+
Response medication	-	Antipsychotics	Benzodiazepines	Carbamazepine
Drastic response placebo	+	-	-	-
Psychopathology	+	+	+/-	-
Bereitschaftspotential	+	+/-	-	-

Tabel 11. Pemeriksaan Penunjang *Jerking* Fungsional⁵

Neurophysiologic test	Characteristics	In support of
Surface EMG	Burst duration < 75 ms Burst duration > 75 ms	Cortical myoclonus Tic, subcortical myoclonus, functional jerk
Polymyography	Inconsistent recruitment pattern, entrainment, distractibility	Functional jerk
Startle reflex	Inconsistent recruitment pattern, long-onset latencies (>100 ms)	Functional jerk
C-reflex	Long-loop reflex with latency of 40–45 ms	Cortical or subcortical reflex myoclonus
EEG-EMG with backaveraging	Cortical spike (latency 10–40 ms) Bereitschaftspotential (latency 1000–2000 ms)	Cortical myoclonus Functional jerk*
EEG-EMG coherence analysis	Significant coherence between EEG and EMG	Cortical myoclonus
SSEP	Giant SSEP	Cortical myoclonus

4. *Tic* fungsional

Tic merupakan gerakan atau suara yang timbul tanpa disadari tiba-tiba, singkat, sering, tanpa diduga, berulang, dan tanpa tujuan, dengan intensitas bervariasi. *Tic* paling banyak terjadi pada anak-anak dengan onset usia 5 tahun dan dominan pada laki-laki. Hal ini berbeda dengan *jerking* fungsional yang dimulai pada usia dewasa. *Tic* dihubungkan dengan maturitas lobus frontal pada masa remaja. *Jerking* fungsional cenderung meningkat pada dewasa menyebabkan distress dan disabilitas.⁵

Tic bisa diklasifikasikan sederhana atau kompleks. Diagnosis *tic* berdasarkan DSM-IV dan ICD-10 memerlukan sedikitnya dua motorik dan satu *tic* vokal pada spektrum yang paling jelek.⁵

Tic dan *jerking* fungsional sangat tumpang tindih. *Jerking* fungsional onsetnya tiba-tiba, didahului oleh kejadian fisik, namun tidak bagi *tic*. *Tic* motorik yang simpel seperti kedipan mata, meringis, kedutan pada hidung/mulut, dan *jerking* pada leher/bahu sedangkan yang kompleks menggambarkan urutan gerakan, sulit membedakan dengan gerakan kompulsif yang bertujuan. Secara umum *tic* motorik lebih stereotip dan kurang bervariasi dibandingkan *jerking* fungsional.⁵

Ciri lain yang penting dalam *tic* adalah cenderung berkembang rostrokaudal biasanya menyebar mulai dari wajah, leher, dan daerah bahu, berkebalikan dengan *jerking* fungsional kecuali *jerking* aksial. Sebagian besar pasien dengan *jerking* fungsional tidak bisa menekan gejalanya secara sukarela, dimana pasien *tic* biasanya bisa menekan *tic*-nya untuk periode waktu yang singkat. *Tic* fungsional juga memburuk dengan stres emosional atau kelelahan tetapi juga karena relaksasi atau semangat. Apabila intensitas *jerking* fungsional berkurang selama gangguan tugas aritmatika ini mendukung diagnosis. Diagnosis *tic* fungsional hanya berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan oleh konsultan gangguan gerak.⁵

5. Mioklonus

Mioklonus merupakan gerakan involunter yang singkat, mendadak, dan *shock-like* sebagai akibat dari kontraksi otot (mioklonus positif) atau interupsi pendek aktivitas tonus (mioklonus negatif). Penyebab mioklonus biasanya disebabkan oleh fisiologis, post hipoksik, metabolik toksik, diinduksi oleh obat, neurodegeneratif, dan herediter. Mioklonus fungsional perlu ciri dengan onsetnya mendadak dicetuskan oleh kejadian fisik. Pada pemeriksaan fisik mioklonik organik didapatkan pergerakan sederhana dengan pola yang tetap tanpa *distractibility* atau *suggestibility*, sedangkan mioklonus fungsional terdapat gerakan yang kompleks dengan pola yang bervariasi, *suggestibility*, dan menurunnya gejala dengan gangguan.⁵

Pada mioklonus organik tidak menunjukkan adanya *entrainment* yang merupakan patognomonik *jerking* fungsional. Sensitivitas stimulus dan gejala yang merangsang (visual, taktil, auditorik) terlihat pada *jerking* dan mioklonus fungsional. Sensitivitas rangsangan mioklonus terletak pada ekstremitas, dimana pada *jerking* fungsional terletak pada rangsangan taktil badan atau mengetes

reflek tendon yang menunjukkan pergerakan. Lokalisasi mioklonus (fokal, segmental, aksial, general) sangat kuat tergantung asal anatomi dari mioklonus.

Pemeriksaan elektrofisiologi penting dilakukan untuk mendiagnosis pergerakan *jerking* fungsional. Perekaman *jerking* pada EMG merupakan langkah pertama untuk mengetahui durasi *jerking*. Kontraksi kurang dari 75 ms umumnya bukan fungsional. Polisomnografi EMG bisa mengevaluasi pola aktivasi otot selama pergerakan. Hal ini membantu memetakan karakteristik berbeda dari *jerking* fungsional seperti pola yang tidak konsisten, *entrainment*, *distractibility*, dan sensitivitas stimulus.

6. Parkinsonism Fungsional (Psikogenik) (PP)

Parkinsonism fungsional jarang terjadi dibandingkan gangguan gerak fungsional lainnya. Parkinsonism psikogenik atau fungsional merupakan sekumpulan gejala yang terdiri dari tremor saat istirahat, perlambatan, dan gaya jalan yang abnormal, yang mungkin misdiagnosis menjadi penyakit parkinson yang idiopatik, sehingga harus diperhatikan gejala umum dari PMD (*distraktibilitas*, *variabilitas*, dan *sugestibility*). Secara umum prevalensi parkinsonism fungsional sekitar 1,5-7% dari seluruh PMD. Serial kasus PP yang bersifat retrospektif pada tiga pusat gangguan gerak didapatkan 14 pasien dengan umur rata-rata sekitar 48 tahun. Gangguan somatoform ditemukan memang lebih banyak pada pasien dengan penyakit parkinson dan demensia dengan *lewy body* dibandingkan dengan penyakit neurodegeneratif lainnya seperti Alzheimer, *Multiple system atrophy (MSA)*, *progressive supranuclear palsy (PSP)*, dan demensia frontotemporal.⁶

Riwayat perjalanan penyakit dan progresivitasnya sangat penting diketahui untuk mendukung diagnosis PP. Munculnya gejala pada pasien PP biasanya mendadak dengan keparahan gejala maksimal saat serangan. Hal ini menyebabkan disabilitas yang berat sehingga mempengaruhi pekerjaan dan aktivitas dasar sehari-hari. Stresor pencetus baik fisik maupun psikologis mungkin bisa diidentifikasi, pasien biasanya memiliki beberapa keluhan somatis termasuk nyeri, gangguan penglihatan, dan kehilangan ingatan. Pasien biasanya memiliki depresi namun dibantah oleh pasien walaupun terdapat tanda yang jelas seperti menangis, kadang cemas dan iritabilitas.⁶

Gejala klinis pada pasien PP seperti pada tabel 12. Tremor pada pasien PP cenderung dominan pada tangan dan muncul pada semua kondisi baik istirahat, postural, dan pergerakan yang berkebalikan dengan tremor pada PD (Penyakit Parkinson) pada saat istirahat yang menurun saat digerakkan. Tidak ada tremor yang berhenti sebentar saat tangan digerakkan terlentang merupakan hal klasik yang terlihat pada PD. Tremor pada PP biasanya intensitasnya meningkat saat ditanyakan atau saat fokus dilakukan pemeriksaan. Tremor berkurang jika dilakukan pergerakan pada ekstremitas yang berlawanan, aktivitas mental seperti berhitung, atau saat berjalan terutama fokus pada jalan tandem. Hal ini sangat berlawanan dengan PD yang tremornya meningkat saat berjalan. Tremor pada PD juga bervariasi dalam frekuensi dan arahnya, berubah dari supinasi/pronasi menjadi fleksi/ekstensi. Saat dilakukan tahanan pada ekstremitas yang bergetar, tremor akan menyebar pada ekstremitas yang lainnya. Pada PP tidak adanya

gerakan tremor pada jari-jari tangan dan tidak bisa dibedakan dengan tremor organik.⁶

Lambatnya gerakan pada PP biasanya pasien akan tampak mendesah, meringis, dan kelelahan setelah pergerakan sederhana. Ketika gerakan yang cepat mungkin lambat, tidak akan terlihat adanya penurunan amplitudo dan tahanan gerakan yang terjadi pada bradikinesia yang sesungguhnya. Selama observasi pasien mungkin bisa melakukan pergerakan lain dengan kecepatan normal. Pasien PP akan dapat menulis dengan kecepatan normal dan tidak tampak mikrografia seperti pada PD. Abnormalitas bicara pasien PP termasuk gagap, berisik, banyak omong kosong, bicara seperti bayi, dan aksen asing.⁶

Tabel 12. Gejala Klinis Parkinsonism Fungsional⁶

Maximal symptom severity at onset with marked disability
Abrupt onset of tremor, often in dominant hand
Tremor present in all states-rest, posture, and kinetic
Lack of a re-emergent tremor
Tremor decreases in amplitude with distraction, including walking
Absence of finger tremor
Variability of tremor amplitude and frequency
Absence of cogwheel rigidity with active resistance
Increased resistance decreases with distracting maneuvers
Slowness without decrement or arrests in rapid successive movements
Excessive effort with sighing and grimacing with simple movements
Slow handwriting without micrographia
Abnormal speech with whispering, stuttering, gibberish, or "baby talk"
Markedly slow gait without freezing of gait
Signs of other psychogenic gait disorders, including astasia-abasia, buckling at the knees, and a "bouncy gait"
Excessive response to mild pull backwards with arms flailing, reeling back without falling

Saat pemeriksaan tonus otot bisa ditemukan tahanan aktif tanpa adanya fenomena roda bergigi. Tahanan akan menurun dengan manuver distraksi. Pasien berjalan pelan dan kaku dengan penurunan ayunan tangan, tanpa adanya perubahan gaya jalan. Penurunan ayunan tangan ini tidak mengalami perbaikan saat berlari, yang bisa dilihat pada pasien dengan PD. Gejala lain yaitu astasia-abasia, gaya jalan melenting, lutut tertekuk. Saat dilakukan tes postural biasanya terdapat respon yang berlebihan dengan tarikan ringan, dengan lengan terayun dan balik kembali tanpa terjatuh. Tes tambahan yang bisa dilakukan adalah dengan pemeriksaan penunjang seperti *nuclear imaging* dan test neurofisiologi. Pemeriksaan DaT-SPECT (*Dopamine Transporter Single-Photon Emission Computed Tomography*) merupakan salah satu pemeriksaan yang melibatkan ligan yang berikatan dengan transporter dopamin presinaptik pada otak yang digunakan untuk mengevaluasi defisiensi dopamin pada PD dan parkinsonism atipikal namun tidak pada PP. penilaian *scan* pada DaT-SPECT ini bersifat kualitatif bukan kuantitatif jadi tergantung pada interpretasi klinisi. Jika klinisi yang membaca kurang berpengalaman bisa menyebabkan hasil yang positif

palsu atau negatif palsu. Hal ini menyebabkan pemeriksaan ini tidak bisa menyingkirkan kemungkinan PP.⁶

Pemeriksaan neurofisiologi menggunakan *quantitative accelerometry* dan *surface electromyography* bisa digunakan untuk membedakan PP dengan PD dan penyakit tremor lainnya. Analisis amplitudo tremor menunjukkan bahwa pada PP amplitudo tremornya meningkat dan bertambah berat pada ekstremitas, frekuensinya sama pada semua ekstremitas, namun tidak bisa mempertahankan frekuensi tremor saat gerakan volunter pada ekstremitas kontralateral. Pada PD amplitudonya menurun atau tetap sama, dengan variasi frekuensi > 0.1 Hz antar ekstremitas, dan dengan gerakan volunter makan tremor akan menghilang.⁶

Pemberian plasebo untuk mendukung diagnosis PMD masih kontroversi. Respon terhadap levodopa 25 mg saja bisa dijadikan plasebo karena tidak menembus sawar darah otak. Perbaikan yang dramatis dengan pemberian carbidopa mendukung diagnosis PP. Walaupun demikian respon terhadap plasebo harus diinterpretasikan secara hati-hati karena pasien dengan penyakit organik seperti PD juga bisa merespons terapi.⁶

Tatalaksana

Tatalaksana diawali dengan komunikasi yang efektif mengenai diagnosis gangguan gerak psikogenik pada pasien itu sendiri. Penjelasan diberikan secara umum tanpa mengabaikan faktor psikologis namun tetap memperhatikan faktor fisik sebagai pencetus seringkali lebih berhasil. Keuntungan memberikan penjelasan diagnosis setidaknya pada tahap awal ternyata memperbaiki gejala jangka panjang pada pasien dengan gangguan gerak psikogenik.⁷ Oleh karena, luaran pasien gangguan gerak psikogenik bertambah buruk dengan penundaan diagnosis dan tatalaksana, maka strategi penatalaksanaan harus direncanakan secepatnya setelah membuat diagnosis.

Sebagian besar pengobatan yang digunakan pada pasien dengan gangguan gerak organik tidak efektif pada pasien dengan PMD. Seringkali kerusakan iatrogenik dapat terjadi akibat pemberian intervensi dan pengobatan yang tidak tepat. Sayangnya, tidak terdapat cukup data uji klinis terkontrol sebagai panduan pengobatan PMD, namun bukti terbatas yang ada menunjukkan bahwa pendekatan multidisiplin memberikan keuntungan terbesar.

Intervensi psikologi dapat membantu pasien dimana faktor psikologis terkait dengan perkembangan gejala. Pada pasien dengan stres psikologis yang jelas, namun menolak intervensi psikologi harus dijelaskan bahwa teknik psikologi seperti terapi kognitif seringkali digunakan untuk mengendalikan gejala fisik seperti terapi kognitif pada penanganan nyeri. Penelitian yang dilakukan oleh Hinson dan kawan-kawan (2006) pada 10 pasien PMD dengan pemberian psikoterapi selama 12 jam per sesi tiap minggu menunjukkan peningkatan pada rerata PMD *rating scale*, skor fungsional, skor depresi Hamilton, dan skor ansietas Beck. Penelitian lain menunjukkan penambahan terapi kognitif perilaku pada terapi standar pasien PMD dapat meningkatkan luaran.^m Pasien yang menerima terapi kognitif dan terapi standar dilaporkan mengalami perbaikan gejala dan fungsi fisik dibandingkan pasien yang hanya menerima terapi standar saja. Pada penelitian prospektif lainnya yang memberikan pengobatan antidepresan pada

pasien PMD menunjukkan bahwa perbaikan hanya didapatkan pada pasien dengan gejala konversi primer dan gangguan kecemasan atau depresi, dan tidak dijumpai perbaikan pada pasien dengan gangguan somatisasi.⁹

Rehabilitasi dengan fisioterapi dan terapi okupasi sebagai teknik untuk mengobati gejala motorik lebih valid dan lebih diterima dibandingkan intervensi psikologis. Rehabilitasi fisik mungkin dapat meningkatkan luaran pada pasien PMD jika dikombinasikan dengan psikoterapi.¹⁰ Latihan fisik seperti latihan berjalan dengan intensitas rendah hingga sedang diketahui efektif sebagai pengobatan depresi atau kecemasan dikatakan dapat memberikan peningkatan pada 60% pasien PMD tanpa disertai efek samping.¹¹

Pemberian terapi sugesti dan plasebo masih kontroversial pada penanganan PMD. Berdasarkan survei informal didapatkan bahwa 50% ahli pada Kongres Internasional Gangguan Gerak Psikogenik tahun 2009 mengamati efek menguntungkan sugesti pada pasien PMD.¹² Namun, belum ada uji terkontrol jangka panjang menggunakan plasebo hingga saat ini.

Pengobatan lain telah ditunjukkan efektif pada penatalaksanaan PMD. Pemberian baklofen intratekal dilaporkan efektif pada distonia dibandingkan plasebo. Akan tetapi, kontrol terhadap plasebo hanya digunakan pada dosis awal baklofen intratekal.¹³ *Transcranial magnetic stimulation* (TMS) dengan frekuensi rendah dapat memperbaiki gejala pada 11 pasien dengan tremor psikogenik.¹⁴ Semua pasien mengalami perbaikan gejala yang bermakna namun harus diingat bahwa stimulasi semacam itu hanya memiliki efek ringan dan sementara terhadap parameter elektrofisiologis dan tidak memiliki pengaruh pada perilaku. Oleh karena itu, pengaruh atau respons plasebo tampaknya yang berperan pada penelitian di atas.

Daftar Pustaka

1. Edward MJ, Bhatia K. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. *Lancet Neurol.* 2012;11:250-260.
2. Shill H, Gerber, Paula. Evaluation of Clinical Diagnostic Criteria for Psychogenic Movement Disorders. *Movement Disorders.* 2006;21(8):1163-1168.
3. Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. In: Hallet, M., Stone, J., Carson, A., editors. *Handbook of Clinical Neurology Functional Neurologic Disorders.* 3rd Ed. New York: Elsevier, 2016. P.229-234.
4. Schmerler DA, Espay AJ. Functional Dystonia. In: Hallet, M., Stone, J., Carson, A., editors. *Handbook of Clinical Neurology Functional Neurologic Disorders.* 3rd ed. New York: Elsevier, 2016. p.235-243.
5. Dreissen YM, Cath DC, Tijssen MA. Functional Jerk, tics, and paroxysmal movement disorder. In: Hallet, M., Stone, J., Carson, A., editors. *Handbook of Clinical Neurology Functional Neurologic Disorders.* 3rd Ed. New York: Elsevier, 2016. p.246-256.
6. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic (functional) Parkinsonis. In: Hallet, M., Stone, J., Carson, A., editors. *Handbook of Clinical Neurology Functional Neurologic Disorders.* 3rd.Ed. New York: Elsevier, 2016. p.260-262.

7. Hall-Patch L, Brown R, House A, et al. Acceptability and effectiveness of a strategy for the communication of the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;51:70–78.
8. Sharpe M, Walker J, Williams C, et al. Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. *Neurology*. 2011;77:564–572.
9. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1529–1534.
10. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain*. 2004;127:2360–2372.
11. Dallochio C, Arbasino C, Klersy C, Marchioni E. The effects of physical activity on psychogenic movement disorders. *Mov Disord*. 2010;25:421–425.
12. Shamy MC. The treatment of psychogenic movement disorders with suggestion is ethically justified. *Mov Disord*. 2010;25:260–264.
13. van-Hiltten BJ, van-de-BEEK WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343:625–630.
14. Dafotakis M, Ameli M, Vitinius F, et al. Transcranial magnetic stimulation for psychogenic tremor—a pilot study. *Fortschr Neurol Psychiat*. 2011;79:226–233.

MEMBEDAKAN EPILEPSI DAN GANGGUAN GERAK YANG MIRIP

Anna Marita Gelgel
Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Kesalahan sering terjadi saat harus membedakan suatu kejadian gangguan neurologi dengan gangguan kesadaran sejenis pada serangan epilepsi. Praktek klinik neurologi sering menemukan serangan non epileptik psikogenik yang sangat menyerupai bangkitan dan sering salah diagnosis sebagai epilepsi, bahkan ada yang sampai 7-10 tahun kemudian baru menyadari bahwa hal tersebut bukanlah epilepsi. Sebenarnya, ada banyak *red flags* yang bisa membantu untuk mengatakan bahwa serangan tersebut adalah suatu serangan bangkitan non epileptik psikogenik (BNEP).^{1,2}

Beberapa keadaan lainpun begitu juga, sangat mirip dengan epilepsi seperti halnya sinkop, hipoglikemia, serangan panik, gangguan gerak paroksismal, gangguan tidur paroksismal, TIA, migren. Sedangkan pada anak, keadaan yang mirip dengan serangan epilepsi adalah *staring spell*, *breath holding spell* dan banyak hal lain yang bisa salah dan dianggap sebagai serangan epilepsi.^{3,4,5,6,7}

Prevalensi

Tidak ada angka pasti tentang berapa banyak kasus gangguan gerak yang dianggap sebagai serangan epilepsi yang keliru, namun dalam suatu penelitian ditemukan 30% terjadi salah diagnosis dalam kasus-kasus yang dianggap sebagai serangan epilepsi dewasa dan menurut Holmes et al., BNEP ditemukan sekitar 10% dari kasus pasien pediatrik.^{8,9}

Jenis-jenis gangguan gerak yang dianggap mirip epilepsi:

1. Bangkitan non epileptik psikogenik (BNEP)

Fenomena stres psikologis atau konflik psikologis yang mendasari serta komorbiditas psikiatri selalu ada menyertai gangguan ini. Etiologi paling sering adalah berhubungan dengan konflik emosional personal biasanya dari orangtua, pasangan, keadaan ditinggal mati tiba-tiba orang yang disayangi, tekanan sekolah, perubahan lingkungan sekolah, persahabatan yang dikhianati.^{2,8}

Biasanya tampak dalam bentuk bangkitan tunggal, multipel atau campuran. Jenis konvulsi klasik, berbagai variasi atonik, hilang kesadaran total, tingkah laku komplikasi, bingung, seperti bangkitan parsial kompleks. Sering ada gerakan *twitching bizarre (arc de cercle)*, postur opistotonus, terkadang mioklonus. Beberapa ciri pasien ini adalah tidak ada lidah tergigit, tidak ada mengompol, terjadi sembarang waktu khususnya di tengah keluarga, tidak pernah terjadi waktu sedang tidur.^{2,8}

Pada pemeriksaan didapatkan refleks pupil dan ukurannya normal, ada tahanan waktu kelopak mata dibuka, blefarospasmus, gerakan paroksismal mono morfologi, jarang ada luka di badan. Refleks plantar selalu fleksor, hiperventilasi yang akhirnya sering memicu terjadinya bangkitan, dan selalu ada vokalisasi.^{2,8}

2. Sinkop dan bangkitan anoksik

Yang termasuk dalam kelompok ini adalah sinkop vasovagal, bangkitan anoksik refleks, serangan *breath-holding spell*, sinkop hiperventilasi, valsava kompulsif, sinkop neurologik, obstruksi *upper airway*, intoleran ortostatik, sinkop jantung, dan *long QT, hypercyanotic spell*. Sinkop didefinisikan sebagai kejadian paroksismal kehilangan kesadaran dan tonus postural akibat hipoperfusi serebral dengan *recovery* spontan dan ditandai oleh pucat, berkeringat, kadang spasme, dan *extensor stiffening, myoclonic jerk* dari ekstremitas.^{4,9,10}

3. Gangguan perilaku, psikologis, dan gangguan psikiatri

Kelompok ini mencakup melamun (*daydreaming*), gratifikasi infantil, tantrum, serangan panik, keadaan disosiatif, halusinasi. Pada serangan panik didapatkan beberapa gejala seperti cemas, ketakutan, derealisasi atau depersonalisasi, perubahan fungsi otonom, dan kardiovaskular yang berfluktuasi.¹¹

4. Keadaan yang berhubungan dengan tidur (*sleep related conditions*)

Hal ini termasuk gangguan gerak ritmis berhubungan dengan tidur, *hypnagogic jerk*, parasomnia, gangguan tidur REM, *benign neonatal sleep myoclonus*, gerakan tungkai periodik, narkolepsi-katapleksi. *Hypnagogic jerk* merupakan hal fisiologis, nonperiodik, *jerk* mioklonik tubuh yang timbul terutama saat awitan tidur.¹²

5. Gangguan gerak paroksismal

Termasuk ke dalam gangguan ini adalah *tics*, stereotipi, diskinesia kinesiogenik paroksismal, diskinesia nonkinesiogenik paroksismal, diskinesia diinduksi latihan paroksismal (*paroxysmal exercise induced dyskinesia*), *benign paroxysmal tonic upgaze*, ataksia episodik, *hyperekplexia*, sindrom *opsoclonus-myoclonus*.

Tics merupakan gerakan involunter berulang, stereotipik motorik (*tics* motorik) atau bunyi (*tics* vokal) yang sering juga disebut sebagai *tics* fonik yang dihasilkan dari gerakan udara melewati hidung, mulut, atau tenggorokan.¹³

6. Migren

Gangguan yang menyertai migren dapat menyerupai epilepsi. Termasuk dalam hal ini adalah migren dengan aura visual, migren hemiplegik familial, tortikolis paroksismal benigna, vertigo paroksismal benigna.

7. Gerakan-gerakan lain pada bayi dan anak

Termasuk ke dalam kelompok ini adalah *benign myoclonus of infancy and shuddering attacks, jitteriness*, sindrom *Sandifer*, *non-epileptic head drops, spasmus nutans*, kenaikan tekanan intrakranial, mioklonus spinalis.¹⁴

Jitteriness bisa disebabkan oleh banyak faktor, termasuk gangguan metabolik, ensefalopati hipoksik iskemik, *drug withdrawal*, hipoglikemia, hipokalsemia. *Jitteriness* sering keliru dengan bangkitan pada neonatus (*neonatal seizure*), dimana pada *jitteriness* gerakan dapat ditekan dengan mudah dengan cara menahan gerakan dengan lembut. Gerakan ini tidak disertai perubahan pada EEG dan tidak memerlukan pengobatan spesifik.¹⁴

Diagnosis

1. Anamnesis yang baik dan mencari komorbiditas pasien, sangat menentukan dalam membedakan apakah suatu kelainan disebabkan oleh bangkitan

epileptik atau non epileptik. Khusus pada anak-anak, diperlukan riwayat perkembangan anak, riwayat keluarga

2. Pemeriksaan neurologis, temuan klinis, dan kemungkinan diagnosis maka dapat dilakukan pemeriksaan penunjang yang sesuai
3. Pemeriksaan organ-organ lain terkait sesuai gejala klinis seperti EKG pada kasus dengan sinkop perlu dilakukan
4. Pemeriksaan psikologi dan psikiatri pada kasus kecurigaan gangguan psikiatri
5. Pemeriksaan EEG dan video EEG monitoring merupakan suatu keharusan untuk membedakan serangan yang terjadi apakah epileptik atau non epileptik. Kenyataan bahwa perubahan bangunan organik dalam parenkim otak yang mendasari serangan sering tidak cocok dengan adanya bangkitan organik itu sendiri, sehingga bila ternyata secara klinis kenyataan lebih menjurus kepada bangkitan palsu (*pseudoseizure*) maka diagnosis epilepsi dapat disingkirkan. Fenomena iktal pada EEG dan adanya gerakan abnormal motorik, bisa memberikan suatu korelasi yang positif. Bisa saja ditemukan cetusan iktal pada bangkitan palsu, namun tidak ditemukan adanya perlambatan post iktal
6. Pemeriksaan *Video electroencephalogram polysomnography* (VPSG) merupakan kombinasi antara video-EEG monitoring dengan perekaman standar polisomnografik dapat membantu membedakan antara epilepsi dengan gangguan tidur
7. Pemeriksaan laboratorium rutin dan CPK serum, prolaktin dalam serum, dan cairan serebrospinal (CSS) diperlukan untuk kecurigaan bangkitan palsu

Penanganan

Diagnosis cepat dan akurat sangat penting untuk memulai pengobatan yang paling tepat sesuai indikasi dan untuk mencegah pemberian anti konvulsan atau obat anti epilepsi (OAE) yang tidak tepat pada keadaan non epileptik yang biasanya dapat sembuh dengan sendirinya.

Pada beberapa keadaan kasus cemas, diperlukan pemberian obat antidepresan golongan SSRI, dan merupakan pilihan yang aman serta efektif. Modalitas penanganan dengan operasi dapat dilakukan menggunakan *deep brain stimulation* khususnya pada kasus sindrom *Tourette* dan *tics* yang berat. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Pada pasien *tics*, penanganan dengan psikoedukasi melalui intervensi psikologi dan perilaku memberikan hasil yang baik.^{18,19, 20}

Simpulan

Memahami tanda, gejala epilepsi, dan gangguan gerak yang mirip sangat diperlukan untuk membantu menghindarkan pasien dari kesalahan diagnosis, pemeriksaan tambahan dan pengobatan yang seharusnya tidak terjadi. Diagnosis yang tepat dan cepat serta dimulainya terapi yang tepat akan menghindarkan faktor-faktor iatrogenik yang tidak perlu.

Daftar Pustaka

1. Benbadis. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review *S. J Epilepsy & Behavior*. 2009;15–21.

2. Madurai VN. Pseudoseizures (Psychogenic Non-Epileptic Seizures). *Medicine Update*. 2012;(22):576-579.
3. Panayiotopoulos CP. *Imitators of Epileptic Seizures*. London: Springer, 2012. p.9-15.
4. Kannes AM. *Imitator of epileptic seizures: Basic principles on how to distinguish them*. London: Springer, 2012.
5. Nicholson A, Ricotti V. Childhood epilepsy and conditions that mimic it. *Forum*. 2010;55-59.
6. Fung CW, Wong VCN. Paroxysmal Non-Epileptic Movements in Childhood. *HK J Paediatr*. 2012;17:85-96.
7. Valente KDR. Psychogenic Nonepileptic Seizures in Children and Adolescents with Epilepsy. *Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2007;13(4 Suppl 1):10-14.
8. Olson D. Differentiating epileptic seizures from other spells. *Psychiatric Times*. 2006.
9. Smith PEM. If it's not epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(Suppl II):ii9-ii14.
10. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5:93-100.
11. Calandra-Buonaura G, Alessandria M, Liguori R, Lugaresi E, Provini F. Hypnic jerks: neurophysiological characterization of a new motor pattern. *Sleep medicine*. 2014;15(6):725-727.
12. Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Movement Disorders* 2009;(24)1:15-24.
13. Hahn JS, Sanger TM. Neonatal Movement Disorders. *Neo Reviews*. 2004;(5):8.
14. Rossetti AO. Non-Epileptic Psychogenic Seizures: Neurologist's Perspective. *Epileptologie*. 2016.
15. LaFrance WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy*. 2014.
16. Abdo, van-de-Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders Wilson F. *Nat. Rev. Neurol*. 2010;6:29-37.
17. Hedderly T. A Guide to Childhood Motor Stereotypies, Tic Disorders and the Tourette Spectrum for the Primary Care Practitioner. *Ulster Med J*. 2014;83(1):22-30.
18. Mallow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin*. 2005;(23):1.127-1.147.
19. Debes M, Nanette MM. Co-morbid disorders in Tourette syndrome. *Behavioural Neurology*. 2013;(27):7-14.

Pendahuluan

Hemifacial spasm (HFS) adalah gangguan gerak pada nervus VII dengan karakteristik gerakan singkat atau menetap, kedutan (*twitching*) intermiten pada area otot yang dipersarafi oleh nervus VII. HF merupakan gerakan tonik dan atau klonik dari otot wajah, biasanya unilateral, dimulai dari otot periorbital, kemudian melibatkan otot platysma dan otot-otot wajah lain secara progresif. Pada gejala yang ringan HFS menimbulkan disabilitas seperti perasaan malu dan gangguan sosial, sedangkan pada gejala yang berat dapat menyebabkan kebutaan fungsional yang disebabkan oleh penutupan mata yang involunter.

Sejarah

F Schultze, pada tahun 1875 melaporkan kasus ini pertama kali pada seorang laki-laki, 56 tahun dengan gerakan involunter wajah unilateral dan pada pemeriksaan post-mortem ditemukan *giant aneurysma* pada arteri vertebralis sinistra yang menekan nervus VII di sebelah kiri.¹

Pada tahun 1886, Gowers mengelaborasi sindrom ini dengan gambaran klasik.² Enam tahun kemudian, Eduard Brissaud melakukan observasi yang sama pada perempuan, 35 tahun dengan kontraksi klonik pada otot wajah kanan. Dia mengamati kontraksi ini tampak juga saat istirahat dan semakin berat saat stres.³

Keadaan ini kemudian diberi nama oleh Babinski sebagai "*Hemifacial Spasm*" pada tahun 1905.⁴ Babinski pada saat yang sama juga menggambarkan karakteristik lain dari penyakit ini yang kemudian diketahui sebagai tanda Babinski lainnya, dimana ketika muskulus orbikularis okuli terjadi kontraksi dan mata tertutup, pada saat yg sama bagian internal dari muskulus frontalis kontraksi, alis mata naik saat mata tertutup. Tipe ini membedakan HFS dengan blefarospasme.⁵

Epidemiologi

Prevalensi HFS yang sebenarnya sulit untuk diperkirakan karena banyaknya kasus dengan *under* atau misdiagnosis. Secara luas ada 2 bentuk HFS, yaitu: primer dan sekunder.

Pendapat lain mengatakan HFS mempunyai 2 tipe:

1. HFS tipikal
Kedutan biasanya dimulai dari kelopak mata bawah pada otot orbikularis okuli, seiring dengan berjalannya waktu kemudian menyebar ke seluruh otot mata, orbikularis oris, dan buccinator.²
2. HFS atipikal
Kedutan dimulai pada otot-otot wajah bagian bawah dimulai dari orbikularis oris, buccinator, dan meluas ke orbikularis okuli.²

Tipe yang paling banyak adalah yang HFS tipikal dan HFS atipikal 2-3% kasus.³

Insiden HFS diperkirakan terjadi pada 0,8/100.000 populasi.⁴ Studi yang dilakukan oleh Auger and Whisnant dari AS dari tahun 1960-1984 didapatkan

rerata prevalensi 11/100.000 total populasi dengan 14,5/100.000 wanita dan 7,4/100.000 populasi laki-laki.^{1,5} Studi lain yang dilakukan oleh Nilsen et al, tahun 2004 di Oslo, Norwegia didapatkan prevalensi 9,8/100.000.⁶ Beberapa studi menemukan sedikit lebih tinggi pada populasi ras Asia dibandingkan pada ras Kaukasian, tetapi dengan alasan yang kurang jelas.^{7,8}

HFS primer mempunyai rentang usia yang lebih luas. HFS tipikal biasanya mulai pada dekade ke-5 hingga 6 kehidupan, hanya 1-6% pasien muncul pada usia sebelum usia 30 tahun.⁹

HFS biasanya sporadis dan terkesan ada hubungan keluarga walaupun jarang dilaporkan.^{10,11} Kasus HFS bilateral jarang dijumpai pada <1% pasien, biasanya pada kasus bilateral biasanya dimulai secara unilateral dan setelah beberapa bulan sampai tahun mulai melibatkan sisi yang lain.

Patofisiologi

The root exit atau *entry zone* dari saraf merupakan persimpangan kranial antara segmen saraf sentral dan perifer. Ini merupakan area transisi dari sel saraf sentral yang bermyelin (sel oligodendroglia) ke sel saraf perifer (sel Schwann). Saraf kranial pada zona ini kurang terdapat epineurium dan hanya dilindungi oleh membran arakhnoid. Zona ini merupakan segmen yang sering terjadinya lesi.¹²

Secara teori, banyak kasus HFS dilaporkan terjadi karena adanya pembuluh darah *aberrant* yang menekan nervus VII pada *root entry* atau *exit zone* yang menyebabkan demyelinisasi lokal.

Impuls transmisi *ephaptic* antara neuron yang berdekatan menyebabkan letusan abnormal. Myelin merupakan penghambat natural dari transmisi *ephaptic* dan demyelinisasi yang menyebabkan kompresi lokal sehingga terjadi HFS.¹¹

Teori lain mengatakan adanya hipotesis *nuclear origin* atau sentral. HFS disebabkan karena adanya hipereksitabilitas nukleus motorik nervus VII sehingga terjadi umpan balik yang menyebabkan lesi iritatif saraf perifer.¹⁴

Etiologi

Hemifacial spasm (HFS) primer disebabkan karena kompresi nervus VII pada *root exit zone* pada fosa kranialis posterior oleh pembuluh darah *aberrant*, yang paling sering oleh karena kompresi arteri serebelar superior, arteri anterior inferior serebelar, dan arteri vertebralis.¹⁵

Beberapa penyebab HFS sekunder antara lain:¹⁶

1. Tumor sudut serebelopontin (neuroma akustik, meningioma)
2. *Epidermoid cyst*, *arachnoid cyst*, lipoma
3. Malformasi arteriovenous (fistula), angioma vena dan arteri
4. Lesi batang otak (stroke, trauma, penyakit demyelinisasi)
5. Infeksi (otitis media, meningitis tuberkulosis)
6. Struktur abnormal dari fosa posterior kranii (penyakit Paget, malformasi Chiari)
7. Tumor parotis
8. *Bell's palsy*

Gambaran Klinis

Hemifacial spasm (HFS) klasik dimulai unilateral pada wajah bagian atas sekitar mata, 90% terjadi pada muskulus orbikularis okuli, terdapat kontraksi repetitif yang cepat dan tiba-tiba, mata tertutup secara involunter, disertai dengan alis yang terangkat yang dikenal sebagai *Babinski's sign*. Sedangkan pada HFS sekunder gejala muncul secara simultan antara wajah bagian atas dan bawah.^{17,18}

Naraghi et al, percaya bahwa gejala ini didasari karena anatomi nervus VII dan nukleusnya. Pada nervus VII serabut yang mempersarafi otot bagian atas wajah terletak di dorsal dan arteri anterior inferior serebelar bertanggung jawab pada kasus ini.¹⁹

Setelah dimulai pada wajah bagian atas, kontraksi secara gradual menyebar ke separuh bawah wajah dengan kontraksi tonik atau klonik. Tidak seperti kebanyakan penyakit gangguan gerak lain, kontraksi pada HFS menetap saat tidur sehingga mengganggu dan menyebabkan gangguan tidur.¹⁹

Hal lain yang sering ditemukan pada HFS adalah "*paroxysmal clicking sounds*" pada telinga karena keterlibatan muskulus stapedius, gangguan pendengaran unilateral atau bilateral, dan kelumpuhan wajah ringan.¹⁶ Gejala akan memberat ketika ada stres, aktivitas fisik (membaca, berbicara, makan) dan akan berkurang dengan relaksasi atau dengan sentuhan di bagian wajah (*sensory tricks*).¹⁷

Adanya laporan hubungan antara hipertensi dengan HFS pada 40% kasus. Hipertensi dikatakan dapat sebagai penyebab dan efek dari penyakit ini. Secara teori, hipertensi dapat menyebabkan perubahan vaskular ectasia sebagai penyebab HFS pada kebanyakan pasien. Sebaliknya, adanya HFS karena arteri *aberrant* yang menekan *root entry zone* nervus IX dan X akan memodulasi *outflow* parasimpatik dan menyebabkan terjadinya hipertensi. Secara alamiah, HFS ini merupakan penyakit kronis yang secara gradual akan semakin memburuk, namun dapat pula terjadi resolusi spontan pada < 10% kasus.²

Diagnosis

Diagnosis HFS terutama dibuat berdasarkan gejala klinis yang muncul. Setiap pasien harus dicari detail riwayat dan pemeriksaan klinisnya untuk melihat adanya defisit neurologi lainnya sebagai penyebab sekunder. Pemeriksaan penunjang yang bisa dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain antara lain:

- Elektromiografi (EMG), untuk menyingkirkan adanya lesi nervus VII denervasi
Gambaran EMG pada HFS akan tampak tanda penyebaran *blink reflex* selain otot orbikularis okuli, adanya penyebaran lateral dari impuls antidromik antara serabut nervus VII yang berdekatan melalui transmisi *ephaptic*. Temuan ini akan membantu saat dilakukan tindakan pembedahan dekompresi.
Penelitian lain juga menunjukkan gambaran EMG post injeksi toksin botulinum, didapatkan penurunan amplitudo CMAP orbikularis okula sebanyak 40%, dimana respons penyebaran lateral tidak tercatat pada pasien post injeksi. Meskipun demikian, penggunaan EMG belum dilakukan secara rutin sebagai evaluasi terapi toksin botulinum.²

- *Magnetic resonance imaging* (MRI) kepala untuk menyingkirkan adanya tanda demyelinisasi atau *space occupying lesion* (SOL) yang terletak dekat dengan batang otak.

Pasien yang gagal diterapi dengan terapi farmakologi dan direncanakan untuk tindakan pembedahan sebaiknya perlu dilakukan pemeriksaan MR angiografi (MRA).

Diagnosis Banding

1. Blefarospasme

Berbeda halnya dengan HFS yang kasusnya lebih banyak terjadi secara unilateral, blefarospasme terjadi bilateral dan sinkron pada orbikularis okuli dan adanya alis yang menurun (*Charcot's sign*). Pada kasus HFS yang bilateral, kontraksi kedua sisi wajah biasanya tidak sinkron dan terdapat alis yang naik (*Babinski sign*).

2. Diskinesia tardif

Diskinesia tardif biasanya tampak pada pasien-pasien yang menggunakan obat-obatan neuroleptik atau dopaminergik antagonis. Gerakan berupa gerakan tipikal yang stereotip dari otot-otot wajah terutama regio perioral, badan, dan anggota gerak.

3. *Tics* motorik

Tic motorik merupakan gerakan involunter yang singkat, repetitif, stereotip, dan gerakannya seperti berkedip atau kedutan di wajah.

4. HFS psikogenik

Gerakan biasanya tidak jelas dan sangat bervariasi pada intensitas, frekuensi, dan sangat mudah untuk dialihkan.

5. Bangkitan fokal yang melibatkan otot wajah

Bangkitan biasanya melibatkan seluruh otot wajah secara terus-menerus, repetitif, setereotip, dan mungkin dapat muncul gejala bangkitan motorik fokal lainnya. Perlu pemeriksaan EEG untuk membedakannya.

6. Regenerasi *aberrant* setelah cedera nervus fasialis

Pada regenerasi *aberrant* ini tampak gerakan sinkinesia, seperti menutup mata saat mulut terbuka dan menghilang saat istirahat.

7. Miokimia fasial

Gerakan berkedut dari otot fasialis. Gerakan ini biasanya benigna dan pada kebanyakan kasus menghilang dalam beberapa hari atau minggu. Gerakan-gerakan ini memberat jika kelelahan, kurang tidur, atau setelah mengkonsumsi kafein.

Terapi

Hemifacial spasm (HFS) merupakan kondisi yang kronis progresif. Karena prevalensinya yang cukup rendah, belum banyak uji klinis yang dilakukan untuk menentukan pengobatan yang terbaik. Toksin botulinum merupakan pilihan terapi yang populer digunakan pada HFS di samping pilihan farmakoterapi lain dan dekompresi *microsurgery* yang dapat dilakukan pada kasus tertentu.

– Obat

Banyak obat-obatan sudah dipelajari untuk terapi HFS termasuk antikonvulsan, karbamasepin, klonasepam, gabapentin, baclofen, antikolinergik, dan haloperidol.¹⁶

Banyaknya keterbatasan dan hasil yang inkonsisten dari obat-obatan yang telah dicoba, sehingga saat ini masih belum ada pilihan terapi untuk HFS.⁶

– Toksin Botulinum

Toksin botulinum merupakan toksin biologis yang kuat berasal dari *Clostridium Botulism* yang bekerja pada regio presinaps dan celah neuromuscular dan mencegah pelepasan kalsium dari asetilkolin yang berasal dari saraf terminal, mencegah pelepasan impuls yang menyebabkan kelumpuhan *reversible* dari otot.

Berdasarkan target aksinya, ada beberapa tipe toksin botulinum. Saat ini ada empat formulasi yang digunakan, yaitu:

- a) Abotulinum toksin A
- b) Incobotulinum toksin A
- c) Onabotulinum toksin A
- d) Rimabotulinum toksin B

Saat ini yang tersering digunakan dan diperjualbelikan adalah jenis Onabotulinum toksin A. Banyak uji klinis yang dilakukan dengan menggunakan tipe ini, didapatkan hasil yang memuaskan dengan perbaikan 75-100%.^{2,3}

Toksin ini dilarutkan dengan konsentrasi minimal untuk mengurangi difusi dan disuntikkan secara subkutan. Injeksi biasanya dilakukan pada bagian wajah atas dan platysma, otot di bagian perioral dipilih hanya jika kasus yang berat karena dapat menyebabkan menurunnya sudut mulut dan kelemahan.²

Efek terapi mulai tampak pada 3-6 hari pasca injeksi, kemungkinan terjadi rekurensi pada 2-3 bulan pasca injeksi. Dosis diberikan dosis rendah yang dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons terapi dan progresivitas penyakit. Ababneh et al, juga menemukan peningkatan durasi penggunaan injeksi toksin botulinum setiap dua minggu pada kasus yang sudah kronis dibandingkan dengan kasus baru. Dosis toksin botulinum pada blefarospasme lebih besar dibandingkan dengan HFS.³

Sethi et al, mencatat hampir 45% pasien memerlukan terapi toksin botulinum dengan interval 10 minggu. Interval pemberian toksin botulinum bervariasi antara 6-20 minggu.³

Keterbatasan dari terapi toksin botulinum adalah harganya yang mahal dan memerlukan pengulangan dalam 3-6 bulan. Efek samping yang mungkin didapatkan adanya paresis wajah (23%), diplopia (17%), ptosis (15%), dan efek bekas injeksi seperti memar yang sementara. Hingga saat ini belum dilaporkan adanya efek samping sistemik yang serius. Tidak didapatkan adanya imunosistansi yang signifikan pada penggunaan toksin botulinum dosis rendah. Oleh karena itu, toksin botulinum saat ini dipeergunakan sebagai pilihan untuk penanganan kasus HFS.¹⁶

Penggunaan Toksin Botulinum pada Gejala Non-Motor

Depresi sering berhubungan dengan HFS. Rudzinska et al, memperlihatkan adanya prevalensi depresi yang tinggi pada skor *depression*

scale, hal ini berhubungan dengan beratnya gejala HFS.³ Tan et al, juga melaporkan hal yang sama dan didapatkan bahwa terapi toksin botulinum juga memperbaiki gejala depresi dan gangguan sosial pada pasien HFS. Hal ini disebut dengan "facial feedback hypothesis".⁴ Menurut teori ini, muskulus fasial memberikan umpan balik ke otak (amygdala). Ekspresi mengerutkan dahi mungkin dikaitkan dengan kontribusi umpan balik negatif sehingga menimbulkan depresi pada beberapa pasien. Denervasi motor karena toksin botulinum mengurangi informasi sensoris aferen dari traktus trigeminal ke batang otak dan amygdala, yang hasil akhirnya akan mengurangi hiperaktivitas amygdala yang berhubungan dengan cemas dan depresi. Toksin botulinum tidak hanya memperbaiki gejala HFS, tetapi juga berkontribusi mengurangi gejala non-motor seperti depresi dan secara keseluruhan memperbaiki kualitas hidup.³

Tabel 1. Dosis Onabotulinum Toksin A

Table 1
Commonly used doses for onabotulinumtoxinA in hemifacial spasm.

Muscle	No of injections	Usual dose of toxin	Range
Orbicularis oculi	3-6 per eye	2.5-5 U/site	5-30 U/site
Procerus	1 per side	4 U/site	2.5-7 U/site
Mentalis	1 per side	4 U/site	2.5-5 U/site
Platysma	1-2 per strand — up to 6 per side	10 U	5-20 U
Orbicularis oris	4-6	2 U	1.75-7.5 U
Depressor anguli oris	1	1-2 U	2.5-6 U

Tabel 2. Perbandingan dosis Toksin Botulinum

Jenis Toksin Botulinum	Frontalis	Corrugator	Orbicularis Oculi	Zygomaticus	Buccinator	Depression Anguli Oris
Onabotulinum Toxin A	10	1	15-20	1	2	1
Abobotulinum Toxin A	30	3	45-60	3	6	3
Rimabotulinum Toxin B	500	50	1.000	50	100	50

– Pembedahan

Dengan adanya terapi toksin botulinum, terapi pembedahan kini drastis menurun. Meskipun hingga saat ini hanya terapi pembedahan saja yang dapat menghentikan gejala secara permanen, sedangkan toksin botulinum memperbaiki gejala sementara.⁴

Prosedur pembedahan yang dipilih adalah dekompresi *microsurgery* dari nervus VII dengan menghilangkan kompresinya pada *root exit zone* karena adanya pembuluh darah *aberrant*. Prosedur ini memiliki tingkat kesuksesan >90%. Risiko yang sering muncul pasca pembedahan adanya infeksi, rekuren pada 20%

kasus, gangguan pendengaran pada 7-26% kasus, kebocoran cairan serebrospinal sementara atau permanen pada 2-3% kasus.⁴

Simpulan

Gejala HFS cukup mengganggu fungsi sosial dari pasien bahkan kadang sampai menimbulkan kebutuhan fungsional. Pengenalan secara dini kondisi dan pilihan pendekatan diagnostik yang sesuai sangat diperlukan untuk menyingkirkan penyebab sekunder. Toksin botulinum merupakan terapi yang mudah dan tidak invasif. Terapi pembedahan dapat dilakukan bila respons terapi farmakologi tidak sesuai harapan.

Daftar Pustaka

1. Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, et al. Hemifacial Spasm. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(41):667-673.
2. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord.* 2011;26(9):1582-1592.
3. Chaudhry N, Srivastava A. Hemifacia spasm: the past, present, and future. *JNS Journal.* 2015;356:27-31.
4. Babinski J. Hemispasme facial peripherique. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière.* 1905;18:418-423.
5. Cruccu G, Inghilleri M, Berardelli A, et al. Pathophysiology of hemimasticatory system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(1):43-50.
6. Elston JS. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol.* 1992;239(1):5-8.
7. Adler CH, Zimmerman RA, Savino PJ, et al. Hemifacial spasm: evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *Ann Neurol.* 1992;32:502-506.
8. Wang X, Thirumala PD, Shah A, et al. Effect of previous botulinum neurotoxin treatment on microvascular decompression for hemifacial spasm. 2013;34(3):E3
9. Kraft SP, Lang AE. Cranial dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm: clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. 1988;139(9):837-944.
10. Reimer J, Gilg K, KArow A, et al. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(1):64-70.
11. Janetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, et al. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg.* 1977;47(3):321-328.
12. Moller AR. The cranial nerve vascular compression syndrome: I. A review of treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;113(1-2):18-23.
13. Miller LE, Miller VM. Safety and effectiveness of microvascular decompression for treatment of hemifacial spasm: a systematic review. *Br J Neurosurg.* 2012;26(4):438-444.
14. Thirumala PD, Shah AC, Nikonow TN, et al. Microvascular dcompression for hemifacial spasm: evaluating outcome prognosticators including the value

- of intraoperative lateral spread response monitoring and clinical characteristics in 293 patients. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):56-66.
15. Ma Q, Zhang W, Li G, et al. Analysis of therapeutic effect of microvascular decompression surgery on idiopathic hemifacial spasm. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1810-1813.
 16. Mauriello-Jr JA, Leone T, Dhillon S, et al. Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years. *Clin Neurol Neurosurg.* 1996;98(3):213-216.
 17. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(8):633-639.
 18. Colosimo C, Chianese M, Giovannelli M, et al. Botulinum toxin type B in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(5):687.

TARDIVE DYSKINESIA AND OTHER NEUROLEPTIC-INDUCED MOVEMENT DISORDERS

A.A. Bgs. Ngr. Nuartha
Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Sistem atau susunan ekstrapiramidalis adalah satuan sistem fungsional interkoneksi yang terdiri dari bangunan-bangunan inti ekstrapiramidal (area 4S, 6, 8, ganglia basalis, inti-inti diensefalon, serebelum, inti-inti batang otak), lintasan-lintasan sirkuit, dan lintasan-lintasan subkortiko-spinal (traktus rubrospinalis, traktus tektospinalis, traktus olivospinalis, traktus vestibulospinalis, traktus retikulospinalis) yang berjauhan satu sama lain dan sebagian besar melewati ganglia basalis.

Sindrom ekstrapiramidal yang terjadi pada pemakai obat-obat neuroleptik lebih sering pada obat golongan tipikal atau APG I (antipsikotik generasi pertama)/FGAs (*first-generation anti psychotics*) dan lebih jarang golongan atipikal atau APG II (anti psikotik golongan kedua)/ SGAs (*second-generation anti psychotics*). Sindrom ekstrapiramidal neuroleptik adalah gejala atau gangguan susunan ekstrapiramidalis yang dapat berupa bermacam-macam gerakan involunter akut (Parkinsonism, distonia akut, akatisia akut) atau kronis (*tardive dyskinesia*/sindrom tardif: *stereotype/classical oro-buccal-lingual-facial dyskinesia, tardive akathisia, tardive dystonia, tardive chorea, tardive tremor* dan *tardive Parkinsonism, tardive myoclonus, tardive oculogyric deviations, tardive tics, tardive Gilles de la Tourette's syndrome, tardive pain, withdrawal emergent syndrome*). Meskipun *tardive dyskinesia*/diskinesia tarda atau sering juga disebut sindrom tardif lebih jarang, namun sulit dalam tatalaksana pencegahan dan terapinya.

Tardive Dyskinesia

Tardive dyskinesia atau diskinesia tarda, atau sering juga disebut sindrom tardif sebagai akibat penggunaan obat golongan neuroleptik jangka panjang dan atau dosis tinggi adalah gerakan abnormal tidak disadari atau involunter yang lambat dan kadang cepat, biasanya gejala yang klasik bermanifestasi sebagai sindrom *oro-buccal-lingual-facial* (OBLF) seperti gerakan mengunyah-ngunyah, menghisap-hisap bibir, mengecap-ngecap bibir, protusi lidah, kedip-kedip cepat kelopak mata, *facial grimacing*, sindrom *limb-truncal* (LT) seperti choreiform/ choreoathetosis ringan jari-jari tangan, jempol dan jari-jari kaki dan kadang-kadang pada tungkai serta badan, kadang-kadang terjadi gerakan-gerakan peregangan pada batang tubuh atau campuran. Gejala ini biasanya timbul setelah pemakaian obat golongan neuroleptik atau anti psikotik ≥ 3 bulan dan jarang <3 bulan. *Tardive dyskinesia* juga bisa timbul 4 minggu setelah pemberian obat anti-psikotik oral atau 8 minggu setelah pemberian injeksi anti-psikotik depot dihentikan. Pasien perempuan, usia tua, kencing manis, peminum alkohol, dan perokok lebih sering menderita *tardive dyskinesia*.

Tabel 1. *Neuroleptic-induced movement disorders*

Acute	Chronic/late
<ol style="list-style-type: none"> 1. Parkinsonism/PseudoParkinsonism <ul style="list-style-type: none"> - Muscle rigidity - Tremor - Bradykinesia - Postural abnormalities - Salivation 2. Acute dystonia <ul style="list-style-type: none"> - Torticollis/retrocollis - Trismus - Dystonia of the trunk and limbs - Blepharospasm - Oculogyric crisis - Glossopharyngeal spasmus - Respiratory stridor/cyanosis 3. Acute akathisia <ul style="list-style-type: none"> - Motor restlessness accompanied by subjective feelings of inner tension and discomfort, mainly in the limbs. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tardive dyskinesia/Tardive syndrome

Meskipun gejala *tardive dyskinesia* sudah lama sekali diketahui, namun etiologinya masih belum jelas sekali, multifaktor mulai dari polimorfik genetik sampai jenis obat, dosis dan lama pemberian yang menyebabkan kelainan proses pada transmisi dopamin terutama pada reseptor D2, meningkatnya aktivitas pada reseptor D2 yang berakibat meningkatnya rasio aktivitas D1/D2 reseptor, supersensitivitas reseptor dopamin pasca sinaps akibat blokade kronik, menurunnya aktivitas atau insufisiensi GABA, dan efek neurotoksik radikal bebas dari metabolisme katekolamin yang pada akhirnya akan terjadi kerusakan membran sel.

Obat neuroleptik yang sering menimbulkan *tardive dyskinesia* adalah obat neuroleptik golongan tipikal atau APG I (*dopamin D2 receptor antagonist*) misalnya haloperidol, perphenazine, trifluoperazine, fluphenazine, dan lebih jarang pada chlorpromazine, thioridazine, pimozid. Golongan yang atipikal atau APG II (*serotonin 5HT2-dopamin D2 receptor antagonist*) lebih jarang misalnya olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine lebih jarang lagi, dan hanya clozapine yang sangat jarang serta dapat menurunkan risiko terjadi *tardive dyskinesia* dibandingkan obat-obat yang lain, namun terkadang mempunyai efek samping dapat menyebabkan diskrasia darah.

Tabel 2. Dosis dan efek samping/efek sekunder (sedasi, ekstrapiramidal) obat anti-psikotik

Anti-psikotik	Dosis (mg/hr)	Sedasi	Ekstrapiramidal
Chlorpromazine	150-160	+++	++
Thioridazine	100-900	+++	+
Perphenazine	8-48	+	+++
Trifluoperazine	5-60	+	+++
Fluphenazine	5-60	++	+++
Haloperidol	2-100	+	++++
Pimozide	2-6	+	++
Clozapine	25-100	++++	-
Zotepine	75-100	+	+
Sulpiride	200-1600	+	+
Risperidone	2-9	+	+
Paliperidone	3-12	+	+
Quetiapine	50-400	+	+
Olanzapine	10-20	+	+
Aripiprazole	10-20	+	+

Penatalaksanaan

Pencegahan primer terjadinya sindrom ekstrapiramidal pada penggunaan obat golongan neuroleptik atau anti-psikotik termasuk *tardive dyskinesia* adalah dengan penggunaan obat anti-psikotik dosis rendah namun efektif dan durasi penggunaan bila memungkinkan dalam waktu tidak lama. Bila timbul gejala ekstrapiramidal ringan-sedang, turunkan dosis obat anti-psikotik mencapai dosis minimal namun efektif, dan bila menggunakan obat anti-psikotik konvensional/tipikal/APG I misalnya haloperidol dapat diganti dengan yang atipikal/APG II misalnya risperidone, olanzapine, quetiapine, atau clozapine. Hanya clozapine yang dapat mengurangi risiko terjadinya gangguan ekstrapiramidal termasuk *tardive dyskinesia*. Bila timbul gejala gangguan ekstrapiramidal berat, obat anti-psikotik segera dihentikan dan diberi terapi untuk menghilangkan efek samping ekstrapiramidal tersebut.

Pada distonia akut yang biasanya timbul dalam 24-48 jam setelah minum obat antipsikotik dan jarang pada orang tua, berikan antihistamin diphenhydramine 50 mg iv/im, atau benztropine, 1-2 mg iv/im, atropine sulfate 1-2 mg iv, atau diazepam 10 mg iv sebagai terapi alternatif, serta bila perlu dapat lagi diulangi setelah 20-30 menit.

Pada akatisia akut atau pseudoParkinson yang biasanya timbul dalam beberapa hari-minggu dan kebanyakan pada orang tua dapat diberikan antikolinergik seperti trihexyphenidyl 4-15 mg/hari atau benztropine mesylate 4-6 mg/hari, amantadine 100-200 mg/hari, propranolol 30-80 mg/hari; benzodiazepin seperti clonazepam 6-12 mg/hari, diazepam 6-25 mg/hari, atau

lorazepam 3-8 mg/hari; serotonin 5HT2 *antagonist* seperti mirtazapine, mianserin, trazodone, fluvoxamine, cyproheptadin; glutamate *receptor blocking agent*/dopamine *increaser* seperti amantadine; alpha *agonist*: clonidine; GABAmimetic drugs: gabapentin, zolpidem. Kerugian pemberian amantadine dapat mengesaserbasi gejala psikosis. Pemakaian levodopa umumnya tidak efektif.

Bila pemakaian anti-psikotik dari golongan neuroleptik poten dosis tinggi yang diduga nantinya akan dapat timbul efek samping ekstrapiramidal, banyak juga yang menyertakan terapi profilaksis dengan bersamaan pemberian antikolinergik seperti misalnya trihexyphenidyl 4-15 mg/hari atau benztropine 4-6 mg/hari untuk mengurangi efek asetilkolin yang berlebihan karena penghambatan dopamin. Pemakaian antikolinergik juga mempunyai efek samping seperti mulut kering, konstipasi, retensi urin, gangguan memori, atau penglihatan kabur. Juga pemberian lecithin 3-9 gr/hari, vitamin B6 1.200 mg/hari, vitamin E 400-1.600 IU/hari, *branched chain amino acid* (valine, isoleucine, leucine), dan N-acetyl cysteine bermanfaat dalam pencegahan dan terapi gangguan ekstrapiramidal khususnya *tardive dyskinesia* karena pemakaian obat golongan neuroleptik.

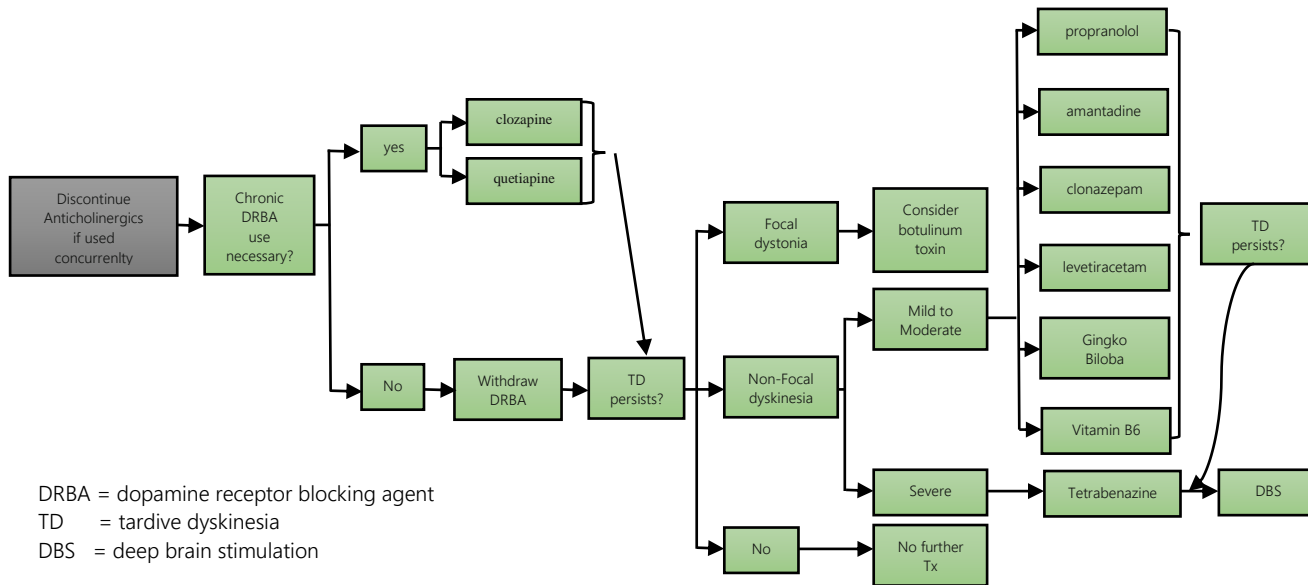
Tabel 3. Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati gangguan gerak yang disebabkan obat

Medication	Dosis	Indication
Trihexyphenidyl	5-15 mg/hari	Acute or tardive dystonia, Parkinsonism or tardive Parkinsonism, acute or tardive akathisia.
Benztropin	4-6 mg/hari	Acute or tardive dystonia, Parkinsonism or tardive Parkinsonism, Acute or tardive akathisia.
Diphenhydramine	75-300 mg/hari	Acute dystonia
Propranolol	30-80 mg/hari	Acute or tardive akathisia.
Clonazepam	6-12 mg/hari	Acute or tardive akathisia, tardive dyskinesia.
Lorazepam	3-8 mg/hari	Acute or tardive akathisia.
Mirtazapine	7,5-45 mg/hari	Acute or tardive akathisia.
Amantadine	100-200 mg/hari	Parkinsonism or tardive Parkinsonism
Tetrabenazine	25-200 mg/hari	Tardive dyskinesia, tardive dystonia, tardive akathisia.
Valbenazine	40-80 mg/hari	Tardive dyskinesia, tardive dystonia, tardive akathisia.
Reserpine	1-9 mg/har	Tardive akathisia, tardive dyskinesia, tardive dystonia.
Baclofen	30-40 mg/hari	Tardive dystonia.

Levetiracetam	1000-3000 mg/hari	Tardive dyskinesia.
Piracetam	4800 mg/hari	Tardive dyskinesia.
Ginkgo bilaba	2400 mg/hari	Tardive dyskinesia
Branched chain amino acid (valine, isoleucine, leucine)	225 mg/BB/8 jam	Tardive dyskinesia.

Pada *tardive dyskinesia* (*tardive*= *delayed onset*, *dyskinesia*= *abnormal movement*), pengurangan dosis obat anti-psikotik sampai dosis terendah efektif merupakan pilihan terbaik tanpa timbulnya kembali atau memperberat gejala psikosis. Beberapa obat yang dipertimbangkan seperti golongan benzodiazepin misalnya chlordiazepoxide, clonazepam, diazepam, lorazepam; antikolinergik: trihexyphenidyl, benztropine; *dopamine depleter/dopamine depleting agent* misalnya VMAT2 (*ventricular monoamine transporter*2) *inhibitor*: tetrabenazine, valbenazine, deutetabenazine, VMAT1 dan 2 *inhibitor*: reserpine; marijuana (*cannabis*); calcium channel blocker: verapamil (pada *tardive myoclonus*), nifedipine, diltiazem; beta *blocker*: propranolol, metoprolol; *alpha agonist*: clonidine; *dopamine increaser*: amantadine, amphetamine; *dopaminergic agonist*: bromocriptin, L-deprenyl; GABAergic *agent*: baclofen (baclofen intratekal pada *axial tardive dystonia*), *sodium valproate*, gabapentin, benzodiazepine; levetiracetam, piracetam; serotonin 5HT2 antagonist: L-tryptophan, cyproheptadin, mianserin, mirtazapine; *cholinesterase inhibitor*: donepezil, galantamine; *mitochondrial respiratory chain dysfunction*: flunarizine, cinnarizine, verapamil; lithium carbonate; melatonin; DHA; ginkgo biloba; kemodenervasi dengan injeksi botox pada *tardive dyskinesia* khususnya *tardive dystonia* fokal atau segmental; ECT (*electro convulsive therapy*) pada *tardive dyskinesia* yang refrakter; sampai tindakan intervensi-operasi: palidotomi, talamotomi, talamik atau pallidal (*internal globus pallidus/GPI*) *deep brain stimulation* (DBS) bilateral.

Tardive dyskinesia akan mengganggu gerak langkah penderita sehingga menurunkan kemampuan beraktivitas, disabilitas sosial, dan penderita akan bisa mengisolasi diri karena stigma masyarakat. Pada jenis *tardive dystonia* juga bisa disertai distonia larings yang dapat menyebabkan asfiksia dan kematian. Meskipun pada kasus lanjut bisa persiten-refrakter (lebih dari 3 bulan) atau kronik (lebih dari 6 bulan), namun umumnya akan berkurang atau menghilang dalam beberapa bulan-tahun/dua tahun setelah obat anti psikotik dihentikan.



Gambar 1. Algoritma terapi untuk *tardive dyskinesia*⁵

Simpulan

Telah dibahas tentang sindrom ekstrapiramidal yang terjadi pada pemakai obat neuroleptik atau obat anti psikosis yang dapat berupa bermacam-macam gerakan involunter akut (Parkinsonism, distonia akut, akatisia akut) atau kronis (*tardive dyskinesia*). Meskipun kejadian *tardive dyskinesia* lebih jarang, namun sulit dalam tatalaksana pencegahan dan terapinya.

Gejala *tardive dyskinesia* sudah lama sekali diketahui, namun etiologinya masih belum jelas sekali. Pasien perempuan, usia tua, kencing manis, peminum alkohol, dan perokok lebih sering menderita *tardive dyskinesia*. *Tardive dyskinesia* akan mengganggu gerak langkah penderita sehingga menurunkan kemampuan beraktivitas, disabilitas sosial dan penderita akan bisa mengisolasi diri karena stigma masyarakat. Meskipun pada kasus lanjut bisa persisten-refrakter, namun umumnya akan berkurang atau menghilang dalam beberapa bulan-tahun setelah obat anti psikotik dihentikan.

Daftar Pustaka

1. Adler L, Angrist B, Peselow E, et al. Clonidine in neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144:235-236.
2. Abad V, Ovsiew F. Treatment of persistent myoclonic tardive dystonia with verapamil. *Br. J Psychiatry*. 1993; 162:554-556.
3. Brasic JR. Tardive dyskinesia. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview#a11>, Apr 24, 2017.
4. Chang FCF, Fung VSC. Clinical significance of pharmacogenomics studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2014; 7:317-328.
5. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014;11:166-176.
6. Diederich NJ, Goetz CG. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin*. 1998;16:125-139.
7. Gordon JH, Clopton JK, Curtin JC, et al. chronic autoreceptor blockade and neuroleptic-induced dopamine receptor hypersensitivity. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26.2:223-228.
8. Gureje O. The significance of subtyping tardive dyskinesia. A study of prevalence and associated factors. *Psychol Med*. 1989;19:121-128.
9. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Luiz PJ, Molina JA, Drug-induced movement disorders. *Drug Safety*. 1997;16(3): 180-204.
10. Mathews M, Gratz S. Antipsychotic-induced movement disorders: Evaluation and Treatment. *Psychiatry*. 2005; 3:36-41.
11. Pringsheim T, Doja A, Belanger S, et al. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second generation anti psychotic use in children and youth. *Paediatric Child Health*. 2011;16: 590-598.
12. Reddy NK, Banji D, Banji O, et al. An overview of tardive dyskinesia. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;4:104-114.

13. Smith JM, Baldessarini RJ. Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:1.368-1.373.
14. Tenni P. Complication of long-term neuroleptics. *Medication Review*. 2008;27:645-647.
15. Trosch RM. Neuroleptic-induced movement disorders: Deconstructing extrapyramidal symptoms. *Jags*. 2004; 52:S266-S271.
16. Tsoi WF. Tardive dyskinesia leading article. *Sing Med J*. 1989;30:429-430.
17. Wain O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Available from <http://www.tremorjournal.org>, July 12, 2013.

Abstrak

Prevalensi nyeri kronis pasca trauma cukup tinggi berkisar 65-81%, sepertiga dari pasien mengalami nyeri derajat berat yang sangat mengganggu kualitas hidupnya.

Trauma pada tulang belakang dapat menimbulkan cedera pada kulit, otot, ligamen, sendi pembuluh darah, saraf, medula spinalis dan sebagainya. Pasien dapat menderita berbagai tipe nyeri, antara lain nyeri neuropatik baik perifer maupun sentral, nyeri nosiseptif/inflamasi akibat cedera pada system muskuloskeletal dan kombinasi keduanya. Nyeri juga dapat timbul akibat spasme otot dan sendi dan nyeri viseral.

Tipe nyeri yang banyak dialami oleh pasien adalah muskuloskeletal (59%), nyeri neuropatik pada level lesi (41%), nyeri neuropatik dibawah level lesi (34%) dan nyeri viseral (5%). Perlu menentukan dengan teliti tipe dari nyerinya. Manajemen nyeri yang rasional adalah berdasarkan mekanismenya.

Sampai saat ini obat anti inflamasi non-steroid (OAINs) masih memegang peranan penting dalam manajemen nyeri inflamasi/muskuloskeletal. Penemuan *coxib* (inhibitor selektif siklo-oksigenase-2) merupakan terobosan baru dalam terapi nyeri. *Etoricoxib* menjanjikan efikasi yang sama dengan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) tradisional dengan efek samping lebih ringan terhadap gastrointestinal dan platelet. Efek samping pada sistem kardiovaskuler sebanding dengan diklofenak.

Terapi nyeri neuropatik pasca trauma tulang belakang sangat sulit dan belum memadai, *guideline* terbaru merekomendasikan pregabalina sebagai obat lini pertama untuk nyeri neuropatik pasca cedera medulla spinalis.

Kata kunci: *etoricoxib*, manajemen, nyeri, trauma, tulang belakang

GANGGUAN KARDIOVASKULAR PASCA TRAUMA MEDULA SPINALIS

dr. I.B. Kusuma Putra, Sp.S

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Trauma medula spinalis (TMS) didefinisikan sebagai adanya kerusakan yang disebabkan oleh adanya trauma langsung atau tidak langsung yang mengakibatkan gangguan pada medula spinalis baik secara komplet ataupun inkomplet seperti gangguan motorik, sensoris, otonom, dan refleks. Trauma medula spinalis mengenai hingga 52,5 individu per juta orang di Amerika Utara dan memberikan dampak secara ekonomi yang tidak sedikit pada sistem kesehatan dan asuransi, serta membawa efek sosial pada lingkungan keluarga ataupun kerja.^{1,2,3}

Selama dekade terakhir, telah terjadi perubahan yang menonjol dalam tren morbiditas dan mortalitas pada pasien TMS. Dengan kemajuan dalam perawatan akut dan pengelolaan sepsis, gagal ginjal, dan pneumonia, saat ini komplikasi kardiovaskular telah menjadi penyebab utama kematian pada TMS. Selain itu, beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskular diperkuat pada pasien TMS dibandingkan dengan individu sehat, termasuk inaktivitas secara fisik, dislipidemia, iregularitas tekanan darah, peradangan kronis, dan kontrol glikemik yang abnormal.⁴

Kontrol Neural Fungsi Kardiovaskular

Sirkuit saraf yang mengendalikan fungsi kardiovaskular terdiri dari beberapa neuron di sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Kemoreseptor arterial dan baroreseptor kardiopulmoner menyampaikan input aferen primer eksitasi ke nukleus traktus solitarius di batang otak. Melalui saraf kranialis vagus dan glossofaringeus. Baroreseptor di arkus aorta, sinus karotis, dan arteri koroner mendeteksi perubahan tekanan arteri sedangkan kemoreseptor di korpus karotikus merespons perubahan tekanan parsial oksigen dan karbon dioksida dalam darah. Nukleus traktus solitarius merupakan penerima utama informasi primer sensorik kardiovaskular, yang sebaliknya, mengatur kinerja hemodinamik dengan tepat.^{5,6}

Pengaturan kardiovaskular yang baik dicapai melalui respons timbal balik antara dua bagian sistem saraf otonom: sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Pada kondisi normal, eksitasi simpatis memediasi peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, aktivasi parasimpatis menyebabkan penurunan denyut jantung dan penurunan tekanan darah secara berulang. Neuron preganglionik simpatis (NPS) terutama terletak di dalam kolumna intermediolateral pada kornu lateral dan *gray commissure* di sekitar kanalis sentralis setinggi medula spinalis T1-L2. Beberapa NPS juga terdapat pada nukleus interkalatus (*gray matter* antara kornu intermediolateral dan kanalis sentralis). Jantung di invasi oleh sistem saraf simpatis dan parasimpatis sedangkan sebagian besar pembuluh darah perifer hanya menerima input simpatis. Neuron

preganglionik simpatis yang dikaitkan dengan regulasi jantung terletak setinggi medula spinalis T1-T4. Neuron ini mengirim impuls ke neuron postganglionik di ganglion servikalis superior, servikalis media, dan ganglion stelata. Serat saraf neuron postganglionik pada ganglion ini, berjalan dan berakhir pada target organ (yaitu, jantung dan pembuluh darah perifer). Neuron preganglionik parasimpatis (NPP) yang menginervasi jantung terletak di dorsal motor nukleus vagus (DMV) dan nukleus ambiguus di medula oblongata. Berjalan melalui nervus vagus dan glossofaringeus ke neuron postganglionik, yang terdapat pada epikardium atau dinding jantung yang berdekatan dengan nodus sinoatrial dan atrioventrikular. Proyeksi neuron postganglionik berhenti pada jantung.^{5,6,7}

Batang otak dan hipotalamus memberikan jalur supraspinal yang mengontrol eferen simpatis dan parasimpatis, sehingga memodulasi hemodinamik. Penelitian sebelumnya ditandai lima daerah otak utama yang memberikan input kepada NPS di medula spinalis torakalis, termasuk rostral ventrolateral medula (RVLM), rostral ventromedial medula, kaudal nukleus raphe, daerah A5 batang otak, dan nukleus paraventricular (PVN) dari hipotalamus.

Patofisiologi Trauma Medula Spinalis

Patomekanisme lesi medula spinalis berupa rusaknya atau hilangnya traktus medula spinalis baik asenden atau desenden. Anatomi medula spinalis berperan penting pada gambaran klinis.

Mekanisme primer

Mekanisme yang paling umum dari TMS adalah kompresi medula spinalis. Kekuatan fleksi, ekstensi, dislokasi atau distraksi yang berhubungan dengan rotasi menyebabkan luka tembus, *strain* atau robekan pada jaringan saraf dan struktur vaskular. Kemungkinan lain efek mekanikal dari struktur tulang adalah ligamen atau efek yang terkait dengan kompresi yang diakibatkan oleh hematoma pada kanalis spinalis.³

Mekanisme sekunder

Kerusakan dimulai cedera primer dan mekanisme patofisiologis berkembang dalam beberapa jam sampai beberapa hari setelah cedera. Proses patologis utama yang mendasari adalah defisit energi karena gangguan perfusi pada tingkat sel dan iskemia. Telah ditunjukkan bahwa iskemia dimulai segera setelah trauma medula spinalis dan jika tidak diobati, akan memburuk dalam 3 jam pertama dan berlanjut setidaknya selama 24 jam. Setelah trauma medula spinalis, terjadi banyak perubahan termasuk perdarahan, edema, demielinisasi, pembentukan kavitas dengan nekrosis aksonal dan rangkaian perubahan neuron patologis yang berakhir dengan infark. Peningkatan kadar glutamat, eksotoksitas, kerusakan oksidatif, iskemia, produksi *Ca⁺⁺ dependent nitric oxide*, dan radikal bebas dan peroksidasi lipid pada membran sel adalah isi kaskade cedera sekunder.³

Klasifikasi Trauma Medula Spinalis

Klasifikasi yang dikembangkan oleh *American Spinal Cord Injury* (ASIA) juga banyak dipakai. Klasifikasi ini berdasarkan derajat gangguan yang terjadi.

Tabel 1. Skala ASIA (Perdossi, 2006)

Grade	Tipe	Gangguan Medula spinalis
A	Komplet	Tidak ada fungsi motorik dan sensoris sampai S4-5
B	Inkomplet	Fungsi sensoris normal, motorik terganggu sampai S4-5
C	Inkomplet	Fungsi motorik terganggu dengan otot utama kekuatan <3
D	Inkomplet	Fungsi motorik terganggu dengan otot utama kekuatan >3
E	Normal	Fungsi motorik dan sensoris normal

Diperlukan pemeriksaan yang cermat segera setelah trauma. Hal tersebut diperlukan untuk perencanaan terapi dan prognosis perbaikan klinis selanjutnya. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa pemeriksaan klinis akurat yang dilakukan dalam kurun waktu 72 jam setelah trauma, memberikan nilai prognosis yang lebih baik dibandingkan bila dilakukan segera setelah trauma terjadi. Hal tersebut disebabkan karena nyeri dan gangguan kesadaran setelah trauma dapat mengacaukan pemeriksaan.⁸

Gangguan Kardiovaskular Pada Trauma Medula Spinalis

Cedera pada sistem saraf otonom adalah penyebab komplikasi kardiovaskular setelah cedera medula spinalis. Disfungsi kardiovaskular setelah TMS disebabkan terputusnya jaras otonom dan/atau, jangka panjang, efek *deconditioning* akibat imobilisasi. Selain itu, faktor risiko umum seperti hereditas, merokok, kelebihan berat badan, dan diet yang buruk juga berperan pada pasien TMS.^{6,9,10} Bukti klinis menunjukkan derajat keparahan disfungsi otonom bergantung pada tingkat/level dan kelengkapan TMS.⁷ Setelah disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin, TMS dikaitkan dengan kemungkinan peningkatan penyakit jantung yang signifikan (*adjusted odds ratio* (OR) 5 2,72, interval kepercayaan 95% (CI) 1,94-3,82) dan stroke (*adjusted OR* 5 3,72, 95% CI 2,22-6,23).⁴

Sejumlah peneliti mengidentifikasi berbagai kemungkinan mekanisme yang mungkin berperan pada abnormalitas kontrol simpatis kardiovaskular setelah TMS. Pertama, adanya kehilangan kontrol desenden eksitasi dan inhibisi simpatis supraspinal. Sejauh mana hal ini mengganggu kontrol simpatis secara langsung terkait dengan lokasi TMS. Kedua, adanya penurunan aktivitas simpatis secara umum yang terkait dengan rendahnya kadar adrenalin dan noradrenalin plasma. Hal ini terutama ditemukan pada TMS komplet tingkat/level atas (servikal dan torakal atas). Ketiga, ada gangguan morfologis yang terjadi pada NPS setelah TMS. Awalnya setelah TMS terdapat tanda-tanda atrofi NPS (mungkin karena *deafferentation* parsial dari kehilangan input descendens medullary), yang diikuti dengan *axonal sprouting* dan kemungkinan terjadi pembentukan koneksi sinaptik yang baru dan sering tidak sesuai. Akhirnya, juga telah diidentifikasi adanya hiperresponsif α -adrenoreseptor perifer setelah TMS dan ini mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan disrefleksia otonom.¹

Komplikasi kardiovaskular yang umum setelah TMS pada fase akut dan kronis.⁵

Fase akut

- Sinus bradikardia
- Kehilangan tonus pembuluh darah
- Bradikardia dengan kompensasi irama
- *Supraventricular/ventricular ectopic beats*
- Hipotensi arterial
- Hipotensi ortostatik
- Peningkatan refleks vagal
- Vasodilatasi dan stasis vena

Fase kronis

- Hipotensi ortostatik
- Gangguan refleks kardiovaskular
- Disrefleksia otonom (lesi di atas T6)
- Gangguan transmisi dari nyeri kardiak (lesi di atas T4) menyebabkan gangguan persepsi nyeri dada
- Kehilangan perubahan refleks dari jantung (lesi T1-T4)
- Atrofi dari jantung dengan tetraplegia: kehilangan masa otot pada ventrikel kiri
- *Pseudo-myocardial infarction*: peningkatan troponin dengan atau tanpa perubahan EKG tanpa menunjukkan penyebab kardiovaskular

Vagotonia

Salah satu komplikasi utama kardiovaskular yang terlihat selama fase akut setelah tetraplegia traumatis adalah episode bradikardia atau bahkan serangan jantung yang disebabkan oleh ketidakseimbangan otonom dengan dominasi relatif aktivitas parasimpatis. Faktor pencetus tersebut mungkin berupa stimulasi vagal yang disebabkan oleh intubasi dan/atau penghisapan dari saluran nafas. Pada trauma medula spinalis letak tinggi, impuls vagal tidak seimbang akibat gangguan dari inervasi simpatis dari jantung.⁹

Disrefleksia Otonom

Trauma medula spinalis setinggi atau di atas T6 (di atas aliran splanik simpatis) menjadi predisposisi disrefleksia otonom (DO).^{9,10} Kondisi tersebut diinduksi oleh stimulasi sensoris di bawah level cedera, dan ditandai dengan respon yang tiba-tiba dan tidak terkendali pada sistem saraf simpatis. Hal ini menyebabkan episode hipertensi paroksismal, yang sering disertai oleh bradikardia yang dimediasi barorefleks.¹⁰

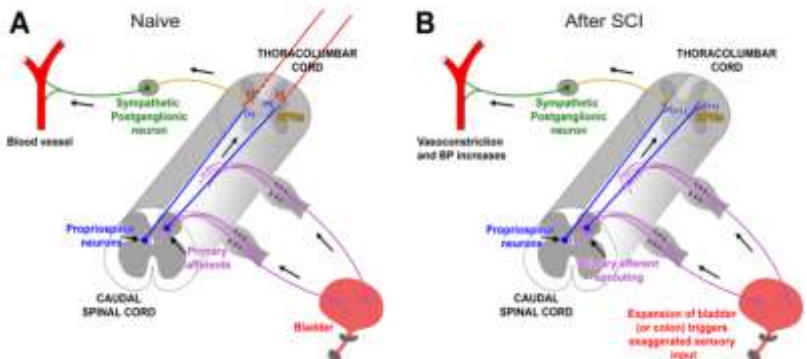
Disrefleksia otonom (DO) paling sering terjadi pada 2-4 bulan pertama setelah cedera dan mengenai 10% selama tahun pertama. Frekuensi keseluruhan pada pasien atau adalah 19-70%. Kondisi ini lebih sering terjadi pada pasien dengan lesi servikal dan cedera komplet.¹⁰

Pada 85% kasus, disrefleksia otonom disebabkan karena kandung kemih yang penuh sebagai akibat retensi atau penyumbatan kateter. Faktor pemicu lainnya mungkin distensi abdomen karena konstipasi, fisura anal, infeksi saluran kemih, prosedur urologis dan endoskopi, *cystoliths*, ulkus akibat tekanan,

kuku kaki yang tumbuh ke dalam, kehamilan, persalinan, aktivitas seksual dan stimulus nyeri.¹⁰

Terdapat dua fase onset DO yaitu akut (hari) atau kronis (beberapa minggu sampai beberapa bulan) setelah cedera yang kemungkinan diakibatkan oleh mekanisme yang berbeda. Disrefleksia otonom yang terjadi setelah cedera kemungkinan terjadi akibat langsung dari gangguan jalur desenden ke NPS di bawah lesi. Namun, karena perkembangan komplet DO mungkin tidak terlihat sampai setidaknya 2 minggu setelah cedera, jelas bahwa terdapat mekanisme lain berkontribusi terhadap perkembangan DO. Rekaman aktivitas saraf simpatis menunjukkan transmisi yang lebih baik melalui sirkuit refleks spinal setelah trauma medula spinalis. Selanjutnya, penelitian lainnya menggunakan hewan pengerat dengan atau komplet menunjukkan bahwa reorganisasi sirkuit neuronal pada medula spinalis yang mengalami cedera merupakan kontributor utama perkembangan DO. (gambar 1)⁶

Disrefleksia otonom (DO) ditandai dengan peningkatan tekanan darah dengan sakit kepala berat. Gejala lainnya termasuk malaise, mual, *facial flushing*, berkeringat, dan merinding. Kombinasi serangan sakit kepala dengan berkeringat dan *facial flushing* pada dasarnya bersifat patognomonik DO pada pasien tetraplegia atau paraplegia letak/ level tinggi. Kemudian, didokumentasikan adanya kasus perdarahan retina, serebral, atau subaraknoid, dan bahkan kematian terjadi setelah peningkatan tekanan darah arteri pada pasien TMS, menunjukkan bahwa DO dapat memiliki konsekuensi yang sangat mengerikan. Tekanan darah setidaknya 20-30 mmHg di atas tekanan darah awal. Jadi, untuk menjadi simptomatik, tekanan darah tidak harus meningkat secara signifikan dibandingkan dengan tekanan darah normal pada individu tanpa TMS.⁹ Jika tidak diobati, DO mungkin berpotensi mengancam jiwa dengan menyebabkan perdarahan serebral akibat hipertensi. Pada satu kasus, perdarahan serebral terjadi pada tekanan darah 180/90 mmHg. Saat pasien menjalani operasi (apendektomi, operasi caesar, dll) penting mendapatkan anestesi yang memadai agar terhindar dari DO.^{9,10}



Gambar 1. Mekanisme terjadinya DO setelah trauma medula spinalis⁶

Pengobatan

Saat dicurigai adanya serangan, penderita harus ditempatkan dalam posisi tegak dan pakaian harus dilonggarkan. Retensi urin harus disingkirkan dan/atau diobati (kateterisasi, irigasi dari *indwelling catheter*). Langkah selanjutnya adalah menyingkirkan dan/atau mengobati impaksi fekes di rektum sebagai penyebab peningkatan tekanan darah (pemeriksaan rektal digital dan bila dibutuhkan, pengosongan fekes). Jika tekanan darah sistolik meningkat di atas 150 mmHg, tekanan darah harus diturunkan dengan menggunakan obat antihipertensi kerja cepat seperti *calcium channel blocker*. Penyebab pemicu lainnya harus dieksplorasi kemudian, seperti gangguan perut, infeksi, fraktur/cedera jaringan lunak, *paronychia*, *thrombosed hemorrhoid*, atau *anal fissure*. Perbaikan episode DO harus tetap dimonitoring gejala, tekanan darah, dan denyut jantung setidaknya 2 jam untuk memastikan tidak terjadi kejadian berulang.^{9,11}

Hipotensi Arterial

Tekanan darah sistemik biasanya rendah pada pasien TMS di daerah servikal atau torakal bagian atas. Tekanan darah sistolik saat duduk dan beristirahat pada pasien tetraplegia umumnya 90-110 mmHg. Tekanan darah rendah seperti itu akibat penurunan aktivitas simpatis dan akibatnya menurunnya tonus vasomotor di bawah tingkat lesi. Tekanan darah sistemik yang rendah, dengan asumsi tidak berada di bawah tingkat kritis dan simtomatis belum tentu merugikan dari sudut kesehatan. Sebaliknya, hipertensi dibandingkan hipotensi adalah faktor patogenik yang signifikan.⁹

Clinical Practice Guidelines of the Consortium for Spinal Cord Medicine merekomendasikan pencegahan dan pengobatan hipotensi (TDS <90 mmHg) dengan resusitasi cairan yang tepat awal, tapi dengan menghindari kelebihan volume, untuk mempertahankan perfusi jaringan dan mengatasi syok. Luaran yang baik didapatkan dengan resusitasi cairan dan pengobatan vasopresif untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 85 mmHg selama minggu pertama setelah TMS.⁹

Syok neurogenik harus diterapi dengan resusitasi cairan sampai volume intravaskular dipulihkan dan, selanjutnya, penggunaan vasopresor (seperti dopamin, *norepinephrine*, dan *phenylephrine*) mungkin diperlukan. Selain hipotensi, bradikardia persisten merupakan gejala umum syok neurogenik. Untuk mengatasi hilangnya tonus simpatik dan memberikan agen kronotropik, vasopresor dengan alfa dan beta-adrenergik direkomendasikan kecuali jika terdapat kontraindikasi.⁹

Hipotensi Ortostatik

Kontrol tekanan darah biasanya sangat terganggu setelah TMS, meskipun manifestasi dari gangguan kontrol tekanan darah cenderung berubah seiring berjalannya waktu setelah cedera. Segera setelah cedera (jam-hari) terjadi kondisi hipoeksitabilitas transien dari medula spinalis, yang dikenal sebagai syok spinal, yang dikaitkan dengan paralisis flaksid pada otot dan refleks tendon yang negatif, selain gangguan fungsi otonom. Bersamaan dengan syok spinal terjadi dilatasi pembuluh darah, khususnya di kulit, yang (dikombinasikan dengan

gangguan refleks otonom) sering menyebabkan hipotensi yang berat, dan disebut syok neurogenik.^{1,6}

Seiring waktu (hari-minggu) syok spinal membaik, tapi pasien trauma medula spinalis sering mengalami penurunan tiba-tiba tekanan darah pada saat perubahan postural, atau setelah periode duduk yang lama (hipotensi ortostatik) ditandai dengan pusing, kepala terasa ringan atau bahkan kejadian sinkop.¹

Hipotensi ortostatik (HO) didefinisikan oleh *Consensus Committee of The American Autonomic Society* dan *American Academy of Neurology* (1996) sebagai sebuah penurunan tekanan darah sistolik 20 mmHg atau lebih, atau tekanan darah diastolik 10 mmHg atau lebih, dari posisi telentang ke posisi tegak, terlepas dari apakah gejala yang terjadi.^{1,6,9} Masalah ortostatik sering terjadi pada cedera komplet pada atau di atas level T6, terutama selama minggu dan bulan pertama setelah TMS. Penyebab dari terganggu atau tidak saraf simpatis yang memediasi vasokonstriksi perifer. Saat berdiri atau duduk, *pool* darah vena di ekstremitas bawah, dan tidak adanya kompensasi vasokonstriksi, sehingga terjadi penurunan tekanan darah. Aliran darah balik ke jantung menurun, menyebabkan penurunan pada tekanan pengisian, volume akhir diastolik, dan *stroke volume*. Hal ini dapat menyebabkan hipoperfusi serebral dengan gejala seperti pusing, gangguan visual ("*black out*"), kelemahan, pingsan, dan mungkin kehilangan kesadaran. Faktor presipitasi atau yang memberatkan termasuk berdiri atau duduk terlalu cepat, bangun tiba-tiba saat terbangun di pagi hari, makanan berat (karena *shunting* darah dari sistemik ke sirkulasi splanik), latihan fisik, konsumsi alkohol, suhu lingkungan yang panas, demam/infeksi, dehidrasi, dan obat tertentu (misalkan trisiklik antidepressan, anti hipertensi, diuretik, opioid).⁹

Mekanisme yang berperan atas HO pada pasien TMS tidak pasti, dan kemungkinan besar multifaktor. Faktor yang mendasari HO dan gejala intoleransi ortostatik pada pasien TMS berupa adanya disfungsi sistem saraf simpatis, gangguan fungsi baroreseptor, kurangnya aktivitas pompa otot rangka, *deconditioning* kardiovaskular akibat istirahat di tempat tidur yang berkepanjangan, dan gangguan keseimbangan garam dan air.^{1,6} Pada fase akut, terjadinya HO terutama karena kehilangan tonus vasomotor supraspinal dan *pooling* darah pada pembuluh darah perifer dan splanik. Namun, HO pada fase kronis lebih banyak berhubungan dengan penurunan aktivitas simpatis di bawah tingkat lesi. Juga, hilangnya fungsi otot yang berkepanjangan di bawah tingkat lesi berkontribusi pada *pooling* darah di ekstremitas bawah akan memperburuk hipotensi.⁶

Hipotensi ortostatik neurogenik biasanya sembuh secara bertahap selama masa rehabilitasi. Penjelasan yang mungkin untuk ini adalah adanya adaptasi fisiologis termasuk perubahan kompensasi di *vascular beds* lainnya, stimulasi dari sistem renin-angiotensin-aldosteron, reseptor kompensasi hipersensitivitas pada dinding pembuluh darah (sebagai konsekuensi denervasi simpatis), kembalinya refleks postural spinal secara spontan, spastisitas, dan/atau autoregulasi adaptif aliran darah ke otak.⁹

Pengobatan

Pengobatan harus fokus pada memperbaiki gejala dan bukan menormalkan tekanan darah. Langkah-langkah berikut merupakan pengobatan pertama:

- Selama fase awal rehabilitasi, mobilisasi bertahap di papan miring untuk memperbaiki refleksi postural
- Distribusi asupan makanan menjadi makanan porsi kecil dan sering
- Elevasi kepala pada malam hari untuk mengurangi nokturia sehingga mengurangi hipovolemia dan hipotensi ortostatik di pagi hari
- Menghindari perubahan posisi yang cepat (duduk, berdiri, berbaring)
- Menghindari aktivitas fisik yang berat pada suhu panas
- Penghentian obat anti hipertensi
- Menambah asupan garam dan cairan
- Penggunaan kaus kaki kompresi dan/atau korset abdomen

Selain itu, dalam kasus yang jarang terjadi, dapat diberikan terapi farmakologis, seperti *dihydroergotamine*, etilefrine, atau fludrocortisone. Fludrocortisone adalah mineralokortikoid, dimana mekanisme kerjanya melibatkan beberapa penyimpanan cairan.⁹

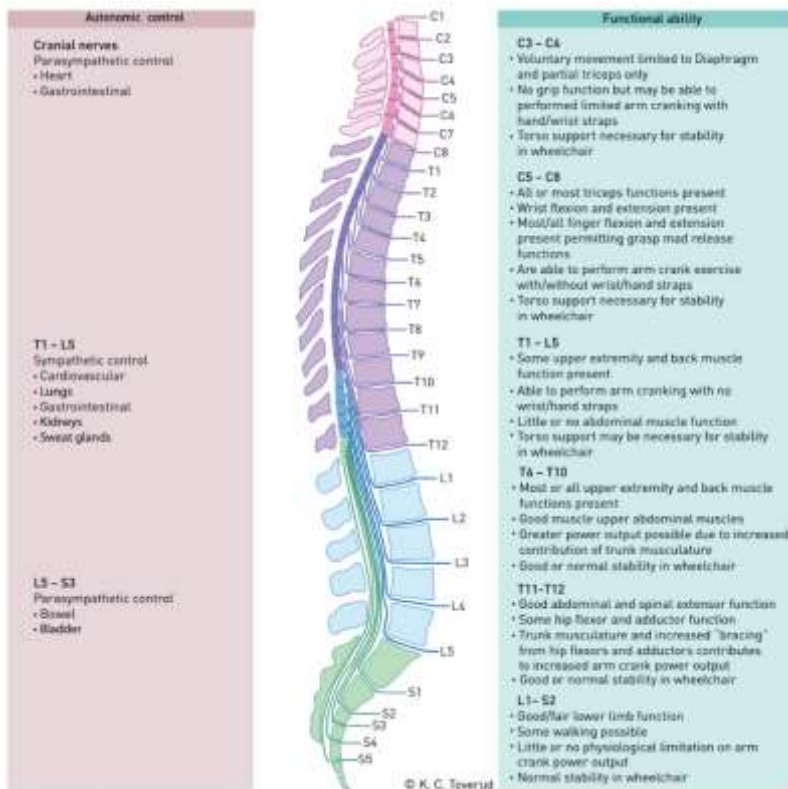
Penurunan Kebugaran Kardiovaskular

Ada beberapa penyebab penurunan kebugaran setelah TMS. Pasien dalam kondisi imobilisasi akibat paresis dan banyak yang kelebihan berat badan. Penurunan penggunaan kalori dan pasien trauma medula spinalis, khususnya tetraplegia, mengalami penurunan masa otot dan tulang, sementara lemak tubuh meningkat secara relatif atau mutlak. Tergantung pada derajat cedera, kebutuhan energi dasar menurun sebesar 10-25% dibandingkan dengan populasi pada umumnya, dan berat badan ideal harus 5-10 kg lebih rendah. Selain itu, pasien ini tidak dapat merespons vasokonstriksi yang dimediasi saraf simpatis (yang meningkatkan aliran darah balik vena) atau peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas miokardium yang dimediasi saraf simpatis, yang selanjutnya membatasi kapasitas kerja mereka.⁹

Reaksi terhadap stres fisik

Tes *work physiology stress* dari pasien TMS menunjukkan pasien dengan tetraplegia komplet jarang mengalami peningkatan denyut jantung >125 per menit dengan beban maksimal. Kegagalan otonom terjadi sampai batas tertentu, begitu pula dengan cedera servikal inkomplet, dapat menyebabkan pasien menjadi pucat dan merasa tidak sehat dalam hubungan dengan latihan fisik.¹⁰

Pasien dengan cedera di bawah T10 memiliki respon tekanan darah normal terhadap stres fisik. Gambar 2 menunjukkan kemampuan fungsional dalam kaitannya dengan level cedera dan kontrol otonom.¹⁰



Gambar 2. Kemampuan fungsional dan kontrol otonom dalam hubungannya dengan tingkat/level cedera¹⁰

Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner aterosklerotik pada beberapa tahun terakhir ini menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien TMS. Beberapa faktor risiko seperti penurunan aktivitas fisik, *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah, gangguan toleransi glukosa, peningkatan resistensi insulin, peningkatan proporsi lemak tubuh, hipertensi (pada paraplegia), merokok, dan faktor psikososial seperti depresi dan isolasi sosial. Selain itu, adanya infeksi kronis berulang (seperti infeksi saluran kencing dan ulkus tekanan yang terinfeksi) dapat meningkat risiko kardiovaskular melalui mediator inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP). Beberapa dari faktor ini dapat disesuaikan dengan tindakan pencegahan. Intervensi promosi kesehatan seperti berhenti merokok, olahraga fisik, modifikasi diet, manajemen stres, dan pemeriksaan kesehatan yang teratur jelas penting untuk rehabilitasi dan *follow up* jangka panjang pasien trauma medula spinalis.⁹

Dari sudut pandang diagnostik, pasien dengan tingkat lesi pada atau di atas T5-T6 menimbulkan masalah khusus, karena kehilangan sensoris dalam kasus ini dapat menutupi rasa nyeri pada *angina pectoris* dan infark miokardium.⁹ Disritmia jantung

Pada manusia, gejala yang paling umum terjadi pada stadium akut TMS adalah sinus bradikardia, meskipun disritmia jantung lainnya mungkin terjadi, seperti henti jantung, sinus takikardia, takikardia supraventrikular, dan fibrilasi atrium. Hampir semua pasien quadriplegia dengan TMS servikal berat mengalami bradikardia persisten, yang didefinisikan sebagai rata-rata denyut jantung <60 kali/menit yang bertahan setidaknya selama 1 hari. Meskipun disritmia jantung muncul secara akut setelah trauma medula spinalis berat pada level tinggi, kinerja jantung dapat secara spontan membaik seiring dengan waktu. Atropin dapat secara parsial dan transien mengobati bradikardia karena defisiensi simpatis. Reseptor agonis β -adrenergik digunakan untuk menghilangkan *sinus pause*. Sebagai respons kompensasi terhadap hipotensi, setelah periode syok neurogenik, denyut jantung biasanya meningkat pada model tikus TMS level tinggi.⁶

Penyakit Vaskular Perifer

Faktor risiko aterosklerosis seperti merokok, dislipidemia, dan kelebihan berat badan banyak terjadi pada pasien trauma medula spinalis kronis. Bahkan, telah diusulkan bahwa atrofi arteri sekunder pada lokasi paresis terutama pada ekstremitas bawah mungkin menjadi faktor pendukung.⁹

Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru

Pasien dengan TMS memiliki risiko gangguan koagulasi dan stasis vena yang lebih tinggi karena berkurangnya aktivitas fisik, gangguan hemostasis dengan penurunan aktivitas fibrinolitik dan peningkatan aktivitas faktor VIII. Oleh karena itu, hal tersebut merupakan faktor predisposisi terjadinya tromboemboli. Insiden trombosis vena dalam dan emboli paru diperkirakan masing-masing 15% dan 5%, pada tahun pertama setelah TMS, dengan angka kematian 1%, sebagian besar pasien dengan emboli paru. Studi telah menemukan kurva bimodal dimana kejadian tertinggi 2-3 minggu setelah cedera, diikuti dengan puncak kecil tiga bulan setelah cedera. Selama fase kronis, kejadian tromboemboli yang secara klinis signifikan adalah <2%.^{10,12}

Kompresi *stocking* direkomendasikan sebagai ukuran profilaksis. Antikoagulan profilaksis dengan *low molecular heparin* harus dimulai dalam 72 jam setelah cedera, asalkan tidak ada perdarahan atau koagulopati yang sedang berlangsung. Pasien dengan cedera inkomplet harus terus diberikan perawatan sampai pasien dapat berjalan. pengobatan profilaksis dengan *low molecular heparin* selama tiga bulan setelah cedera pada kasus cedera komplet.^{10,11}

Mobilisasi dan pelatihan dini seharusnya dimulai segera setelah pasien stabil secara medis. Hal ini harus dipertahankan baik saat di rumah sakit dan setelah keluar.¹⁰

Sirkulasi Serebral

Otak menerima sekitar 20% dari curah jantung meski hanya membentuk 2% masa tubuh. Karena itu, penyesuaian aliran darah otak dengan

kebutuhan metabolisme sangat penting, tidak hanya untuk fungsi normal kognitif, tapi juga untuk menghindari iskemia serebral dan sinkop, yang mana dapat disebabkan gangguan aliran darah otak (ALO) hanya selama 3 detik. Tiga masalah klinis primer setelah trauma medula spinalis sebagian dimediasi oleh disfungsi serebrovaskular setelah TMS. Hal ini meliputi: (1) peningkatan risiko stroke 300-400%, (2) disfungsi kognitif global, dan (3) intoleransi ortostatik pada pasien dengan lesi torakal atas dan servikal, ALO ke arteri serebri media (arteri terbesar otak yang bertanggung jawab pada 80% ALO) dipertahankan selama prosedur ortostatik. Namun, sirkulasi darah posterior (vertebrobasilar/arteri serebri posterior) terganggu. Ini merupakan masalah kritis, karena sirkulasi posterior mensuplai medula oblongata, pusat kontrol otonom yang terkait, dan area khusus yang bertanggung jawab pada kesadaran. Daerah ini memiliki sensitivitas yang berbeda terhadap kondisi ortostatik dibandingkan daerah serebrovaskular lainnya. Gangguan transportasi substrat ke batang otak dan pengeluaran produk sampingan dari batang otak mungkin merupakan jalur umum sebelum terjadinya gejala pre-sinkop, dan kemungkinan bertanggung jawab atas peningkatannya prevalensi intoleransi ortostatik yang ditemukan pada pasien dengan TMS atas.^{13,14}

Defisit lain yang dicatat setelah TMS letak tinggi adalah abrogasi komplet dari reaktivitas serebrovaskular selama kognisi. Selanjutnya, ketidaksesuaian antara kinerja kognitif dan perubahan resistensi serebrovaskular telah dilaporkan pada subyek TMS. Seperti gangguan serebrovaskular yang dikaitkan dengan penurunan performa kognitif, dan tampaknya hipotensi mungkin sebagai faktor utama. Efek dari hipotensi asimtomatis kronis dan HO episodik pada sirkulasi serebral mewakili faktor kausal serupa (yaitu, penurunan aliran/isi darah) yang berkaitan dengan penurunan fungsi jantung. Meningkatkan tekanan darah sistemik akan meningkatkan ALO, dan mungkin memperbaiki gejala neurologis dan kognitif. Namun, faktor lain kemungkinan berperan karena perbaikan tidak meningkatkan metrik pada pasien tanpa TMS.^{13,15}

Simpulan

Komplikasi kardiovaskular biasanya terjadi setelah TMS derajat berat. Kehilangan kontrol supraspinal NPS adalah penyebab utama disfungsi jantung dan ketidakstabilan hemodinamik pada pasien TMS. Perubahan fisiologis ini jauh lebih umum pada TMS komplet di dengan lesi di atas T6. Disfungsi kardiovaskular yang umum terjadi setelah TMS akut meliputi hipotensi ortostatik, disrefleksia otonom, dan aritmia jantung. Selain disfungsi kardiovaskular, pasien TMS akut berisiko tinggi terhadap VTE karena imobilisasi (stasis) dan berpotensi mengubah aktivitas fibrinolitik. Rekomendasi tromboprolifaksis dengan menggunakan metode mekanis dan antikoagulan selama stadium akut sampai 3 bulan setelah TMS, tergantung pada tingkat keparahan dan lokasi/level cedera. Klinisi perlu mempertahankan kewaspadaan yang tinggi terhadap kejadian disfungsi kardiovaskular setelah TMS untuk melakukan intervensi secara proaktif dan mengoptimalkan luaran klinis.

Daftar Pustaka

1. Claydon VE, Steeves JD, Krassioukov A. Orthostatic Hypotension Following Spinal Cord Injury: Understanding Clinical Pathophysiology. *Spinal Cord*. 2006;44:341–351.
2. PERDOSSI. Trauma Medula Spinalis. Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinalis. Jakarta:Neurologi FKUI/RSCM, 2006. p.19-29.
3. Yilmaz T, Turan Y, Keles A. Pathophysiology of The Spinal Cord Injury. *J Clin Exp Invest*. 2014;5(1):131-136.
4. Cragg JJ, Noonan VK, Krassioukov A, Borisoff J. Cardiovascular disease and spinal cord injury. Results from a national population health survey. *Neurology*. 2013;81:723–728.
5. Hagen EM, Rekand T, Gronning M, Faerestrand S. Cardiovascular Complications of Spinal Cord Injury. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2012;9(132):1115-1120.
6. Partida E, Mironets E, Hou S, Tom VJ. Cardiovascular Dysfunction Following Spinal Cord Injury. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(2):189-194.
7. Sisto SA, Lorenz DJ, Hutchinson K, Wenzel L, Harkema SJ, Krassioukov A. Cardiovascular Status of Individuals with Incomplete Spinal Cord Injury From 7 NeuroRecovery Network Rehabilitation Centers. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:1578-1587.
8. Rimel RW, Jane JA, Edlich RF. An Educational Training Program for the Care at the Site of Injury of Trauma to Central Nervous System. 2001;9:23-28.
9. Holtz A, Levi R. Circulatory and respiratory disorders. *Spinal cord injury*. New York: Oxford University Press, 2010. p.219-224.
10. Hagen EM, Faerestrand S, Hoff JM, Rekand T, Gronning M. Cardiovascular and Urological Dysfunction in Spinal Cord Injury. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(Suppl.191):71–78.
11. Furlan JC, Fehlings MG. Cardiovascular Complications After Acute Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurosurg Focus*. 2008;25(5):E13.
12. Krassioukov A, Alexander MS, Karlsson AK, Donovan W, Mathias CJ, Biering-Srensen F. International Spinal Cord Injury Cardiovascular Function Basic Data Set. *Spinal Cord*. 2010;48:586–590.
13. Wecht JM, La-Fontaine MF, Handrakis JP, et al. Autonomic Nervous System Dysfunction Following Spinal Cord Injury: Cardiovascular, Cerebrovascular, and Thermoregulatory Effects. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2015;3:197–205.
14. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, et al. Acute Spinal Cord Injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.254–279.
15. Swain A, Grundy G. Early Management and Complications-II. *ABC of Spinal Cord Injury 4^{ed}*. *BMJ*. 2002;21-25.

MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN AFTER SPINAL CORD INJURY FOCUS ON
PREGABALIN

dr. I Wayan Widyantara, M.Biomed, Sp.S
Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang disebabkan karena adanya lesi primer atau disfungsi pada sistem saraf dengan berbagai penyebab. Penyebab terjadinya nyeri neuropatik misalnya *spinal cord injury* (SCI), stroke, multipel sklerosis, diabetes melitus dan keganasan. Nyeri neuropatik dipercaya disebabkan oleh berbagai mekanisme multipel, seperti fungsi spinotalamik abnormal dengan perubahan sensitivitas terhadap suhu dan nyeri, hipereksitasi neuron, cetusan berlebihan sel saraf yang memediasi nyeri dan tidak efisiensinya sirkuit inhibisi segmental dan nonsegmental yang terlibat. Akibat beberapa mekanisme tersebut, menimbulkan persepsi nyeri abnormal yang dapat dikeluhkan oleh pasien berupa rasa terbakar, tertusuk, dan perih serta nyeri seperti tersengat listrik.

Spinal cord injury (SCI) menjadi salah satu penyebab nyeri, diperkirakan bahwa nyeri terjadi pada 80% pasien dengan SCI¹, dan nyeri neuropatik kronis terjadi pada 40% pasien dengan SCI.² Nyeri ini menyebabkan ketidaknyamanan fisik dan emosi serta berkaitan dengan gejala depresi yang pada akhirnya akan memperberat intensitas nyeri yang dirasakan pasien. Oleh karena itu, penanganan nyeri yang efektif menjadi prioritas utama. Terdapat beberapa modalitas farmakologi yang dapat digunakan seperti opioid, antidepresan, antikonvulsan, baklofen, analgetik non opioid, agonis alfa adrenergik dan ketamin. Namun, efikasi beberapa terapi tidak baik dan penggunaan beberapa agen ini terhambat oleh efek samping yang ditimbulkan lebih bermakna. Terapi pilihan yang disetujui adalah gabapentin dan pregabalin.

Gabapentin, obat antikonvulsan yang menjadi pilihan terapi nyeri neuropatik. Terdapat data yang mengindikasikan efikasi gabapentin untuk kasus neuralgia pasca herpes, neuropati diabetes, nyeri kanker, dan nyeri kronis lainnya. Studi preklinik pada model tikus dengan SCI didapatkan bahwa gabapentin mengurangi alodinia. Beberapa studi yang dilakukan untuk menilai efikasi gabapentin pada nyeri neuropatik pasca SCI, mencakup studi retrospektif, *open-label trials* yang tidak terkontrol, dan RCT (*Randomised Controlled Trials*). Akan tetapi, data yang diperoleh masih kontroversi dan beberapa peneliti mempertanyakan peranan gabapentin dalam mengurangi nyeri neuropatik pada SCI. Gabapentin terbukti sangat ditoleransi dan sedikit terjadi efek samping serta tidak toksik pada beberapa organ khusus.

Pregabalin juga obat antikonvulsan yang memiliki bioavailabilitas dan profil keamanan yang tinggi serta interaksi obat yang terbatas. Pregabalin terbukti efektif pada RCT neuralgia pasca herpes dan neuropati perifer diabetes. Data preklinik menyatakan bahwa pregabalin dapat mengurangi pelepasan neurotransmitter pada neuron hipereksitasi. Terdapat juga studi klinis yang

mengindikasikan efikasi pregabalin pada nyeri neuropatik pasca SCI. Untuk itu, tulisan ini akan membahas tentang penanganan nyeri neuropatik pasca SCI terpusat pada peranan pregabalin.

Epidemiologi *Spinal Cord Injury* (SCI)

Insiden SCI traumatik diperkirakan sekitar 23 kasus per 1 juta orang pada 2007.³ Insiden tahunan yang dilaporkan dalam rentang 2,3 per 1 juta pasien di Kanada sampai 8,3 per 1 juta orang di Alaska.³

Laki-laki lebih sering terkena dengan rasio 4:1 dibandingkan perempuan dan mayoritas lesi terjadi antara usia 16 dan 30.⁴ Lesi medula spinalis umumnya terjadi pada segmen yang paling banyak bergerak yaitu servikal dan torakolumbar. Pada segmen servikal, sekitar 25% lesi terjadi pada servikal bagian atas (Oc-C2), sedangkan 75% terjadi pada regio subaxial (C3-C7).⁴ Lesi spinal multipel diperkirakan sekitar 4-20% dari semua kasus. Pada segmen vertebra torakolumbar, distribusi lesi berdasarkan anatomi terbanyak sekitar sambungan torakolumbar dengan L1 sekitar 16% dari semua lesi.⁴

Nyeri Neuropatik pasca SCI

Karakteristik Nyeri Neuropatik pasca SCI

Nyeri neuropatik pada tingkat di atas lesi seringkali disebabkan adanya radikulopati kompresif yang terjadi secara konkomitan, atau bisa juga berupa *complex regional pain syndromes*. Nyeri neuropatik pada tingkat lesi disebabkan oleh kompresi radiks saraf akibat komplikasi seperti siringomielia atau dapat juga disebabkan karena lesi SCI, sedangkan nyeri neuropatik pada tingkat di bawah lesi disebabkan trauma medula spinalis.³

Suatu studi prospektif mengikuti sebanyak 90 pasien dengan SCI traumatik selama 1, 6, dan 12 bulan setelah mengalami SCI. Sebanyak 88 pasien mengikuti studi selama 12 bulan. Delapan puluh persen pasien melaporkan beberapa tipe nyeri pada setiap periode evaluasi. Nyeri neuropatik terkait SCI meningkat seiring waktu dan nyeri muskuloskeletal sedikit menurun pada bulan ke 12, nyeri neuropatik lainnya tidak berkaitan dengan SCI dan nyeri viseral terjadi sebesar 1-3%.³

Perubahan sensoris awal (khususnya disestesia tercetus dingin) mengindikasikan akan terjadinya nyeri neuropatik pada tingkat di bawah lesi di kemudian hari. Temuan ini menegaskan bahwa pemeriksaan sensoris dapat memberikan informasi tambahan terkait prognosis. Trauma pada medula spinalis dapat menyebabkan terjadinya nyeri neuropatik sentral dengan lokalisasi pada atau di bawah lesi SCI dengan alodinia, hiperalgesia, dan defisit sensoris pada area nyeri. Nyeri neuropatik pada tingkat lesi mengalami perbaikan atau resolusi pada 45% pasien dan pada nyeri di tingkat bawah lesi mengalami resolusi sekitar 33% pasien.³ Hasil studi ini menggambarkan mayoritas pasien trauma medula spinalis dengan sindrom nyeri mempunyai masalah nyeri jangka panjang dan memerlukan pemantauan manajemen nyeri.

Klasifikasi Nyeri Neuropatik pada SCI

Berdasarkan *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri neuropatik adalah nyeri yang dimulai atau disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi sistem saraf. Nyeri neuropatik dibedakan menjadi nyeri sentral dan

perifer. Nyeri setelah trauma medula spinalis diklasifikasikan berdasarkan tipe, lokalisasi, dan tingkat lesi.

Klasifikasi baru ISICIP (*International Spinal Cord Injury Pain*) membagi nyeri SCI menjadi 3 tingkatan. Tingkat pertama mencakup tipe nyeri: nosiseptif, neuropatik, nyeri lainnya, dan nyeri yang tidak diketahui. Tingkat kedua membagi nyeri pada tingkat pertama menjadi beberapa varian sub tipe nyeri, dan tingkat ketiga digunakan untuk menspesifikkan sumber nyeri pada organ atau pada tingkat patologis.¹

Nyeri nosiseptif didefinisikan sebagai nyeri yang ditimbulkan dari aktivasi nosiseptor yang terletak di jaringan perifer. Nosiseptor adalah reseptor sensoris yang mampu mentransduksi dan mengkodekan stimulus nyeri. Berdasarkan klasifikasi ISICIP, nyeri nosiseptif dapat dibedakan menjadi nyeri muskuloskeletal, nyeri viseral dan nyeri nosiseptif lainnya. Nyeri muskuloskeletal (nosiseptif) merujuk pada nyeri yang berasal dari nosiseptor di dalam struktur muskuloskeletal seperti otot, tendon, ligamen, sendi, atau tulang. Untuk mendiagnosis klasifikasi nyeri ini, pasien harus setidaknya memiliki sensoris yang baik pada area yang dirasakan nyeri dan mampu melokalisasi nyeri. Pada patologi yang mendasari nyeri tidak teridentifikasi atau nyeri yang tidak berespons terhadap terapi pada dugaan patologi mengindikasikan adanya nyeri neuropatik pada tingkat lesi SCI atau pada tingkat di bawah lesi.¹

Apabila nyeri terlokalisasi pada toraks, abdomen, atau pelvis dan patologi definitif, nyeri tersebut diklasifikasikan sebagai nyeri viseral (nosiseptif). Jika tidak ada patologi organ viseral yang teridentifikasi, nyeri neuropatik pada tingkat lesi SCI atau tingkat bawah lesi dapat dipertimbangkan lagi sebagai kemungkinan diagnosis. Contoh nyeri viseral (nosiseptif) mencakup nyeri akibat konstipasi, infeksi saluran kemih, batu ginjal, kolesistitis, dan infark miokard. Nyeri yang tidak termasuk ke dalam kelompok nyeri muskuloskeletal atau nyeri viseral merujuk pada nyeri lainnya (nosiseptif), misal pada nyeri akibat luka tekan atau disrefleksia autonom dan nyeri kepala.¹

Nyeri neuropatik dibedakan menjadi 3 sub tipe mencakup nyeri setingkat lesi, di bawah lesi, dan nyeri neuropatik lainnya. Nyeri setingkat lesi SCI (neuropatik) adalah nyeri neuropatik yang diakibatkan oleh lesi atau penyakit radiks atau medula spinalis yang dirasakan pada 3 dermatom di bawah tingkat lesi neurologisnya (*Neurologic Level of Injury/NLI*), satu dermatom di atas NLI atau keduanya. Jika nyeri yang diakibatkan oleh lesi atau penyakit pada cauda equina, nyeri neuropatik setinggi lesi dapat dirasakan sampai 6 dermatom dibawah NLI.

Nyeri neuropatik di bawah tingkat lesi merujuk nyeri neuropatik pada lebih dari 3 dermatom di bawah dermatom NLI, dengan mengeksklusikan nyeri yang melibatkan lesi pada cauda equina. Pasien dengan SCI lesi komplisit dan tidak komplisit dapat mengeluhkan nyeri neuropatik di bawah tingkat lesi SCI. Nyeri neuropatik dengan distribusi yang sama tanpa adanya bukti lesi atau penyakit pada radiks atau medula spinalis diklasifikasikan menjadi nyeri neuropatik lainnya yang merujuk nyeri neuropatik pada semua tingkat lesi dan adanya kelainan patologis yang tidak berkaitan dengan SCI. Neuropati diabetes, mononeuropati

kompresif atau nyeri akibat radikulopati lumbal merupakan contoh nyeri neuropatik lainnya.¹

Nyeri neuropatik sentral adalah subkategori nyeri neuropatik dan umum terjadi pada SCI. Nyeri ini dapat didefinisikan sebagai nyeri yang berasal dari akibat langsung lesi atau penyakit sistem somatosensoris, khususnya pada medula spinalis dan melibatkan jalur spinotalamokortikalis. Nyeri ini mencakup nyeri neuropatik pada tingkat lesi dan di bawah tingkat lesi.¹

Gambaran tipikal nyeri neuropatik sentral pasca SCI adalah lokalisasinya pada tingkat di bawah lesi disertai fenomena sensoris berupa alodinia atau hiperalgesia pada area nyeri. Nyeri neuropatik sentral dapat terjadi dalam beberapa bulan atau tahun setelah lesi. Terjadinya nyeri neuropatik jangka panjang pasca SCI merupakan tanda siringomielia pasca traumatik.³

Nyeri neuropatik pada tingkat di atas lesi, umumnya tidak berkaitan dengan lesi medula spinalis. Pasien yang menggunakan kursi roda dapat mengalami *carpal tunnel syndrome* dan nyeri neuropatik perifer sebagai akibat serta nyeri bahu akibat penggunaan otot berlebihan. Nyeri neuropatik perifer pada tingkat lesi dapat terjadi akibat lesi radiks secara bersamaan.

Tabel 1. Klasifikasi Nyeri Neuropatik SCI¹

International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification⁹

Tier 1: Pain type	Tier 2: Pain subtype	Tier 3: Primary pain source and/or pathology (write or type in)
<input type="checkbox"/> Nociceptive pain	<input type="checkbox"/> Musculoskeletal pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., glenohumeral arthritis, lateral epicondylitis, comminuted femur fracture, quadratus lumborum muscle spasm
	<input type="checkbox"/> Visceral pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., myocardial infarction, abdominal pain due to bowel impaction cholecystitis
	<input type="checkbox"/> Other nociceptive pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., autonomic dysreflexia headache, migraine headache, surgical skin incision
<input type="checkbox"/> Neuropathic pain	<input type="checkbox"/> At level SCI pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., spinal cord compression, nerve root compression, cauda equine compression
	<input type="checkbox"/> Below Level SCI pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., spinal cord ischemia, spinal cord compression
	<input type="checkbox"/> Other neuropathic pain	<input type="checkbox"/> _____ e.g., carpal tunnel syndrome, trigeminal neuralgia, diabetic polyneuropathy
<input type="checkbox"/> Other pain		<input type="checkbox"/> _____ e.g., fibrosialgia, complex regional pain syndrome type I, interstitial cystitis, irritable bowel syndrome
<input type="checkbox"/> Unknown pain		<input type="checkbox"/> _____

Penilaian Nyeri Neuropatik Sentral

Umumnya, penilaian nyeri pada individu dengan SCI sangat kompleks dan memerlukan kombinasi beberapa alat penilaian standar nyeri, serta pertanyaan medis spesifik yang unik sesuai dengan patofisiologi pasien.

Sebelum menilai nyeri, klinisi harus pertama kali menentukan NLI dan mengetahui dari pasien deskripsi secara verbal tentang lokasi, kualitas, distribusi, intensitas, periode, dan durasi nyeri, serta faktor yang memperberat atau yang memperingan nyeri. Anamnesis nyeri yang detail dan komprehensif diharapkan mencakup awitan nyeri, terapi sebelumnya dan perjalanan nyeri. Setelah anamnesis nyeri lengkap, alat penilaian nyeri dapat dipakai secara tepat.

Para klinisi mempunyai beberapa alat penilaian nyeri untuk menegakkan adanya nyeri neuropati sentral secara objektif. Namun, tidak ada dari salah satu alat penilaian tersebut yang mampu menegakkan nyeri neuropatik pasca SCI. Alat penilaian nyeri yang umum mencakup *visual analog scale*, *the numeric rating scale*, atau *the visual rating scale*. Alat penilaian nyeri neuropatik sentral spesifik mencakup *the Neuropathic Pain Scale (NPS)*, *the Neuropathic Pain Symptom Inventory*, dan *the self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms*.

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).

Neuropathic Pain Symptom Inventory

Severity of the spontaneous pain

Q1. Does your pain feel like burning?

Q2. Does your pain feel like squeezing?

Q3. Does your pain feel like pressure?

Q4. During the past 24 h, your spontaneous pain has been present:

permanently / 8 to 12 h/4 to 7 h/1 to 3 h/<1 h

Severity of the painful attacks

Q5. Does your pain feel like electric shocks?

Q6. Does your pain feel like stabbing?

Q7. In the past 24 h how many of these pain attacks have you had? >20/11 to 20/6 to 10/1 to 5 none

Severity of your provoked pains

Q8. Is your pain provoked or increased by brushing on the painful area?

Q9. Is your pain provoked or increased by pressure on the painful area?

Q10. Is your pain provoked or increased by contact with something cold on the painful area?

Severity of abnormal sensations

Q11. Do you feel pins and needles?

Q12. Do you feel tingling?

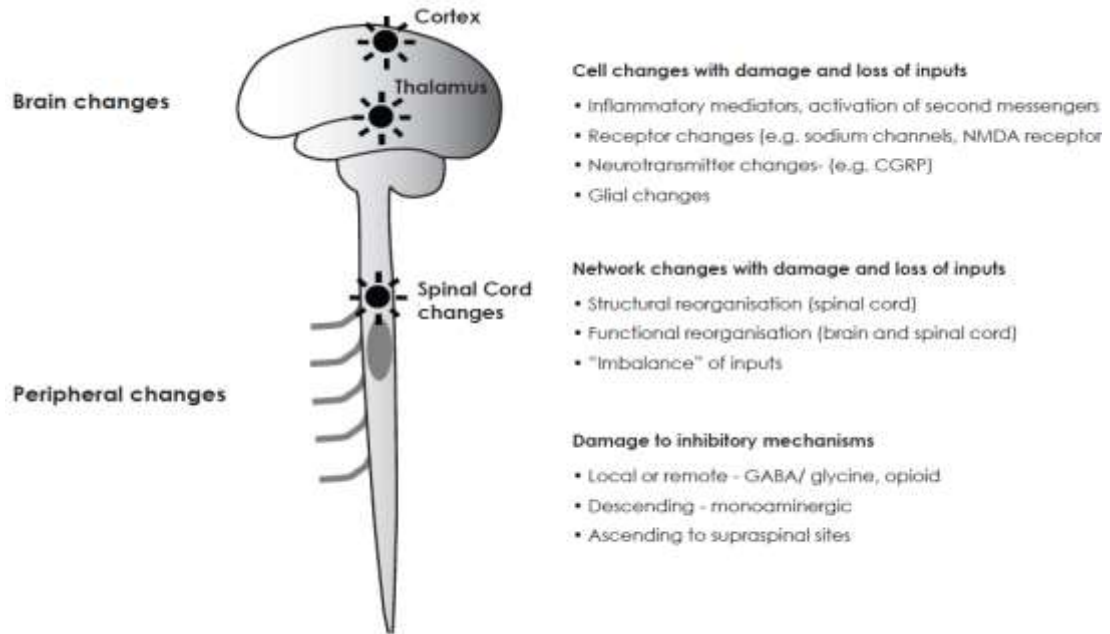
Gambar 1. Kuesioner penilaian nyeri NPSI¹

Patofisiologi Nyeri Neuropatik Sentral pasca SCI

Pada SCI, akan diikuti oleh proses kaskade primer dan sekunder yang menyebabkan terjadinya perubahan anatomi, neurokimia dan eksitotoksik, serta inflamasi. Perubahan ini terjadi pada sistem saraf pusat mencakup substansia grisea, substansia alba, dan sawar darah otak. Perubahan neurokimiawi dan eksitotoksik dapat menyebabkan pelepasan asam amino eksitasi seperti glutamat, menghasilkan pula radikal bebas dan spesies oksigen reaktif, serta menimbulkan ketidakseimbangan gradien ion. Proses ini menyebabkan terjadinya perubahan secara fungsional dan fisiologis pada saraf sensoris spinalis sehingga terjadi kondisi klinis seperti alodinia, hiperalgesia, dan nyeri spontan. Perubahan anatomi juga terjadi akibat nekrosis dan apoptosis sel, gliosis, demielinasi, perubahan sitoskeletal dan atau terjadi pertumbuhan akson.¹

Pada tingkat setinggi lesi, nyeri neuropatik diakibatkan oleh neuron neuron yang mengalami hipereksitasi, dengan respons berlebihan terhadap stimulus pada atau di bawah ambang batas aktivasi normal. Respons eksitasi ini akibat perubahan ekspresi *N-methyl-d-aspartate* dan reseptor glutamat, saluran natrium dan kalsium, peningkatan aktivasi glia, dan atau hipofungsi dari neuron neuron inhibisi endogen. Berdasarkan hipotesis ini, pemberian analgetik yang menghambat saluran kalsium dan natrium dapat mengurangi nyeri neuropatik yang terjadi.⁶

Nyeri neuropatik pada tingkat di bawah lesi, mekanisme dirasakan nyeri masih kurang jelas. Pada lesi transeksi medula spinalis komplet, secara teori munculnya nyeri berasal dari sistem saraf pusat di atas lesi. Pada pasien ini, sumber "*pain generator*" tidak diketahui dan dapat berasal dari aktivitas spontan pada jalur polisinaps disinhibisi, suatu traktus spinotalamikus yang sensitif, atau berasal dari pusat seperti talamus atau korteks.⁶ Penjelasan lain tentang nyeri neuropatik pada tingkat di bawah lesi, nyeri ditimbulkan oleh disfungsi hubungan antara traktus spinotalamikus lateral yang cepat dengan jalur polisinaps yang lambat terletak lebih medial. Setelah terjadi lesi, traktus polisinaps menjadi lebih dominan dibandingkan traktus spinotalamikus, hal ini menjelaskan nyeri onset lambat dan difus terkait setelah sensasi setelah diberikan stimulus. Jalur polisinaps juga mampu mentransmisikan impuls menuju jalur aferen yang memberikan sensasi nyeri pada tingkat di bawah lesi.⁶



Gambar 2. Mekanisme terjadinya nyeri setelah SCI⁷

Penanganan Nyeri pada SCI Penanganan Umum

Penanganan umum dalam tatalaksana nyeri akut atau kronik adalah melibatkan tim multidisiplin. Tim ini terdiri dari spesialis nyeri, psikologis klinis, psikiatri, fisioterapi, spesialis lesi medula spinalis atau rehabilitasi medis serta terapis sosial dan okupasi. Keseluruhan anggota tim diperlukan untuk menangani biologis nyeri yang terjadi, mendeteksi faktor-faktor psikologis yang mendasari dan yang terjadi setelah SCI, serta mengurangi hambatan untuk beraktivitas seperti hidup normal. Pengaruh lesi pada psikososial pasien sangat besar dan menjadi faktor penentu keberhasilan terapi. Depresi sering terjadi dan pasien dapat merasakan keuntungan dari pendekatan CBT multidisiplin dalam menangani nyeri yang dialaminya. Pendekatan ini dengan jalan merujuk pasien pada psikolog klinis, psikiater, atau keduanya. CBT pada nyeri kronis bukan akibat SCI memiliki efek yang bermakna pada penurunan nyeri yang dialami, mekanisme *coping* kognitif, dan tindakan *coping* positif serta mengurangi ekspresi perilaku nyeri. Terapi psikologi juga dapat diberikan sebagai program terapi nyeri formal, konseling psikologi, fisioterapi, terapi okupasi dan strategi membantu diri sendiri.

Psikiater diperlukan jika terdapat depresi, cemas, atau kondisi psikiatri lainnya yang baru terjadi atau sudah terjadi sebelumnya, akan mempengaruhi nyeri yang dialami pasien atau sebaliknya. Hubungan kerja yang erat sangat penting pada kasus untuk mengatasi komponen psikiatri dari tatalaksana nyeri dan menjamin bahwa pengobatan nyeri tidak akan menimbulkan gangguan psikiatri. Apabila faktor sosial berperan penting, merujuk pasien kepada terapis sosial sangat diperlukan. Populasi dengan lesi SCI menerima masukan sosial dan terapi okupasi untuk membantu mereka kembali bekerja dan menjalani hidup setelah cedera yang mereka alami. Melibatkan suatu tim dalam penanganan nyeri diperlukan untuk membantu proses tersebut dan menangani nyeri, khususnya ketika terjadi kekhawatiran akan perumahan, keuangan, memiliki kursi roda selamanya dan lain-lain yang dapat menyebabkan pasien lebih berfokus pada hal negatif dari nyeri yang mereka alami.⁶

Terapi Farmakologi

Terapi nyeri neuropatik/non neuropatik kronis harus mengikuti *step ladder*. Awalnya, diberikan analgetik sederhana seperti parasetamol yang digunakan bersamaan dengan obat NSAID (*non Steroid anti-Inflammatory Drugs*) adalah tepat, namun harus digunakan dengan perhatian karena risiko *stress ulcer* dan mengganggu fungsi ginjal. Pemilihan menaikkan terapi dengan memilih tramadol atau opioid ringan seperti kodein dan kemudian opioid lebih kuat seperti morfin dapat dibenarkan sesuai dengan keperluan pasien.

Menangani kondisi yang memperberat nyeri seperti kekakuan otot adalah hal yang sama pentingnya dalam tatalaksana nyeri. Kaku otot ini dapat diatasi dengan spasmolitik seperti baklofen atau metokarbamol.⁶

Tatalaksana nyeri neuropatik serupa dengan pasien yang bukan mengalami SCI. Sesuai dengan *guideline* NICE, obat pilihan pertama adalah antidepresan trisiklik. Obat lini kedua adalah antikonvulsan. Penanganan nyeri neuropatik secara medikamentosa dengan memberikan obat awal dan

mengamati keuntungan yang diperoleh setelah 6 minggu. Apabila tidak terjadi keuntungan terapi pada minggu keenam, dosis obat dapat ditingkatkan atau obat tersebut dapat dihentikan. Analgetik neuropatik tidak dapat dihentikan mendadak namun harus dikurangi secara bertahap karena dapat mempengaruhi berbagai sistem organ.⁶

Obat lini pertama yang sering digunakan adalah amitriptilin dan dosulepin. Dosis awal amitriptilin 10-25 mg pada malam hari ditingkatkan sampai dosis maksimum 75 mg dalam sehari. Dosis lebih tinggi memerlukan pengawasan spesialis. Peningkatan sebesar 10-25 mg dalam seminggu. Penggunaan amitriptilin harus dihindari pada penyakit hati berat, infark miokard baru, dan aritmia jantung. Efek samping agen trisiklik mencakup mulut kering, pandangan kabur, konstipasi, kesulitan miksi, dan efek samping kardiovaskular.

Dosulepin dimulai pada 25 mg pada malam hari selama 3 hari dan kemudian dinaikkan 25 mg tiap 3 hari sampai 75 mg. Dosis 150 mg dapat diberikan. Kontraindikasi pemberian dosulepin serupa dengan amitriptilin. Jika efek sedasi dari amitriptilin dan dosulepin tidak dapat ditoleransi pasien, antidepresan trisiklik non sedasi seperti nortriptilin, imipramin atau lofepramine merupakan alternatif pilihan obat yang tepat.^{6,8}

Terapi lini kedua dengan analgetik neuromodulator antikonvulsan seperti gabapentinoid. Pregabalin efektif dan ditoleransi oleh pasien dengan nyeri neuropatik pasca SCI. Pregabalin akan dibahas lebih lanjut pada tulisan ini. Penggunaan gabapentin dan efektivitasnya masih diperdebatkan. Gabapentin dimulai dengan dosis 300 mg pada hari pertama, 300 mg dua kali sehari pada hari kedua, dan 300 mg tiga kali sehari pada hari ketiga. Berdasarkan respons individu pasien dan toleransi efek samping, dosis dapat ditingkatkan menjadi 1.200 mg tiga kali sehari dengan peningkatan 300 mg perhari setiap 2-3 hari.^{6,8}

Tramadol efektif sebagai terapi lini ketiga setelah gabapentinoid pada beberapa studi.^{6,8} Duloxetine mempunyai efek menguntungkan pada nyeri sentral, dan pada pasien dengan nyeri neuropatik dan diabetes. Cara kerjanya dengan menghambat *reuptake* norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Lamotrigin mengurangi nyeri spontan pada pasien dengan SCI inkomplet. Penghambat saluran natrium seperti lidokain dapat menjadi analgetik dengan cara kerja pada sentral dan perifer.⁶

Nyeri viseral memerlukan pemantauan rutin dari gastroenterologi dan urologi dalam menangani kelainan yang mendasari seperti konstipasi dan masalah saluran kencing.

Fisioterapis diperlukan untuk mencegah dan menangani penggunaan otot dan sendi berlebihan, hal ini sangat penting sama halnya dengan menangani nyerinya. Pada pasien dengan SCI dan nyeri neuropatik, latihan teratur menyebabkan perbaikan yang bermakna dalam hal nyeri, stres, dan pengurangan depresi yang dialami. Mekanisme kenapa latihan fisik dapat mengurangi nyeri kurang dipahami, namun latihan dapat mengubah rasa sakit yang dialami dan sehingga dapat mengurangi tekanan yang berhubungan dengan nyeri. Latihan dapat membantu mengurangi nyeri muskuloskeletal kronis dan secara tidak langsung mempengaruhi nyeri neuropatik SCI. Postur dan gaya jalan yang salah

serta penggunaan otot berlebih dapat menimbulkan nyeri, hal ini dapat diperbaiki dengan bantuan fisioterapis, latihan, penguatan kembali dan modifikasi lingkungan.

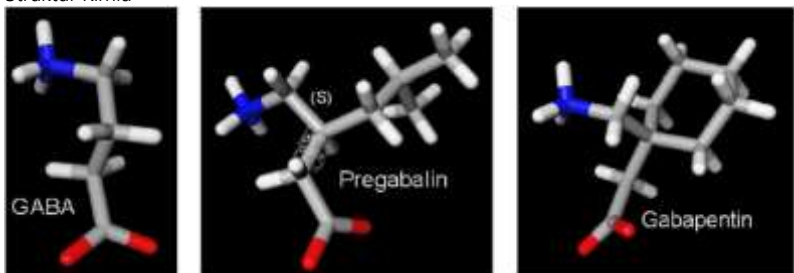
Ketidakmampuan yang paling banyak dan sering sebagai penyebab nyeri mekanik pada pasien SCI adalah nyeri bahu. Latihan ROM (*Range Of Motion*) dapat dimulai sedini mungkin setelah lesi terjadi adalah hal yang sangat penting untuk meminimalkan nyeri bahu.⁶

Tabel 2. Terapi pilihan untuk nyeri neuropatik⁸

Pharmacologic options for neuropathic pain ²
First-line
<ul style="list-style-type: none">• Tricyclic antidepressants• Gabapentin• Pregabalin• Carbamazepine (only for trigeminal neuralgia)
Second-line
<ul style="list-style-type: none">• Venlafaxine• Topical lidocaine 5%
Third-line
<ul style="list-style-type: none">• Tramadol• Controlled-release opioids

Pregabalin pada *Spinal Cord Injury* (SCI)

Struktur Kimia



Gambar 3. Struktur Kimia GABA, Pregabalin dan Gabapentin⁹

Indikasi Pregabalin

Pregabalin digunakan sebagai analgetik nonopioid pada tatalaksana beberapa kondisi. Penggunaan pregabalin pada penanganan nyeri neuropatik terkait SCI disetujui FDA pada Juni 2012. Hanya pregabalin yang disetujui FDA untuk tatalaksana nyeri neuropatik pasca SCI. FDA menyetujui penggunaan

pregabalin pada 5 indikasi yaitu nyeri neuropatik terkait diabetes melitus, neuralgia post-herpetik, fibromialgia, dan sebagai terapi adjuvan pada pasien dewasa dengan bangkitan parsial.¹⁰

Dosis dan Pemberian Pregabalin

Dosis awal yang direkomendasikan untuk semua indikasi adalah 150 mg/hari, dapat ditingkatkan sesuai dengan efikasi dan toleransi pasien. Berdasarkan indikasi, pregabalin diberikan dalam dosis terbagi, dua kali sehari untuk fibromialgia atau nyeri neuropatik terkait SCI, tiga kali sehari pada pasien *painful diabetic neuropathy*. Pregabalin dapat diberikan dua kali sehari atau tiga kali sehari pada pasien nyeri pasca herpes atau sebagai terapi adjuvan pada pasien dewasa dengan bangkitan parsial.¹⁰ Untuk semua indikasi, dosis dapat ditingkatkan sampai 300 mg/hari dalam 1 minggu, berdasarkan efikasi dan toleransi pasien. Pada fibromialgia, nyeri neuropatik terkait SCI dan neuralgia post-herpetik, pengurangan nyeri bisa jadi belum terjadi walaupun dosis tertinggi sudah diberikan. Suatu studi menunjukkan bahwa dosis terapeutik sebesar 600 mg total dalam sehari pada neuralgia post-herpetik dan nyeri neuropatik terkait SCI. Eliminasi pregabalin melalui ginjal, sehingga penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Dosis maksimum 100 mg tiga kali sehari (300 mg/hari) direkomendasikan pada pasien dengan *creatinine clearance* di atas 60 ml/menit. Dosis tambahan dapat diberikan segera setelah hemodialisis.^{10,11,12}

Farmakologi Klinis

Mekanisme Kerja

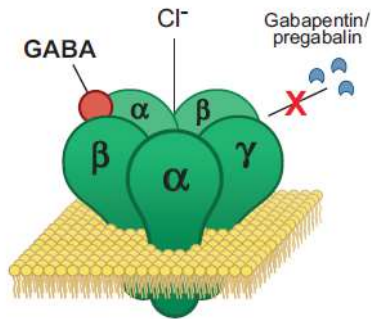
Pregabalin merupakan analog GABA dengan mekanisme kerja melibatkan ikatan pada subunit $\alpha_2\text{-}\delta$ saluran *voltage-sensitive calcium*. Ikatan tersebut menurunkan influks kalsium melalui saluran kalsium, menyebabkan penurunan lepasan beberapa neurotransmitter seperti glutamat, susbtansi P, dan noradrenalin. Oleh karena itu, pregabalin memiliki efek modulasi pelepasan neurotransmitter spesifik yang berperan pada nyeri neuropatik, bangkitan parsial, dan cemas.



Gambar 4. Stuktur Saluran Ion Kalsium¹¹

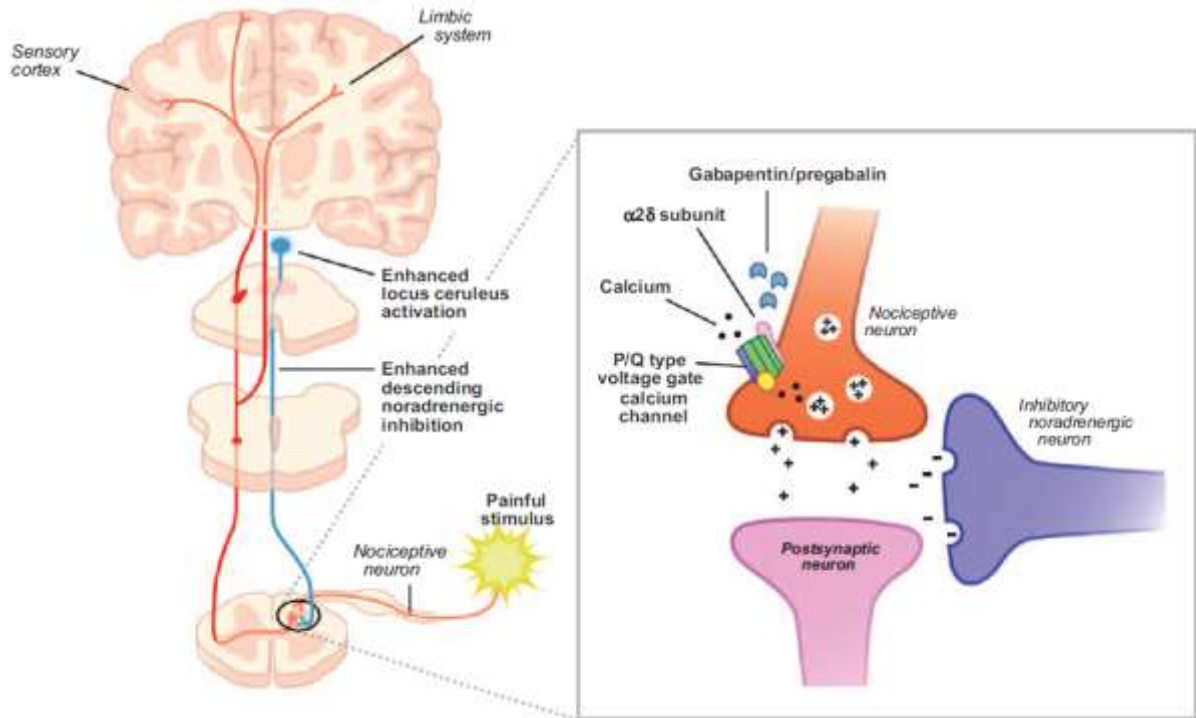
Walaupun pregabalin secara kimiawi merupakan analog GABA, namun tidak memiliki aktivitas GABAergik. Dibandingkan dengan gabapentin yang mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan pregabalin, pregabalin lebih

poten dibandingkan gabapentin dan memiliki kecepatan absorpsi tiga kali lebih besar.^{10,12,13}



Gambar 5. Gabapentinoid bukan merupakan agonis reseptor GABA¹²
Farmakokinetik

Pregabalin diberikan secara oral dan diabsorpsi ke dalam aliran darah, tercapai konsentrasi puncak dalam 1 jam. Absorpsi terjadi pada usus halus dan kolon asenden. Konsentrasi di darah pada orang sehat berbanding lurus dalam rentangan dosis 75-900 mg per hari. Belum dipastikan apakah hubungan linear tersebut berlaku pada pasien dengan *neurogenic bowel*, seperti pada pasien SCI. Bioavailabilitas pregabalin tinggi, dengan rerata $\geq 90\%$ pada subjek sehat. Agen yang dapat menurunkan motilitas usus halus tidak memiliki efek bermakna pada absorpsi pregabalin. Kecepatan absorpsi dipengaruhi makanan sehingga pregabalin dapat diberikan bersamaan atau tanpa makanan. Setelah diminum, pregabalin ditemukan pada darah dan juga pada liquor, walaupun konsentrasi puncak pada cairan terjadi dalam 8 jam pada subjek sehat. Waktu paruh pregabalin sekitar 6 jam. Pregabalin tidak berikatan dengan protein plasma ataupun tidak menghambat enzim CYP450.^{10,11}



Gambar 6. Mekanisme kerja Gabapentinoid¹²

Tabel 3. Beberapa Studi Pregabalin pada nyeri neuropatik¹⁴

First author	Year	Setting	Number PR/PL	Age (years) PR/PL	Design	Population	Origin of pain	Primary outcome	Secondary outcomes	Adverse Events
Simpson D M	2010	America	151/151	(48.3 ± 8.1)/ (46.8 ± 7.3)	open-label, 3-months, pregabalin and placebo	40 workers in the United States	HIV-DSP	NRS (from mBDOCF to LOCF)	NRS sleep interference score, MOS sleep scale, HADS, PGIC, mBPI-ct, NPSI, GPS	Yes
Simpson David M	2014	America	183/192	(41.2 ± 9.0)/ (42.3 ± 8.4)	Open-label, 6-months, pregabalin and placebo	45 centers in South Africa, United States, India, Thailand, Poland, Puerto Rico	HIV-DSP	NRS (from mBDOCF to LOCF)	Responder status, PGIC, CGIC, NRS-sleep scores, HADS	Yes
Griffiths Diana D	2013	American	111/108	(46.1 ± 12.7)/ (43.6 ± 13.8)	1,4 12-week dose titration period, double-blinded manner	American Spinal Injury Association	SCI	NRS (from mBDOCF to LOCF)	Responder status, PGIC, MOS-SS, HADS	Yes
Gilron Ian	2011	America	90/77	(58 ± 8.3)/ (61 ± 8.3)	9-week (4-week single-blind, flexible dosing+5-week placebo-controlled double blind)	America clinical patients	DPN,PHN	Pain intensity	MOS-SS, mBPI-ct, HADS, PGIC, PTSS, EQ-5D	Yes
Dworkin R.H	2003	England	89/84	(72.4 ± 10.3)/ (70.5 ± 11.3)	at least 18 years,pain present for more than 3 months	English-clinical patients	PHN	VAS	SP-MPQ	Yes
van Seventer R.	2010	America	127/127	(52 ± 14)/ (51 ± 13)	16-80 years, pain for more than 3 months	American clinical patients	PT,NeP (DPN, PHN, trigeminal, carpal tunnel syndrome, central neuropathic pain, CRPSII)	NRS	MOS-SS, HADS, mBPI-ct, PGIC	Yes
Freyhagen Rainer	2005	Germany	132/65	(61.6 ± 11.0)/ (61.7 ± 12.6)	randomized, double-blind, placebo-controlled	German Clinical patients	DPN, PHN	VAS	SP-MPQ	Yes
Freyhagen Rainer	2015	Germany	4884/2626	(60.6 ± 13.3)/ (59.1 ± 13.7)	Randomized, controlled trials	May 1998 to May 2010, Asia, Australia, Canada, Europe, Latin America, The Middle East, South Africa, the United States	DPN, PHN, CLBP, HIV neuropathy, cancer related NeP, and other NeP conditions (TGN and disturbed sleep concurrent with NeP)	RES	No	Yes
Sabatowski Rainer	2004	Germany	76/81	(71.9 ± 10.3)/ (73.2 ± 10.3)	17 February 1999	Europe, Australia	PHN	VAS of SP-MPQ	MSIS, PGIC, CGIC, SF-36, Zung SRDS	Yes
Freeman Roy	2008	America	266/257	(59.10 ± 10.93)/ (58.75 ± 11.24)	5 to 13 weeks	America	DPN	NRS (from mBDOCF to LOCF)	Responders (pain level), PGIC	Yes
Mishra Seema	2012	India	30/30	Not mentioned	4-week	India	NeP	VAS,	LANSS, EDOG	Yes
Tolle Thomas	2008	America	99/96	(57.28 ± 10.5)/ (58.99 ± 11.7)	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Europe (Germany, Hungary, Poland, The United Kingdom)	DPN, PHN	NRS	Responders (pain level), PGIC, CGIC, EQ-5D	Yes

PR = pregabalin, PL = placebo, NRS = numeric rate pain scale, LOCF = last observation carried forward, NRS = numeric rating scale, HADS = hospital anxiety and depression scale, PGIC = patient global impression of change, mBPI-ct = the modified brief pain inventory-short form, NPSI = neuropathic pain symptom inventory, VAS = visual analog scale, HIV = human immunodeficiency virus, DSP = distal sensory polyneuropathy, mBDOCF = the modified baseline observation carried forward, SCI = spinal cord injury, DMAC = duration-adjusted average change, MOS-SS = medical outcome study-sleep scale, DPN = diabetic peripheral neuropathy, PHN = postherpetic neuralgia, PTSS = pain treatment satisfaction scale, EQ-5D = health state profile, SP-MPQ = the short-form McGill pain questionnaire, CLBP = chronic lower back pain, Cancer related NeP = chemotherapy-induced neuropathy and cancer-related bone pain, PFTNPF = posttraumatic peripheral neuropathic pain, TGN = trigeminal trigeminal neuralgia, NeP = neuropathic pain, MSIS = mean sleep interference scores, SF-36 = SF-36 health Survey, Zung SRDS = Zung self-rating depression scale, EDOG = eastern cooperative oncology group, HIV-DSP = human immunodeficiency virus associated distal sensory polyneuropathy, CRPS = complex regional pain syndrome, NRS20S = numeric rate scale sleep interference score.

Tabel 4. Penggunaan Pregabalín pada nyeri neuropatik pasca SCI¹⁰

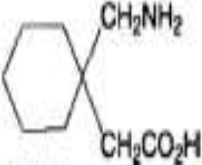
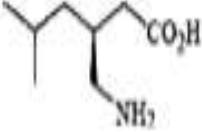
Table 1. Randomized controlled trials of pregabalin in persons with neuropathic pain associated with spinal cord injury.									
Study (year)	Drug	Subjects			Design			Results	
		n	Average age (years)	Male (%)	Treatment weeks in trial (n)	Average dosage, mg/day (range)	Mean difference in pain rating from baseline to end point	Subjects with $\geq 30\%$ pain relief (%)	Subjects with $\geq 50\%$ pain relief (%)
Siddall <i>et al.</i> (2006)	Placebo	67	49.8	81	12	–	-0.46	16	8
	Pregabalin	70	50.3	86		460 (150–600)	-1.92	42	22
Vranken <i>et al.</i> (2008) ^a	Placebo	20	55	50	4	–	-0.1	10	5
	Pregabalin	20	54	55		Not reported (150–600)	-2.5	35	35
Cardenas <i>et al.</i> (2013)	Placebo	107	45.6	85	16	–	-1.07	31	15
	Pregabalin	112	46.1	76		410 (150–600)	-1.66	46	30

^aIncluded patients with central neuropathic pain of both brain and spinal cord etiology. A total of 50% of subjects in the placebo arm were spinal cord injury and 55% of subjects in the pregabalin arm were spinal cord injury. Results presented in this table are for all subjects (spinal cord and brain injury or disease). The authors reported that degree of pain relief during pregabalin treatment did not significantly differ between subjects with spinal cord injury and those with brain injury.
EQ-5D: EuroQol Instrument 5D; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MOS-SS: Medical Outcomes Study Sleep Scale; SF-MPQ: Short Form – McGill Pain Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; VAS: Visual analog scale.

Results (cont.)		Subjects with adverse events (%)			
Primary outcome summary	Secondary outcome summary	≥1 adverse event	Somnolence	Dizziness	Peripheral edema
Significantly ($p < 0.001$) greater reduction in average daily pain ratings from baseline to end point in pregabalin group compared with placebo	Significantly greater improvements in sleep interference ($p < 0.001$), SF-MPQ ($p < 0.001$), MOS-SS problems index ($p = 0.021$) and HADS anxiety ($p = 0.043$) scores for pregabalin group compared with placebo	75 96	9 41	9 24	6 10
Significant ($p = 0.01$) reduction in average daily pain rating from baseline to end point in pregabalin group compared with placebo	Significantly greater improvement in EQ-5D utility ($p < 0.001$), EQ-5D VAS ($p < 0.001$) and SF-36 bodily pain ($p = 0.009$) scores for pregabalin group compared with placebo	Not reported	45 45	30 35	20 5
Significantly ($p = 0.003$) greater reduction in daily pain ratings from baseline to end point in pregabalin group compared with placebo	Significantly greater improvements in PGIC ($p < 0.001$), sleep interference ($p < 0.001$), total MOS-SS ($p = 0.004$) and HADS depression scores for pregabalin group compared with placebo	47 67	13 33	3 18	3 12

^aIncluded patients with central neuropathic pain of both brain and spinal cord etiology. A total of 50% of subjects in the placebo arm were spinal cord injury and 55% of subjects in the pregabalin arm were spinal cord injury. Results presented in this table are for all subjects (spinal cord and brain injury or disease). The authors reported that degree of pain relief during pregabalin treatment did not significantly differ between subjects with spinal cord injury and those with brain injury.
EQ-5D: EuroQol instrument 5D; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MOS-SS: Medical Outcomes Study Sleep Scale; SF-MPQ: Short Form - McGill Pain Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; VAS: Visual analog scale.

Tabel 5. Perbedaan Gabapentin dan Pregabalin¹¹

Structure	Gabapentin	Pregabalin
		
Bioavailability	27%-60%	90%
T _{max} (hrs)	2-3	1
Plasma protein binding	<2%	0
Potency	+	+++++
t _{1/2} (hrs)	5-7	5.5-6.7
Metabolism	None	None
Elimination	Renal (100% unchanged)	Renal (92-99% unchanged)
Dosing Schedule	TID	BID/TID
Controlled Substance	No	Schedule V
Neuropathic pain dose	1800-3600 mg/day	150-600 mg/day
Time to effective dose	9 days ^a	1 day

^aRecommended regimen.

Efek Samping

Pregabalin sangat ditoleransi dan efek samping berkaitan dengan dosis, umumnya ringan sedang, dan seringkali tidak ada. Pada studi klinis, *dizziness* dan somnolen adalah efek samping yang paling sering dilaporkan, *dizziness* dialami oleh 29% pasien yang diberikan pregabalin berbeda dengan hanya 9% pada pasien yang mendapatkan plasebo. Sedangkan somnolen dikeluarkan sebanyak 22% dari pasien yang mendapat pregabalin dibandingkan 8% pada kelompok plasebo.¹¹ Berat badan naik tergantung dosis pemberian pregabalin juga pernah dilaporkan. Terdapat beberapa laporan kasus terjadinya mioklonus, ateriksia, ginekomastia, dan satu laporan kasus melaporkan ensefalopati dan edema korpus calosum yang terjadi langsung setelah penghentian pregabalin secara mendadak. Sama halnya seperti semua obat antiepilepsi, pregabalin harus diturunkan secara bertahap untuk meminimalkan potensi terjadinya peningkatan frekuensi bangkitan pada pasien dengan epilepsi sebelumnya. Apabila pregabalin akan dihentikan penggunaannya, dosis harus diturunkan minimal dalam 1 minggu.^{10,11}

Tabel 6. Efek samping pada penggunaan pregabalin berdasarkan beberapa studi¹¹

Somnolence	29.2
Dizziness	22.2
Dry mouth	9.1
Peripheral edema	6.1
Blurred vision	6.4
Weight gain	5.6
Thinking abnormal ^a	5.4

All values are given in percentages.

^a Primarily difficulty with concentration or attention.

Interaksi Obat

Laporan interaksi pregabalin dengan obat lainnya pada individu dengan SCI dan nyeri neuropatik tidak banyak diketahui pada subjek manusia. Namun, studi klinis yang dilakukan lebih jauh menyarankan penggunaan pregabalin dikombinasi dengan obat lain yang memicu efek sedasi dapat menimbulkan penekanan SSP, sehingga insiden somnolen cukup tinggi pada pasien dengan SCI, khususnya pada pasien yang minum bersamaan satu obat antiepilepsi, antispasmodik atau benzodiazepin.

Interaksi obat melibatkan hati tidak pernah dilaporkan. Hal ini berkaitan dengan pregabalin tidak mempunyai aktivitas pada enzim CYP450. Pregabalin tidak berkaitan dengan protein, sehingga interaksi obat yang melibatkan mekanisme ini tidak pernah terjadi.^{10,11,13}

Penggunaan Pregabalin pada Populasi Khusus

Sangat bijak jika kita melakukan skrining pasien dengan gangguan jantung sebelum memberikan pregabalin, dimana kondisi ini merupakan

kontraindikasi penggunaannya. Penyesuaian dosis sangat diperlukan pada pasien dengan gangguan insufisiensi ginjal. Berikut tabel dosis penyetaraan pada gangguan ginjal.

Tabel 7. Penyesuaian dosis pregabalin pada gangguan ginjal¹⁵

Creatinine clearance (mL/min)	Total pregabalin daily dose (mg)			Dose regiment
≥60	150	300	600	bid or tid
30–60	75	150	300	bid or tid
15–30	25–50	75	150	qd or bid
<15	25	25–50	75	qd

Abbreviations: tid, three divided doses; bid, two divided doses; qd, single daily dose.

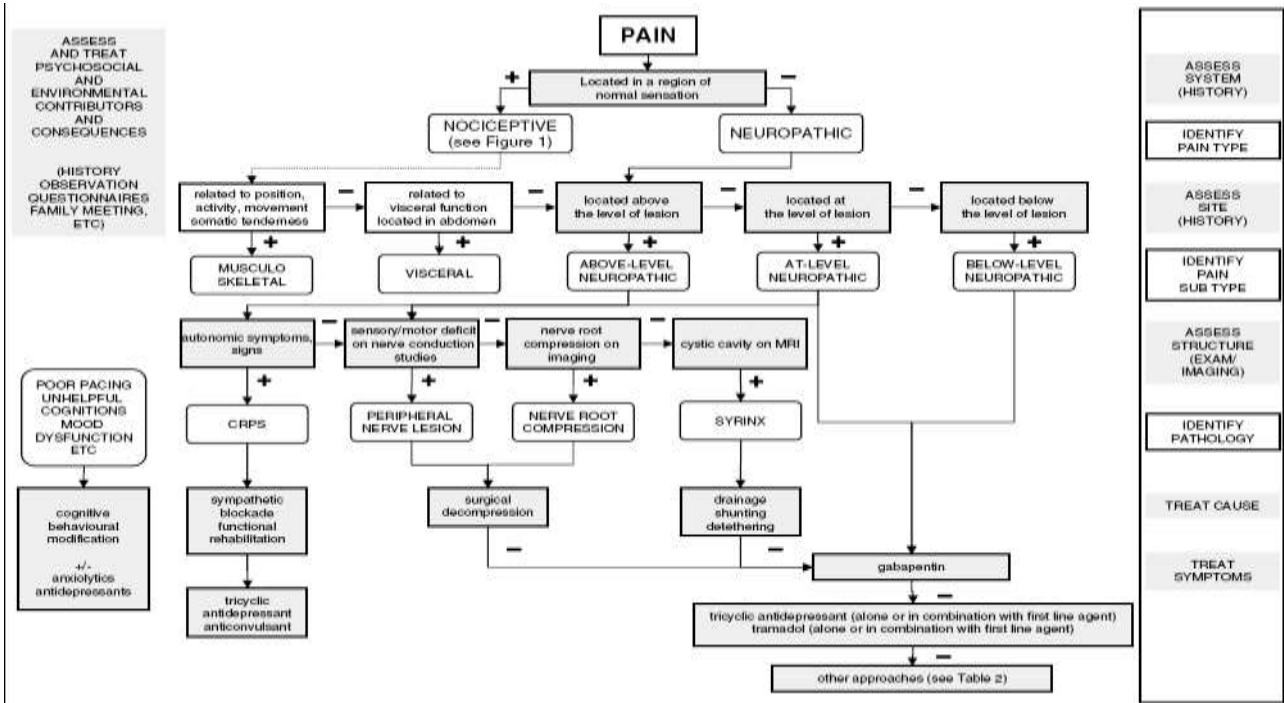
Perhatian lebih diperlukan dalam proses titrasi dosis pregabalin pada pasien yang mengkonsumsi obat yang memiliki efek sedasi untuk membatasi beratnya somnolen yang akan terjadi.

FDA mengkategorikan pregabalin pada kehamilan sebagai kategori C. Model binatang menunjukkan pregabalin disekresikan pada air susu hewan pengerat, sehingga pasien menyusui tidak direkomendasikan menggunakan pregabalin. Selain itu, pada percobaan binatang menunjukkan adanya potensi teratogenik.¹⁰

Simpulan

Pregabalin merupakan obat yang hanya disetujui FDA untuk penanganan nyeri neuropatik pasca SCI. Pregabalin lebih potensial dibandingkan gabapentin dan segera berada di dalam aliran darah. Mekanisme pasti bagaimana pregabalin mengurangi nyeri neuropatik belum diketahui, beberapa bukti menegaskan bahwa perubahan konsentrasi neurotransmitter memainkan peran. Pengalaman klinis menegaskan bahwa meningkatkan secara bertahap dari dosis awal memperbaiki nyeri dan pasien lebih toleransi terhadap efek samping yang timbul. Tatalaksana nyeri neuropatik pada lesi SCI memerlukan pendekatan secara holistik dan mempertimbangkan model biopsikosial.

Alur Penilaian dan Tatalaksana Penanganan Nyeri Neuropatik paska SCI¹⁶



Daftar Pustaka

1. Lee S, Zhao X, Hatch M, Chun S, Chang E. Central Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(3-4):159–172.
2. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013;80:533–539.
3. Hagen EM, Rekan TR. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther*. 2015;4:51–65.
4. Malhotra M, Bhatoe HS, Sudambrekar. *Spinal Cord Injuries*. MJAFI. 2010;66:325-328.
5. Lee S, Zhao X, Hatch M, Chun S, Chang E. Central Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(3-4):159–172.
6. Hadjipavlou G, Cortese AM, Ramaswamy B. Spinal cord injury and chronic pain. *BJA Education*. 2016;16(8):264–268.
7. Middleton J, Siddall P, Perry KN.. *Managing Pain for Adults with Spinal Cord Injury*. New South Wales: NSW Health, 2008.
8. Shadd J. Pregabalin for Neuropathic Pain. *The Canadian Journal of Diagnosis*. 2008;71.
9. Taylor CP, Angelottib T, Faumanc E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2—delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*. 2007;73:137-150.
10. Dalal KL, Felix ER, Cardenas DD. Pregabalin for the management of Neuropathic pain in spinal cord injury. *Pain Manage*. 2013;3(5):359-367.
11. Gajraj NM. Pregabalin: Its Pharmacology and Use. *Anesth Analg*. 2007;105:1.805–1.815.
12. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative Gabapentinoids: Choice of Agent, Dose, Timing, and Effects on Chronic Postsurgical Pain. *Epi.§ Anesthesiology*. 2013;119:1.215–1.221.
13. Dworkin RH, Kirkpatrick P. Pregabalin. *Nature PublishingGroup*. 2005.
14. Wang D, Bao JB, Zhang K, Ju LF, Yu LZ. Pregabalin for the treatment of neuropathic pain in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(1):16-29.
15. Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007;3(6): 885–891.
16. *Guidelines for the Management of Neuropathic Pain in Adults following Spinal Cord Injury*. Second Edition. November 2008.

Pendahuluan

Traumatic Brain Injury (TBI) merupakan penyebab disabilitas tertinggi pada usia muda dan kematian yang signifikan di seluruh dunia, serta menjadi beban kesehatan masyarakat.^{1,2,3} Tidur merupakan sebuah kegiatan yang tidak dapat digantikan oleh yang lainnya. Tidur sering diabaikan sampai dia menimbulkan komplikasi dan konsekuensi terhadap kesehatan kita. Kualitas tidur yang baik adalah sangat esensial bagi kesehatan dan kesejahteraan yang baik.⁴ Sangat jarang seorang dokter menanyakan mengenai kebiasaan tidur ataupun keluhan tidur dari pasiennya sehingga menyebabkan tidak terdiagnosisnya gangguan tidur.⁵ Terdapat hubungan yang timbal balik antara tidur dan TBI. Tidur sangat dibutuhkan untuk proses belajar (konsolidasi memori), plastisitas otak, dan untuk pemulihan setelah trauma, sedangkan TBI termasuk *mild* TBI (mTBI) sangat berkaitan dengan keluhan tidur.^{6,7,8} Belum ada studi yang luas mengenai hubungan antara TBI dan gangguan tidur.¹

Neurobiologi Tidur

Di dalam proses tidur bangun, terdapat peranan dari antara *wake-promoting neurochemical systems* dengan *sleep-promoting neurochemical systems*.

Wake-promoting neurochemical systems diantaranya adalah:

1. *Acetylcholine* (Ach) yang dihasilkan oleh *Basal Forebrain* (yang juga menghasilkan GABA), dan Ach dihasilkan juga oleh nukleus *Laterodorsal Tegmental/Pedunculopontine Tegmental* (LDT/PPT). *Acetylcholine* aktif selama terjaga dan *REM sleep*.
2. *Norepinephrine* (NE) diproduksi oleh beberapa nuklei di batang otak, dan *Locus coeruleus* (LC) sebagai sumber utama. Neuron-neuron di LC aktif selama terjaga, menurun pada saat *NREM sleep* dan diam pada saat *REM sleep*.
3. *Histamine* (HA) mempunyai peranan yang esensial dalam *promoting wakefulness*. HA dihasilkan oleh *tuberomamillary nucleus* (TMN) di hipotalamus posterior. Pelepasan tertinggi pada saat terjaga, menurun pada saat *NREM sleep*, dan terendah pada saat *REM sleep*.
4. *Dopamine* (DA) diproduksi di substansia nigra, *ventral tegmental area*, dan *ventral periaqueductal gray* (vPAG). Level ekstraselular tertinggi pada saat terjaga dan menurun pada saat *NREM sleep*. *Orexin/Hypocretin* merupakan neuropeptida eksitatorik yang diproduksi oleh neuron-neuron di hipotalamus lateral (LH) dan hipotalamus posterior.
5. *Orexin/Hypocretin* mempunyai peran penting dalam menjaga kondisi *wakefulness* dan *sleep*, dimana akan aktif pada saat terjaga dan *silent* pada saat *NREM* dan *REM sleep*. Level tertinggi terjadi pada saat terjaga.

6. *Serotonin (5-HT)* diproduksi oleh neuron-neuron di *Dorsal Raphe Nucleus (DRN)* dan nukleus raphe lainnya yang tersebar di sepanjang garis tengah dari batang otak. DRN dan nukleus raphe lainnya menginervasi beberapa regio yang berperan dalam *sleep-wake behavior* seperti *preoptic area (POA)*, *basal forebrain*, *hipotalamus* dan *thalamus*. Neuron yang bersifat serotonergik ini menghambat nukleus LDT/PPT di pons dan *Ventro Lateral Preoptic (VLPO)* sehingga menyebabkan keterjagaan melalui eksitasi dari nukleus reticular talami. *Firing rate* 5-HT dan level ekstraseluler tertinggi adalah pada saat terjaga, menurun pada saat *NREM sleep*, dan terendah pada saat *REM sleep*.

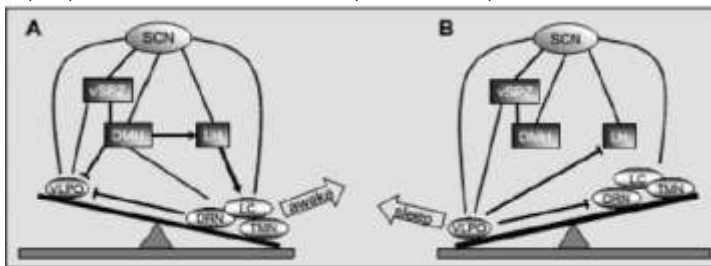
NREM Sleep-Promoting System:

Preoptic Area

Pada awal abad ke 20, para peneliti berpendapat bahwa tidur merupakan konsekuensi pasif dari ketidakaktifan *arousal system*. Namun saat ini, banyak penelitian memperlihatkan bahwa terdapat neuron-neuron spesifik yang memicu tidur (*promote sleep*). Neuron pemicu tidur yang teridentifikasi terdapat di dalam VLPO dan di *Median Preoptic Area (MNPO)*. Neurotransmitter yang dihasilkan adalah GABA dan neuropeptida inhibitori yaitu galanin. Pada tidur NREM, serotonin tersupresi secara parsial.

REM Sleep-Promoting System:

Acetylcholine (ACh) yang diproduksi oleh LDT/PPT diperkirakan berperan di dalam *REM sleep* karena lesi di area tersebut secara signifikan menimbulkan penurunan dari *REM sleep*. Neurotransmitter serotonin adalah inaktif pada tidur REM. Hilangnya pengaruh eksitasi dari serotonin dan *norepinephrine* ini menimbulkan atonia pada *REM sleep*.



Gambar 1. Komponen dari *sleep switch (flip flop model)*

Sistem imun juga berperan dalam regulasi tidur. Hubungan antara tidur dan sistem imun pertama kali dikenal tahun 1970-an, ketika faktor yang menginduksi tidur (*sleep inducing factor*) berhasil diisolasi dan dikenal struktur kimianya dari sampel urin yaitu *Muramyl peptide* yang diekstraksi dari proteoglikan bakteri. Faktor ini disebut juga faktor S. Faktor S ini dapat menginduksi pelepasan sitokin imunoregulasi seperti interleukin (IL-1), suatu somnogen yang poten dan memegang peran sentral dalam regulasi tidur secara fisiologis. Kadar IL-1 di otak berkorelasi dengan *sleep proneness*.

Tabel 1. Sitokin yang berperan dalam regulasi tidur

PROSOMNOGENIC CYTOKINES	ANTISOMNOGENIC CYTOKINES
IL-1	IL-4
TNF- α	IL-10
IL-2	IL-13
IL-6	TNF soluble receptors
IL-8	IL-1 soluble receptors
IL-15	IGF-1
IL-18	Transforming growth factor β
Epidermal growth factor (EGF)	
Fibroblast growth factor	
Nerve growth factor (NGF)	
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	
Neutrophins 3 and 4	
Glial derived neurotrophic factor	
IFN (alpha and beta)	
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor GM-CSF)	

Gangguan Tidur Bangun pada *Traumatic Brain Injury (TBI)*

Traumatic Brain Injury (TBI) adalah perubahan dari fungsi otak atau adanya patologi otak yang berdasarkan bukti-bukti, yang disebabkan oleh "external force", serta dapat menyebabkan kematian dan disabilitas pada dewasa dan anak-anak di seluruh dunia.⁹

Gangguan tidur pada TBI terjadi tiga kali lebih banyak bila dibandingkan dengan populasi umum, dan hampir duapertiga mengalami gangguan tidur jangka panjang.^{10,11} Prevalensi gangguan tidur setelah cedera memiliki rentang yang sangat lebar antara 30%-70%, dimana prevalensi pasti belum diketahui oleh karena berbagai alasan, di antaranya karena pasien-pasien pasca TBI memang tidak diinvestigasi mengenai gangguan tidurnya. Penelitian Baumann dkk mendapatkan bahwa 3 dari 4 pasien yang awalnya dirawat dengan TBI akan mengalami gangguan tidur sampai 6 bulan setelah cedera. Pada anak-anak, gangguan tidur sekitar 10%-38% dan paling tinggi pada periode akut.¹ Perempuan dikatakan lebih banyak menderita gangguan tidur pada TBI dan kejadian ini meningkat seiring usia. Gangguan tidur terjadi pada semua derajat dari TBI (baik TBI derajat ringan, sedang, atau berat), dan lebih dari 50% gangguan tidur tersebut sulit disembuhkan.^{10,12}

Mekanisme Gangguan Tidur Bangun pada TBI

Mekanisme terjadinya gangguan tidur bangun pada TBI adalah multifaktorial. Regio di otak, jalur yang dilalui, dan sistem neurotransmiter yang berkaitan dengan pengaturan tidur seperti *Suprachiasmatic Nucleus (SCN)*, hipotalamus, *midbrain*, dan *Ascending Reticular Activating System (ARAS)* sangat rentan pada TBI. Terganggunya sinyal *Hypocretin (Orexin)* secara signifikan dapat menimbulkan kondisi *sleepiness*.⁹ Rendahnya kadar *Hypocretin-1* pada cairan serebrospinal ditemukan pada sebagian besar kasus narkolepsi dengan katapleksi, tetapi tidak ditemukan pada hipersomnia sentral lainnya. Pada sebagian besar cedera otak akut dengan derajat TBI sedang-berat ditemukan kadar *Hypocretin-1* yang rendah sampai sedang, dan akan cenderung menjadi normal dalam 6 bulan setelah cedera sehingga keluhan *sleepiness* membaik.¹ Terganggunya sistem modulasi dari batang otak dan mesensefalon memegang peranan yang penting juga dalam mekanisme gangguan tidur pada TBI. Kerusakan neuron histaminergik tuberomamiliari merupakan faktor yang berperan pada terjadinya gangguan *wakefulness* post TBI. Valko dkk, menyatakan bahwa sejumlah neuron *wake-promoting histaminergic* pada regio ini yang hilang juga mengakibatkan menurunnya *melanin-concentrating hormone* dan *orexin* pada pasien-pasien TBI derajat berat. Hilangnya neuron-neuron histaminergik menyebabkan meningkatnya kebutuhan tidur setelah TBI. Bila TBI mengenai atau mengganggu regio SCN dan *pineal gland*, maka akan timbul gangguan irama sirkadian.⁹ Pada *whiplash injury* dapat terjadi *sleep disordered-breathing disorders*, sehingga sangatlah penting mengetahui mekanisme trauma pada TBI dengan keluhan tidur. Cedera *coup-countrecoup* sering terjadi di basis kranii yang mengakibatkan kerusakan di regio frontal inferior dan temporal anterior termasuk juga *basal forebrain* (area yang terlibat dalam inisiasi tidur), sehingga dapat terjadi insomnia.¹

Jenis Gangguan Tidur Bangun pada TBI

Gangguan tidur pada TBI tergantung dari lokasi dan perluasan cedera, selain faktor-faktor eksternal dan obat-obatan. Berbagai jenis gangguan tidur dapat terjadi pada TBI, diantaranya adalah Insomnia, *Excessive Daytime Sleepiness (EDS)*, *Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS)*, Narkolepsi, *Obstructive*

Sleep Apnea (OSA), Central Sleep Apnea (CSA), Complex Sleep Apnea, Hypersomnia, Circadian Rhythm Sleep Disorders, Parasomnia, juga Sleep Syndrome seperti: *Restless Leg (RLS), Bruxism, Sleep apnea, dan Periodic Limb Movement Disorders (PLMD)*. Masel dkk menyatakan bahwa 46,5% pasien TBI tanpa gangguan tidur sebelumnya, mengalami hipersomnia pasca trauma.^{1,9,10}

Pada *mild TBI (mTBI)* fase akut, keluhan tidur terjadi pada hari-hari pertama dan beberapa minggu pertama. Keluhan tidur akut menunjukkan adanya gejala psikologis dan somatik pada pasien TBI. Pada fase kronis, keluhan tidur subjektif juga dilaporkan berupa insomnia, fragmentasi tidur, dan *early morning awakening*.¹³ Kebutuhan tidur per 24 jam pada TBI fase kronis bertambah secara menetap. *Excessive daytime sleepiness (EDS)* kronis pada TBI lebih tinggi dibandingkan kontrol. Pasien-pasien TBI secara signifikan mengabaikan EDS maupun kebutuhan tidurnya, sehingga *self-assessment* untuk gangguan tidur bangun pada pasien TBI tidak dapat diandalkan.¹⁴

Manajemen Gangguan Tidur Bangun pada TBI

1. Modifikasi lingkungan dan rehabilitasi awal dengan cara:
 - Memakai *ear plugs*
 - Memakai penutup mata
 - Meminimalisir intervensi apapun pada malam hari atau pada saat tidur siang
 - Untuk gangguan irama sirkadian dengan menggunakan *light therapy*
 - *Exposure to natural light* pada pagi hari untuk penderita hipersomnia
2. Insomnia post TBI:
 - Sering refrakter dengan terapi konvensional
 - Insomnia dengan *underlying* ansietas dapat diterapi dengan benzodiazepine
 - Terapi menggunakan Non-benzodiazepine, benzodiazepine *receptor agonist* menunjukkan keberhasilan sedang
 - *Cognitive Behavioral Therapy (CBT)* memberikan perbaikan dalam 3 bulan dan merupakan terapi yang paling efektif. Bila disertai dengan *fatigue management* dapat memperbaiki kualitas tidur malam hari dan menurunkan *fatigue* siang hari.
3. Narkolepsi atau hipersomnia sekunder oleh karena TBI:
 - Terapi dengan stimulan: Modafinil, Methylphenidate, Amphetamines, dengan dosis yang sama untuk narkolepsi idiopatik
 - Hasil terapi Modafinil masih pro kontra, sehingga disarankan untuk menggunakan terapi konservatif dengan mengatur tidur siang dan penggunaan kafein.
4. *Sleep apnea*:
 - CPAP atau BiPAP
 - *Adaptive Servo Ventilation (ASV)* kadang diperlukan untuk CSA atau *Complex Sleep Apnea*
 - *Mandibular Advancement Devices*
 - *Surgical* untuk *airway* bagian proksimal
 - Konservatif: penurunan berat badan dan posisi tidur

5. Parasomnia:

- Pendekatan *behavioral* dan *medication*
- Penting untuk menyingkirkan OSA sebagai penyebab parasomnia
- Pada *Sleep walking* upayakan lingkungan aman
- RBD dengan pemakaian Clonazepam dosis rendah atau Melatonin.^{8,13,14}

Simpulan

- ✓ Sangat penting melakukan skrining dan *assessment* gangguan tidur bangun secara rutin pada pasien-pasien *Traumatic Brain Injury (TBI)* untuk mengidentifikasi risiko buruknya pemulihan pada TBI serta mencegah berkembang menjadi gangguan tidur kronis.
- ✓ Dampak klinis dan medikolegal gangguan tidur bangun pada TBI yakni dapat memicu atau mempengaruhi luaran TBI lainnya, dapat mengganggu kualitas hidup, serta berkaitan dengan "*public safety hazards*"

Daftar Pustaka

1. Viola-Saltzman M, Watson NF. Traumatic Brain Injury and Sleep Disorders. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1299–1312.
2. Theadom A, et al. 2015. Sleep difficulties one year following mild traumatic brain injury in a population-based study. *Sleep Medicine.* 2015;16(8):926–932.
3. Yue JK, et al. Circadian variability of the initial Glasgow Coma Scale score in traumatic brain injury patients. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms.* 2017;2:85–93.
4. World Health Organization (WHO). WHO technical meeting on sleep and health European Centre for Environment and Health. 2004;22–24.
5. Colten HR, Altevogt BM. Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.* Washington DC: National Academies Press (US), 2006.
6. Mathias JL, Alvaro PK. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: A meta-analysis. *Sleep Medicine.* 2012;13(7):898–905.
7. Sabir M, et al. Impact of traumatic brain injury on sleep structure, electrocorticographic activity and transcriptome in mice. *Brain Behavior and Immunity.* 2012;47:118–130.
8. Lucke-wold BP, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2015;55:68–77.
9. Singh K, et al. 2016. Sleep Disorders Associated With Traumatic Brain Injury: A Review. *Pediatric Neurology.* 2016;60:30–36.
10. Greenwald B, Bell K. *Sleep and Traumatic Brain Injury*, 2010.
11. Wiseman-Hakes C, et al. A Profile of Sleep Architecture and Sleep Disorders in Adults with Chronic Traumatic Brain Injury. *Journal of Sleep Disorders & Therapy.* 2015;5(224).
12. Grima N, et al. Sleep Disturbances in Traumatic Brain Injury: A Meta-

- Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(3):419-428.
13. Duclos C, et al. Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathologie Biologie*. 2014;62(5):252–261.
 14. Imbach LL, et al. Sleep–wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *American Academy of Neurology*. 2016;1–6.
 15. Brain T, et al. Management of Sleep Disturbances Following Concussion/Mild Traumatic Brain Injury: Guidance for Primary Care Management in Deployed and Non-Deployed Settings Background Summary DCoE Clinical Recommendation. 2014;1–16.

Abstrak

Post traumatic Seizure (PTS) dan *post traumatic epilepsy* (PTE) merupakan komplikasi dari *traumatic brain injury* (TBI). PTS adalah *seizure*/bangkitan tunggal atau berulang yang terjadi kurang dari satu minggu setelah trauma kepala dan diprovokasi oleh lesi di otak karena trauma kepala.

PTE adalah satu atau lebih *seizure* /bangkitan tanpa provokasi yang terjadi lebih dari satu minggu setelah trauma kepala. Insiden PTE berkisar antara 2-16%.

Faktor risiko PTS berupa perdarahan intraserebral akut, perdarahan subdural akut, usia muda, cedera kepala berat, penggunaan alkohol kronis. Faktor risiko PTE adalah PTS, perdarahan intraserebral akut, perdarahan subdural akut, kontusio serebri, cedera kepala berat, usia lebih dari 65 saat terjadinya trauma. Patogenesis PTS merupakan manifestasi langsung kerusakan otak karena trauma kepala meliputi mekanisme stres oksidatif dan eksitotoksik, hipereksitabilitas neuronal.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, riwayat dan perjalanan penyakit, pemeriksaan penunjang CT *Scan*/MRI kepala, dan EEG. Pemeriksaan EEG diperlukan untuk menegakkan diagnosis adanya bangkitan dan derajat keparahan trauma kepala, serta kedalaman penurunan kesadaran, dan menentukan prognosis (*survival* dan *outcome*) cedera kepala.

Keywords: *traumatic brain injury, post traumatic epilepsy, post traumatic seizure*

I. Pendahuluan

Traumatic brain injury (TBI) atau cedera otak karena trauma kepala bisa mengenai semua umur, latar belakang, dan bermacam status kesehatan. Di Amerika Serikat, TBI mengenai 1,7 juta orang pertahun dan menyebabkan sepertiga dari kematian karena kecelakaan. Menurut WHO, sampai tahun 2020, TBI merupakan penyebab ketiga kematian karena kecelakaan. Menurut WHO, sampai tahun 2020, TBI merupakan penyebab ketiga kematian dan kecacatan sepanjang usia. Dengan perbaikan manajemen TBI dalam 30 tahun, kematian karena TBI menurun dari 50% menjadi kurang dari 25%.^{1,2}

Meningkatnya penderita TBI yang berhasil diselamatkan, akan berakibat angka kecacatan pada penderita tersebut relatif meningkat. Kecacatan akan menurunkan kualitas hidup dan juga merupakan beban bagi keluarga, masyarakat, dan negara.

Disabilitas atau kecacatan yang terjadi setelah TBI sedang sampai berat meliputi banyak bentuk seperti gangguan mental, kelemahan ekstremitas atas

bawah, gangguan berbahasa, dan epilepsi. Epilepsi yang terjadi setelah TBI merupakan komplikasi jangka panjang dan bisa timbul bertahun-tahun setelah trauma kepala primer. Epilepsi yang terjadi setelah TBI disebut PTE. PTE terjadi pada 1-5% penderita penderita TBI.

II. Definisi dan Klasifikasi

Post-traumatic seizure (PTS) dan *post-traumatic epilepsy* (PTE) merupakan komplikasi dari *traumatic brain injury* (TBI).

Epileptic seizure/bangkitan adalah manifestasi klinis dari lepas muatan yang berlebihan dan abnormal dari sebagian neuron otak. Manifestasi klinis meliputi fenomena abnormal dan sejenak, bisa berupa perubahan kesadaran, motorik, sensorik, otonom, maupun psikis yang dirasakan penderita maupun seorang pengamat. *Post traumatic seizure* (PTS) merupakan episode bangkitan tunggal atau berulang yang terjadi setelah TBI. PTS adalah bangkitan yang terjadi setelah TBI dan disebabkan oleh TBI itu sendiri.³ PTS diklasifikasikan menjadi: a) *Immediate* (dalam 24 jam setelah cedera), b) *Early* (<1 minggu setelah cedera), c) *Late* (>1 minggu setelah cedera).⁴ *Immediate seizure* dan *early seizure* merupakan bangkitan yang diprovokasi oleh TBI itu sendiri dan tidak termasuk ke dalam epilepsi karena tidak didasari mekanisme patogenik yang secara kronis membuat jaringan otak membentuk manifestasi bangkitan epilepsi. PTE ditandai dengan adanya *late seizure* dan tidak diprovokasi oleh TBI.⁵

Post traumatic epilepsy (PTE) adalah komplikasi sepanjang hidup dari TBI. PTE didefinisikan sebagai satu atau lebih bangkitan yang terjadi tanpa provokasi yang terjadi paling sedikit 1 minggu setelah TBI.⁴

Traumaic Brain Injury (TBI) diklasifikasikan berdasarkan beratnya seperti pada tabel berikut:

Table 1. Classification of severity of traumatic brain injury.

Severity	Description
Mild TBI	No skull fracture found, and ≤30 min post-traumatic amnesia or LOC
Moderate TBI	Skull fracture or other injuries, post-traumatic amnesia or LOC lasting between 30 min and 24 h, and not meeting criteria for severe TBI
Severe TBI	Documented brain contusion, intracerebral hematoma, or >24 h post-traumatic amnesia or LOC

LOC: Loss of consciousness; TBI: Traumatic brain injury.

III. Epidemiologi

Traumatic brain injury (TBI) merupakan satu dari faktor risiko epilepsi yang meningkatkan risiko epilepsi sampai 7,02 kali. Di Negara Eropa, insiden epilepsi yang berkaitan dengan TBI berkisar antara 2-16%. Pada dewasa muda dimana kasus TBI meningkat, PTE merupakan penyebab epilepsi yang paling sering.⁴

Post traumatic epilepsy (PTE) paling sering terjadi dalam 2 tahun setelah trauma (90%), dimana kejadian tertinggi dijumpai pada 18 bulan pertama setelah cedera. Setelah PTE ditegakkan angka remisi bervariasi antara 25-40%.⁵

Status epileptikus saat onset tidak jarang ditemukan. Frekuensi status epileptikus 10% pada PTS dimana pada populasi bayi kemungkinan mengalami status epileptikus lebih besar.⁵

Kejadian PTS dan PTE mempunyai faktor risiko tertentu. Dikatakan semakin berat TBI, risiko terjadinya PTE semakin besar. Risiko terjadinya PTS yang paling konsisten adalah adanya perdarahan intraserebral dimana meningkatkan risiko >30%. Faktor risiko yang signifikan untuk PTE adalah terdapatnya PTS.⁴ Di samping itu adanya subdural hematoma, kontusio serebri merupakan faktor risiko *multiple* untuk TBI berat meningkatkan kejadian PTE. Beratnya PTE juga berhubungan dengan frekuensi bangkitan yang lebih tinggi. Di samping itu faktor prediktor kejadian PTE lainnya adalah luka tembus kepala, lokasi lesi, ukuran lesi dan tipe lesi.⁴

Table 2. Independent risk factors for post-traumatic seizures and post-traumatic epilepsy.

Risk factors for PTS	Risk factors for PTE
Acute intracerebral hematoma	PTS
Acute subdural hematoma	Acute intracerebral hematoma
Younger age	Acute subdural hematoma
Increased injury severity	Brain contusion
Chronic alcoholism	Increased injury severity
	Age older than 65 years at time of injury

PTE: Post-traumatic epilepsy; PTS: Post-traumatic seizures.

IV. Patogenesis

Terdapat beberapa perubahan struktural, fisiologis, dan biokimia terjadi pada otak setelah mengalami trauma kepala. Trauma kepala membentuk kerusakan otak yang berpotensi epileptogenik melalui sejumlah mekanisme yang berbeda dimana belum semua dapat dijelaskan.

Patogenesis dibedakan menjadi *early seizure* dan *late seizure*. Mekanisme yang dapat memprovokasi PTS masih tidak dimengerti dengan baik. *Immediate seizure* bisa mengikuti terjadinya disrupsi dari hubungan inhibisi kortikal dan subkortikal karena efek cedera.

Immediate dan *early seizure* merupakan manifestasi langsung dari kerusakan otak dan berhubungan dengan perubahan regulasi pembuluh darah dari aliran darah lokal. Pada perubahan dari *hematic encefalic barrier* dan peningkatan dari tekanan intrakranial dengan adanya kerusakan iskemik, hemoragik inflamasi atau nekrotik fokal atau difus.⁵

Late seizure disebabkan oleh dua patogenesis utama, yaitu mekanisme stress oksidatif dan mekanisme eksitotoksik-hipereksitabilitas neuronal. Mekanisme stres oksidatif menunjukkan suatu trauma bersama kebocoran sel darah merah dengan akibat pembentukan radikal bebas yang dimediasi oleh besi di dalam hemoglobin. Radikal bebas ini bereaksi dengan grup *methylene* pada lapisan lemak ganda dari membran neuron akibat peroksidase dari membran

neuronal dan mitokondria serta terjadi perubahan fungsi dari aktivitas pompa natrium-ATPase. Keadaan ini menimbulkan penurunan ambang kejang kronis dari sekelompok sel neuron.⁵

Mekanisme eksitotoksik dijelaskan dengan peningkatan asam amino eksitatorik ekstraselular segera setelah cedera dengan peningkatan kadar glutamat dan asam aspartat. Sel yang mengalami trauma ini cenderung menerima asam amino eksitatori daripada kontrol dan menunjukkan peningkatan ekspresi dari *sodium copied neutral amino acid transporters* sub tipe 1 (SNAT1) dan sub tipe 2 (SNAT2). Sel yang mengalami trauma pada percobaan in vitro cenderung membentuk *sprouting* axonal dengan immunoreaktif yang lebih tinggi pada GAP 43 (*Grown Associated Protein*) dimana sel ini menunjukkan peningkatan eksitabilitas, dibuktikan dengan adanya potensial sinaptik dengan memperpanjang komponen post sinaptik. Menurut beberapa penguji, lemahnya plastisitas neuron pada daerah otak yang mengalami cedera dapat mencetuskan displasia fokal jika TBI terjadi segera setelah lahir jika proses migrasi neuronal belum seluruhnya lengkap.⁵

Kaskade cedera neuronal sekunder setelah TBI memegang peranan dalam terjadinya *late seizure*. *Stretch injury* merupakan mekanisme tersering pada TBI yang menimbulkan pergeseran membran *lipid bilayer* terhadap reseptor protein dan kanal. Terjadi pelepasan asam amino eksitotoksik, gangguan pompa ion lebih jauh, sehingga kalium tetap pada ruang ekstraselular dan kalsium dalam sel. Kalsium intraselular mengaktifkan kaspase, sehingga terjadi pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas merusak sawar darah otak, radikal oksigen reaktif menginduksi kerusakan nukleus (DNA). Peningkatan kalsium intraselular meracuni mitokondria menyebabkan kegagalan metabolisme neuron.⁶

V. Diagnosis

- a. Diagnosis PTS dan PTE ditegakkan berdasarkan riwayat dan perjalanan penyakit.

Diagnosis PTS berdasarkan definisi adalah penderita dengan kejang pada jarak yang pendek dari trauma kranial (kurang dari satu minggu), dimana kejang terjadi karena provokasi kerusakan otak langsung akibat trauma. Di samping itu, bisa karena pasien trauma sering menunjukkan ketidakstabilan kondisi metabolik dan sirkulasi, dengan kemungkinan tinggi perubahan parameter biokimia, seperti hiponatremia bisa menurunkan ambang epileptogenik dan memprovokasi bangkitan.⁵

Sedangkan PTE adalah suatu bangkitan berulang yang tidak diprovokasi oleh hal tersebut di atas, dan terjadi lebih dari satu minggu setelah trauma. PTE terjadi karena mekanisme patologi kronis pada jaringan otak setelah trauma. Patologi pada jaringan otak tersebut merupakan predisposisi terjadinya bangkitan berulang.⁵

- b. Adanya kerusakan otak yang memprovokasi terjadinya bangkitan dapat dievaluasi dengan CT *Scan* kepala/MRI kepala
- c. Adanya kondisi metabolik yang bisa mencetuskan bangkitan, dievaluasi dengan pemeriksaan laboratorium

- d. Untuk mengevaluasi terjadinya PTE, perhatian ditujukan pada CT *Scan* kepala, EEG dan MRI. Dalam beberapa penelitian kejadian PTE dihubungkan dengan *early seizure*, lesi frontal dan temporal pada CT akut, EEG 1 bulan setelah TBI dan lesi hiperintens pada MRI kortikal. EEG dianjurkan setelah PTS.⁴

Peranan Pemeriksaan EEG pada TBI

EEG pada penderita TBI berguna untuk lokalisasi fokus lesi dan mengukur perluasan kerusakan, tetapi tidak bisa menggambarkan kemungkinan terbentuknya epilepsi. Lebih dari 20% penderita dengan PTE mempunyai EEG normal selama 3 bulan pertama setelah cedera. Kelainan bervariasi mulai dari perlambatan ataupun *spike wave* pada lokasi lesi.⁵

Peranan EEG pada cedera otak traumatik:

1. Diagnostik

Peranan EEG dalam diagnostic ditujukan untuk mendeteksi adanya aktivitas kejang. EEG terutama berperan dalam diagnostic epilepsi non-konvulsif, dimana secara klinis bangkitan terjadi tidak spesifik seperti anoreksia, afasia, mutism, amnesia, agresi, bingung, *twitching* pada wajah, berkedip, gemetar, dan nistagmus. Bila penderita dalam keadaan penurunan kesadaran saat TBI, bangkitan tersebut sulit untuk dikenali dan memerlukan EEG monitoring untuk penegakan diagnosis. Di samping itu, EEG juga berguna untuk mengetahui tingkat keparahan trauma dan kedalaman penurunan kesadaran.⁶

2. Prognosis

Monitoring EEG juga diperlukan untuk melihat prognosis luaran pada penderita TBI. Perubahan pola gelombang (*alpha*, *theta*, dan *spindle coma*) dan tidak adanya reaktivitas terhadap stimuli nyeri dan suara menunjukkan prognosis buruk dari trauma kepala berat.

Gambaran EEG pada cedera otak traumatik tergantung pada derajat keparahan cedera kepala yang terjadi waktu perekaman dan lokasi terjadinya trauma. Adapun gambaran EEG yang bisa dijumpai berupa:⁸

1. Aktivitas epileptiform

2. Perlambatan secara difus

3. Pola yang lebih berat seperti pola periodik, supresi latar belakang, dan inaktivitas elektroserebral

4. Pola yang lebih jarang seperti *alpha coma*, *theta coma*, dan *spindle coma*

Tabel 3,4, dan 5 merupakan klasifikasi perubahan gambaran EEG yang dapat dipertimbangkan dalam menentukan prognosis penderita TBI. Klasifikasi ini merupakan modifikasi yang mengalami perkembangan sesuai pengalaman klinis.⁹

Tabel 3. Klasifikasi prognostik Hockaday pada perubahan EEG pasien post-anoksik

Comment	Grade	Appearance
Normal	I	Predominant α with rare δ
Mildly abnormal	II	Predominant δ with rare α
Moderately abnormal	III	Predominant δ
Severely abnormal	IV	Predominant δ with brief isoelectric intervals
Extremely abnormal	V	Nearly flat or flat record

Tabel 4. Klasifikasi Synek mengenai perubahan EEG pada pasien dengan post-anoksik dan trauma kepala

Comment	Grade	Appearance
Optimal	I	Predominant α with rare δ
Benign	II	Predominant δ , reactive
	III	Spindle pattern
	III	Frontal rhythm: δ
Uncertain	IV	Predominant δ , not reactive
	III	Diffuse δ (regardless of reactivity)
	III	Diffuse δ with epileptiform discharges
	IV	α pattern coma, reactive
Malignant	III	Low amplitude δ
	IV	Burst suppression
	IV	Burst suppression with epileptiform discharges
	IV	α pattern coma, not reactive
Fatal	IV	θ pattern coma
	IV	Low output EEG ($<20 \mu\text{V}$ θ activity)
	V	Isoelectric EEG

Tabel 5. Klasifikasi prognostik Young mengenai perubahan EEG pada pasien dengan post-anoksik dan trauma kepala

Category	Subcategory
I : $\theta/\delta >50\%$ of the record	Reactive
	Not reactive
II : triphasic waves	
III : burst-suppression	With epileptiform activity
	Without epileptiform activity
IV : α/θ /spindle coma (unreactive)	
V : Epileptiform activity (not in burst-suppression)	Generalized
	Focal
VI : Suppression	Between 10-20 μV
	$\leq 10 \mu\text{V}$

VI. Ringkasan

- *Post traumatic Seizure* (PTS) dan *post traumatic epilepsy* (PTE) merupakan komplikasi dari TBI.

- PTS adalah *seizure*/bangkitan tunggal atau berulang yang terjadi kurang dari satu minggu setelah trauma kepala dan diprovokasi oleh lesi di otak karena trauma kepala.
- PTE adalah satu atau lebih bangkitan yang terjadi tanpa provokasi yang terjadi lebih dari satu minggu setelah trauma kepala.
- Insiden PTE berkisar antara 2-16%.
- Faktor risiko PTS adalah perdarahan intraserebral akut, subdural hematoma akut, usia muda, cedera kepala berat, riwayat penggunaan alkohol kronis.
- Faktor risiko PTE adalah PTS, perdarahan intraserebral akut, subdural hematoma akut, kontusio serebri, cedera berat, usia lebih dari 65 saat cedera.
- Patogenesis PTS merupakan manifestasi langsung kerusakan otak karena trauma kepala.
- Patogenesis PTE meliputi mekanisme stres oksidatif dan eksitotoksik hipereksitabilitas neuronal.
- Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, riwayat dan perjalanan penyakit, pemeriksaan penunjang CT *Scan*/MRI kepala dan EEG.
- Pemeriksaan EEG diperlukan pada penegakkan diagnosis epilepsi, terutama epilepsi non-konvulsif dan status epileptikus non-konvulsif, keparahan cedera kepala, dan prognosis (*survival* dan *outcome*) penderita cedera kepala.

Daftar Pustaka

3. Allgattas H, et al. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate and late phases post-injury. *Int J Mol Sci.* 2014;15:309-341
4. Tuck D. Traumatic brain injury and cognitive impairment. Royal Hobart Hospital. 2014.
5. Iffland PH, Grant GA, Janigro D. Mechanisms of Cerebral Edema Leading to Early Seizures After Traumatic Brain Injury. In: Lo EH, et al (eds). *Vascular Mechanism in CNS Trauma.* New Yprk: Springer Series in Translational Stroke Research, 2014.
6. Verellen MR, Cavazos JE. 2010. Post Traumatic Epilepsy: An overview. *Therapy.* 2010;7(5):527-531.
7. Cesnik E, Casetta H, Granieri E. Post Traumatic Epilepsy: Review. *J Neurol Neurophysiol.* 2013;S2:009.
8. Sahoo PK, Mathai KI, Ramdas GV, Swamy MN. 2007. The Pathophysiology of post traumatic epilepsy. *Indian Journal of Neurotrauma* 2007;4(1):11-14.
9. Lee JH, Hur JS, Moon HJ. 2013. Non convulsive seizure of Traumatic Brain Injury patients. *Korean J Neurotraumatology.* 2013;9:64-68.
10. Procaccio, Francesco, Alberto P. Current opinion in critical care. *PubMed Jour.* 2001;7(2):74-80.

*DETECTION AND MANAGEMENT OF POST TRAUMATIC COGNITIVE AND
NEUROBEHAVIOR DISORDERS*

Dr. dr. A.A.A. Putri Laksmidewi, Sp.S(K)*

Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

*Pokdi Neurobehavior PERDOSSI Cabang Denpasar

Abstrak

Gangguan fungsi kognitif yang terjadi pasca cedera otak traumatik merupakan kejadian yang cukup sering ditemukan. Cedera otak traumatik (COT) merupakan kerusakan otak akibat adanya cedera pada otak dan bukan akibat proses degeneratif ataupun kongenital. COT merupakan penyebab kematian atau kecacatan utama pada usia produktif, kerusakan yang terjadi berakibat pada terganggunya derajat kesadaran, gangguan fisik dan juga dapat terjadi gangguan kognitif.

Gangguan kognitif ini seringkali tidak terdeteksi sejak awal. Gangguan kognitif yang ditemukan pasca COT dapat ditemukan pada cedera otak ringan akut maupun kronis. Gejala yang ditemukan berbeda-beda, dapat berupa gangguan atensi/ konsentrasi, memori dan fungsi eksekutif terutama dalam menyelesaikan masalah, gangguan pada inisiatif dan juga permasalahan mental. Gangguan fungsi kognitif/ neurobehavior terjadi pada kisaran 40-60%, terjadi 1-3 bulan pasca cedera otak ringan, dilaporkan bahwa COT menyebabkan morbiditas jangka panjang yang signifikan.

Perkembangan strategis dalam penanganan COT yang efektif sejak awal perlu dilakukan untuk mengurangi sisa kecacatan pada gangguan kognitif dan neurobehavior. Pengelolaan gangguan kognitif pada COT meliputi terapi non farmakologis dan farmakologis.

Latar belakang

Angka kejadian gangguan fungsi kognitif pasca COT tergolong cukup tinggi. Cedera Otak Traumatik (COT) merupakan suatu kerusakan pada otak akibat adanya cedera pada otak dan bukan akibat proses degeneratif atau kongenital, kerusakan yang terjadi berakibat pada terganggunya derajat kesadaran bahkan juga terjadi gangguan kognitif/ neurobehavior dan gangguan fisik, gangguan-gangguan fungsi kognitif dan neurobehavior yang terjadi ini seringkali tidak terdeteksi sejak awal.

Cedera Otak Traumatik (COT) merupakan penyebab kematian dan kecacatan utama pada usia produktif. Kejadian COT berdasarkan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* adalah sebanyak 1,7 juta orang setiap tahun. Di Amerika Serikat, COT merupakan penyebab ketiga kematian yang terkait cedera yaitu 30,5%.¹ Penyebab utama COT adalah kecelakaan kendaraan bermotor sekitar 74% kasus.² Di Indonesia, prevalensi cedera secara nasional pada tahun 2013 adalah 8,2%, dimana angka ini menunjukkan kecenderungan peningkatan dari prevalensi sebelumnya 7,5% pada tahun 2007.³ Selain mortalitas yang tinggi, morbiditas akibat COT juga sangat tinggi, COT berpengaruh terhadap

kualitas hidup secara langsung maupun tidak langsung, hampir 50% pasien COT mengalami *sequelae* neurologi jangka panjang.² Gangguan kognitif atau neurobehavior merupakan kejadian yang sering dijumpai pasca COT berupa terjadinya disabilitas yang menjadi sumber penderitaan bagi pasien dan keluarga.

Masalah neurobehavior sering terjadi pasca COT, dapat berupa permasalahan kognitif dan bahkan sampai gangguan perilaku yang agresif. Masalah neurobehavioral merupakan gejala sisa yang dapat mempengaruhi hubungan penderita dengan keluarga dan pekerjaannya. Gejala sisa ini dapat menghambat proses rehabilitasi kognitif dan mempengaruhi luaran yang buruk, dapat mengganggu kualitas hidup penderita juga kemampuan produktivitas dalam bekerja. Deteksi dini dan penanganan kejadian COT yang tepat, cepat, dan sesuai proses yang terjadi pada sel sel otak akan sangat mengurangi angka gangguan fungsi kognitif dan neurobehaviour yang terjadi pasca COT.

Definisi

Cedera Otak Traumatik (COT) merupakan suatu kerusakan pada otak akibat adanya cedera pada otak, bukan diakibatkan oleh proses degeneratif atau kongenital. Kerusakan yang terjadi akibat adanya daya fisik eksternal sehingga berakibat pada hilangnya atau terganggunya derajat kesadaran sehingga terjadi gangguan kognitif dan fungsi fisik.

Etiologi

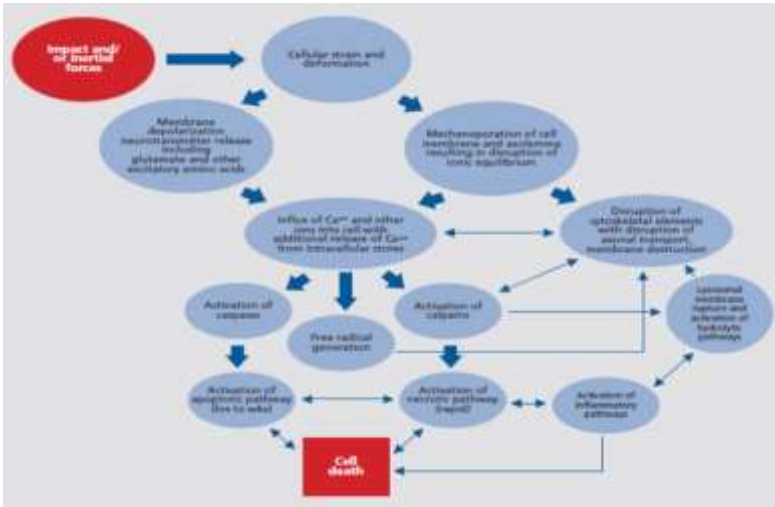
Penyebab terjadinya COT yang paling banyak adalah kecelakaan lalu lintas (60%), jatuh (20%-25%) dan kekerasan (10%). Dimana kecelakaan banyak terjadi pada usia 15-40 tahun. Dengan rasio laki-laki dan perempuan adalah 2:1.⁴

Patofisiologi

Berdasarkan mekanisme COT diklasifikasikan menjadi kerusakan otak fokal yang dikaitkan dengan cedera langsung, kerusakan otak difus yang disertai edema otak. Pada COT terjadi dua tahap yaitu cedera primer dan cedera sekunder.

Pada COT, otak mengalami gaya akselerasi-deselerasi cepat yang melibatkan benturan kepala dengan benda tumpul. Resultan gaya biomekanik (gaya inersia) mencakup akselerasi translasional (kepala bergerak pada garis lurus dengan pusat gravitasi otak) dan rotasional (otak berotasi pada pusat gravitasinya). Terdapat bermacam macam gaya biomekanik pada COT, lokasi paling rentan pada trauma adalah pada substansia grisea dan substansia alba daerah tertentu. Cedera ini dapat berakibat gangguan fisiologis, metabolik, robekan akson, iskemia, edema otak dan gangguan elektrolit. Pada cedera otak langsung disebutkan ada objek, juga lapisan meningen yang rusak atau os kranii yang mengenai jaringan otak. Efek yang ditimbulkan oleh proses ini adalah kontusio atau laserasi jaringan otak. Cedera kepala dengan kecepatan yang tinggi dapat menyebabkan robekan pada substansia alba, sehingga menyebabkan *diffuse axonal injury* (DAI). Diketahui bahwa lobus frontal dan temporal menempel sangat kuat pada fossa anterior os kranii, kedua lobus ini paling sering mengalami COT, daerah ini merupakan predileksi lesi *countercoup*.^{4,5} *Diffuse axonal injury*

(DAI) merupakan kelainan pada substansia alba, keadaan ini merupakan kondisi yang banyak berhubungan dengan defisit memori jangka panjang pada COT.⁵



Gambar 1. Kaskade cedera sel pada COT⁶

Pada saat terjadi cedera, serangkaian kejadian pada tingkat sel dan subselular mulai terjadi (Gambar 1).

Aspek molekuler cedera otak, dalam kondisi fisiologis normal dan setelah kejadian cedera kecelakaan atau operasi, semua sel tubuh berkomunikasi satu sama lain. Susunan protein regulator diproduksi dan disekresi oleh limfosit dan sel lainnya yang memiliki peranan dalam kaskade respon imun terhadap trauma. Setelah cedera, pasien mengalami perubahan dinamika dalam hemodinamik, metabolik dan respon imun yang diatur oleh mediator endogen (sitokin). Perkembangan respon inflamasi mungkin memiliki konsekuensi fatal yang merupakan respon normal terhadap cedera. Menyebabkan SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) yang diikuti periode yang dimediasi oleh CARS (*Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome*). Pada proses inflamasi tersebut terdapat keseimbangan antara efek menguntungkan inflamasi dan potensial proses tersebut untuk menyebabkan cedera jaringan lebih lanjut dan menyebabkan kegagalan organ multipel.

Cedera sekunder merupakan kerusakan sel dengan komplikasi sistemik sebagai akibat dari cedera primer.⁷ Pada cedera otak sekunder, tahapan pertama kerusakan otak setelah COT adalah terjadi kerusakan jaringan langsung dan terganggunya regulasi *Cerebral Blood Flow* (CBF) terjadi iskemik dan gangguan metabolisme. Mekanisme tersebut menyebabkan akumulasi laktat karena terjadi glikolisis anaerob, sehingga meningkatkan permeabilitas membran dan terjadi edema. Metabolisme anaerob yang terjadi tidak mampu mempertahankan keadaan energi di dalam sel dan berakibat berkurangnya simpanan ATP (*Adenosine Triphosphate*) dalam sel dan diikuti dengan gagalnya pompa kanal

akan mengembalikan ion membran akibat kurangnya pasokan ATP dan kerusakan regulasi membran sel yang terjadi akan semakin berat. Gangguan regulasi membran yang terjadi berujung pada masuknya natrium dan kalsium ke dalam sel dan selanjutnya menginduksi pelepasan glutamat. Glutamat dan kalsium intrasel akan menginduksi enzim yang mendegradasi struktur membran.

Berbagai kejadian intraseluler berhubungan dengan perubahan homeostasis Ca^{2+} . Pertama, saat terjadi cedera mekanik, gangguan neuron berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter yang signifikan. Bagian terpentingnya adalah pelepasan glutamat dan asam amino eksitatori lain dengan resultan influx dari Ca^{2+} ekstraseluler ke dalam sel. Ditambah dengan pelepasan Ca^{2+} tambahan dari penyimpanan intrasel untuk menginisiasi reaksi intrasel yang menyebabkan cedera sitotoksik dan kematian sel. Kedua, gangguan mekanik neuron dan aksonnya dapat menyebabkan bolongnya membran sel dan aksolema yang diikuti masuknya Ca^{2+} ekstrasel dan ion lain ke dalam sel dan akson yang dapat menyebabkan gangguan dan kematian sel.⁶

Kejadian yang paling menonjol adalah aktivasi 2 kelompok protease sistein, kaspase dan kalpain, dan peran mereka dalam menginisiasi nekrosis dan apoptosis. Kedua jalur tersebut dalam menyebabkan kematian sel dan terdapat hubungan penting di antara kedua mekanisme tersebut. Jalur nekrosis terjadi secara cepat akibat ketidakmampuan mempertahankan homeostasis sel, jalur ini lebih terkait dengan protease kalpain dan mencetuskan respon inflamasi. Sedangkan jalur apoptosis berlangsung lebih lama, yaitu berjam-jam hingga berminggu-minggu pasca cedera, jalur ini lebih terkait dengan protease kaspase dan lebih sedikit berhubungan dengan respon inflamasi.⁶ Sebagai tambahan proses-proses tersebut, ada juga peranan dari faktor lain pada kaskade sitotoksik seperti produksi radikal bebas dan gangguan membran lisosomal yang diikuti pelepasan enzim hidrolitik dalam sel. Pelepasan neurotransmitter selain glutamat yang berlebihan mungkin juga berperan dalam terjadinya neurotrauma.⁶

Tahap kedua dari kaskade patofisiologi adalah depolarisasi membran terminal dengan pelepasan neurotransmitter eksitatorik (glutamat, aspartat) yang berlebihan, mengaktivasi reseptor reseptor seperti N-methyl-D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionate dan *voltage-dependent* Ca^{2+} dan kanal natrium. Influx Ca^{2+} dan Na^+ yang berkelanjutan menyebabkan proses katabolik intraseluler. Ca^{2+} mengaktifkan peroksidase lipid, protease dan fosfolipase yang selanjutnya meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dan radikal bebas intraseluler. Aktivasi kaspase (*ICE-like proteins*), translokasi dan endonuklease menginisiasi perubahan struktural progresif dari membran biologis dan nukleosom DNA (terjadi fragmentasi DNA dan inhibisi perbaikan DNA). Kejadian-kejadian ini menyebabkan terjadi degradasi membran pada struktur vaskular dan selular yang menyebabkan nekrosis atau apoptosis.⁸ Terdapat penanda serum untuk COT seperti *creatine kinase isoenzyme* BB (CK - BB), *neuron specific enolase* (NSE), prostaglandin, *myelin basic* protein dan protein S-100 β .⁹ Cedera inisial masif yang menimbulkan syok menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik yang parah sehingga menyebabkan aktivasi sistem imun *innate*, termasuk makrofag, leukosit, *natural killer cells* dan migrasi sel inflamasi yang

diperkuat dengan produksi interleukin-8 (IL-8) dan komponen komplemen (C5a dan C3a) pada cedera dengan stimulus yang tidak begitu intens, maka pada pasien yang rentan terhadap inflamasi sekunder, dapat terjadi reaktivasi SIRS dan presipitasi kegagalan organ multipel. Pada level molekuler, variasi mediator inflamasi telah berimplikasi pada patogenesis disfungsi organ.

Patologi

Permasalahan neuropatologi yang terlibat dalam TBI adalah kerusakan sel otak dan vaskularisasi, dengan berbagai jenis kerusakan, peregangan, kompresi, dan perputaran. Kerusakan struktural berkorelasi dengan kuatnya ruda paksa yang terjadi. Berdasarkan suatu penelitian pada tikus yang dilakukan ruda paksa pada kepalanya, didapatkan bahwa pergerakan kepala berputar berperan pada tingkat keparahan aksonal. Dilaporkan pada penelitian tersebut bahwa pergerakan sepanjang potongan sagital berkontribusi menyebabkan cedera yang lebih parah.⁷

Gangguan Kognitif Pasca Cedera Otak Traumatik

Gangguan kognitif yang ditemukan berbeda-beda tergantung pada beratnya cedera, gangguan neurobehavior yang terjadi berupa gangguan atensi/konsentrasi, memori dan fungsi eksekutif terutama dalam menyelesaikan masalah, gangguan pada inisiatif dan juga mental. Gangguan kognitif yang persisten merupakan keluhan paling umum terjadi pasca COT dan merupakan tantangan terhadap keinginan untuk hidup mandiri, readaptasi sosial, kehidupan keluarga dan kembali bekerja. Fungsi eksekutif frontal (penyelesaian masalah, pengendalian impuls, dan pengendalian diri), perhatian, memori jangka pendek, kecepatan memproses informasi, dan fungsi berbahasa adalah domain kognitif yang sering terganggu. Gangguan ini disebabkan oleh cedera pada regio temporal medial, korteks prefrontal dorsolateral, substansia alba subkortikal yang menghubungkan regio-regio tersebut.⁶

Prevalensi gangguan konsentrasi dan atensi setelah COT ringan berbeda-beda, tapi telah dilaporkan bahwa gangguan neurobehavior terjadi pada kisaran 40-60% yang terjadi dalam 1-3 bulan pasca cedera otak ringan. Gangguan neurobehavior ini dapat menyebabkan morbiditas jangka panjang yang signifikan bahkan pada cedera otak ringan sekalipun. Gangguan kognitif yang banyak ditemukan pada COT ringan dan sedang adalah gangguan memori, atensi, *processing speed*, dan fungsi eksekutif yang sebagian membaik dalam 3-6 bulan setelah cedera. Pada COT sedang dan berat sering disertai gangguan memori, atensi, *processing speed*, dan fungsi eksekutif disertai fungsi komunikasi, *visuospatial processing*, kemampuan intelektual, *awareness deficit*.

Berdasarkan prevalensi gangguan eksekutif yang tinggi pada pasien TBI, lobus frontal beserta sirkuit yang terkait dengannya (substansia alba subkorteks, basal ganglia, dan talamus) sangat rentan terhadap TBI. Gangguan pada ingatan dan perencanaan mungkin berhubungan dengan cedera fokal pada korteks prefrontal dorsolateral (DLPFC) atau DAI yang mempengaruhi proyeksi antara lateral frontal dan regio posterior. Apati telah dihubungkan dengan lesi subkorteks dan disfungsi hemisfer kanan. Gangguan kewaspadaan adalah ciri khas pasien dengan cedera frontal fokal.⁵

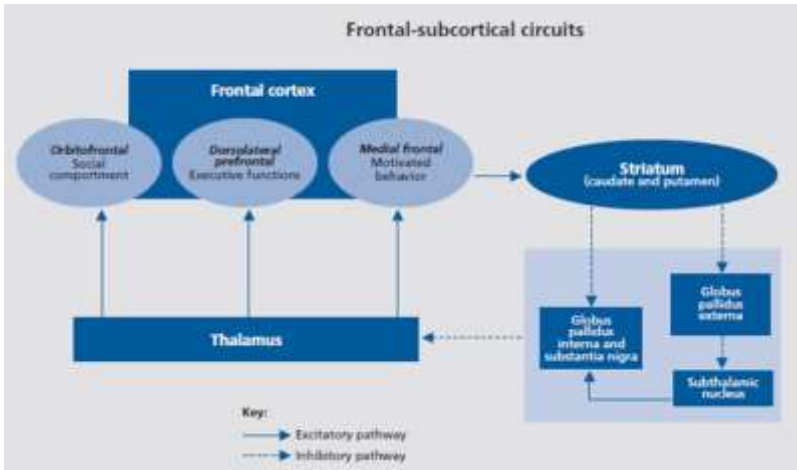
Pembuatan keputusan adalah fungsi kognitif yang kompleks. Newcombe dkk, memeriksa pasien TBI sedang-berat terkait kemampuan membuat keputusan menggunakan *diffusion tensor imaging* (DTI). Gangguan pada penyesuaian risiko berhubungan dengan abnormalitas pada struktur subkortikal seperti talamus, striatum dorsal, dan kaudatus. Impulsivitas berhubungan dengan temuan abnormal DTI pada girus frontal orbital bilateral, insula, dan kaudatus. Sedangkan gangguan pemilihan rasional berhubungan dengan perubahan DLPFC bilateral, girus frontal superior, dan korteks prefrontal kanan dan ventromedial, striatum ventral, dan hipokampus. Pola ini menunjukkan bahwa komponen emosional dari pembuatan keputusan seperti penyesuaian risiko dan pengendalian impuls lebih melibatkan struktur subkortikal dan hubungan antara sistem frontal dan subkortikal, sedangkan komponen kognitif dari pembuatan keputusan, seperti pemilihan rasional sangat bergantung pada korteks prefrontal.⁵

Dapat ditemukan suatu perubahan kepribadian. Istilah perubahan kepribadian sering digunakan untuk mendeskripsikan perubahan regulasi emosional dan perilaku setelah terjadi cedera otak. Penting untuk menanyakan perubahan frekuensi dan/ atau intensitas dari perilaku yang memang sudah ada sebelum terjadinya cedera. Beberapa kelompok gejala yang sering dikenali sebagai perubahan perilaku adalah impulsivitas, iritabilitas (mudah marah), instabilitas afek, dan apati. Impulsivitas dapat bermanifestasi sebagai ucapan verbal, aksi fisik, keputusan yang tiba-tiba, dan keputusan buruk yang berasal dari kegagalan dalam mempertimbangkan akibat dari tindakan yang dilakukan. Hal ini berhubungan dengan konsep keterbatasan stimulus, dimana individu akan merespon pada sinyal yang paling menonjol dalam lingkungan tanpa mempertimbangkan prioritas. Sindrom seperti ini biasanya terlihat pada pasien dengan kerusakan korteks frontal atau degenerasi dari berbagai kelainan. Pasca COT, pasien biasanya dideskripsikan sebagai individu yang lebih mudah marah daripada sebelumnya. Respon bisa beragam mulai dari kemarahan secara verbal hingga perilaku yang agresif dan merusak. Respon yang ditimbulkan biasanya tidak sesuai dengan stimulus yang diterima. Gangguan ini berbeda secara intensitas, onset, dan durasi dari berbagai pola sebelum cedera pada banyak individu. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan kerusakan regio frontal orbital dan substansia alba sepanjang sirkuit subkortikal orbitofrontal.⁶ Pasien COT sering menunjukkan instabilitas afek berupa ekspresi emosional yang tidak sesuai dengan stimulus dan respon yang akan ditunjukkan sebelum terjadi cedera. Fenomena ini terjadi pada gangguan sistem saraf pusat lain dan disebut sebagai afek patologis, afek labil, afek pseudobulbar, inkontinensia afektif. Kelainan ini kemungkinan disebabkan oleh gangguan modulasi respon limbik terhadap stimulus emosi oleh korteks frontal. Anderson dkk, menemukan bahwa hampir 50% individu dengan COT mengalami apati. Apati dalam artian gangguan pada motivasi perilaku dapat terjadi akibat cedera pada sirkuit "hadiah/ penghargaan". Titik-titik penting pada sirkuit ini antara lain adalah amigdala, kaudatus, anterior, dan korteks cingulata, area tegmental ventral, dan medial mesensefalon.⁶

Manifestasi Klinis

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, terdapat beberapa bagian dari otak yang mempunyai risiko tinggi dan rentan terhadap neurotrauma. Perlu diketahui bahwa area otak ini merupakan titik penting pada sirkuit subkortikal frontal yang berperan dalam kognitif dan perilaku sosial.

Tiga sirkuit subkortikal frontal yang memiliki peran penting pada gangguan fungsi kognitif (gambar 2).



Gambar 2. Kerangka sirkuit subkortikal frontal yang menyebabkan *sequelae* akibat TBI.⁶

- Sirkuit yang datang dari korteks prefrontal dorsolateral memodulasi fungsi eksekutif seperti memori kerja, perencanaan, pembuatan keputusan, pemecahan masalah.
- Sirkuit lain yang datang dari korteks orbitofrontal memainkan peran penting dalam perilaku sosial dan kapasitas untuk mengendalikan diri.
- Sirkuit ketiga yang muncul dari girus singulatus anterior yang mengatur motivasi dan perilaku. Meskipun tidak berada di subkortikal frontal, sirkuit yang melintas di regio medial frontal juga memiliki peran penting pada memori episodik dan kemampuan pembelajaran baru, dan integrasi memori emosional dengan pengalaman saat ini, serta penilaian akan stimulus.⁶

Secara garis besar, umumnya gangguan kognitif yang ditemukan pasca COT adalah:

- Gangguan atensi dan kecepatan proses berpikir

Kerusakan difus yang terjadi pada COT cenderung menurunkan kemampuan atensi dan konsentrasi, kesulitan melakukan beberapa tugas pada waktu yang bersamaan, bingung, kesulitan menyusun proses pikir, iritabilitas, fatigue, serta perlambatan dan usaha kuat untuk menyelesaikan tugas sederhana.¹⁰

– Gangguan Fungsi eksekutif

Sistem otak prefrontal rentan terhadap kerusakan fokal dan difus setelah COT, dengan konsekuensi gangguan-gangguan fungsi eksekutif seperti pemecahan masalah (*reasoning*), perencanaan (*planning*), inhibisi, organisasi, kemampuan membuat keputusan dan *sequencing* sering terjadi pada individu dengan COT. Jumlah subdomain yang terganggu dalam fungsi eksekutif saling terkait dengan fungsi emosi, motivasi dan cenderung impulsif.

– Gangguan Memori

Gangguan memori merupakan salah satu masalah kognitif yang tersering pada COT. Fungsi memori yang sering terganggu adalah proses memori deklaratif (*recall*/kejadian waktu) dan subdomain yang berkaitan seperti *encoding* dan *retrieval*. Proses memori yang berkaitan erat dengan atensi, fungsi eksekutif. Gangguan fungsi memori yang juga dapat ditemukan:^{5,11} *Short Term Cognitive Impairment*. Gangguan kognitif yang terjadi pasca COT ringan berupa *awareness*, *reasoning*, *language*, *visuospatial processing* dan *general intelligence*. Umumnya membaik dalam 3-6 bulan pada 80-85% pada COT ringan tanpa adanya kelainan pada CT *Scan* otak. Gangguan *short term memory* yang terjadi berupa gangguan pada *working memory* (belajar, perencanaan, dan pemecahan masalah), memori verbal-nonverbal, dan memori spasial. Pada COT sedang dan berat memperlihatkan gangguan kognitif yang lebih berat dan bersifat lebih menetap. *Long Term Cognitive Impairment*: Sekitar 65% COT sedang-berat dilaporkan mengalami gangguan kognitif yang berkepanjangan. Gangguan kognitif ini menyebabkan gangguan aktivitas harian dilaporkan 43% penderita mengalami kelainan selama lebih dari 6 bulan. Gejala yang khas berupa hambatan fungsional dan gangguan kognitif. Pada kasus COT sedang-berat, 25%nya gagal untuk bekerja kembali, disebutkan terdapat hubungan linier antara durasi gangguan kesadaran dan prediksi beratnya gangguan kognitif yang ditemukan.

Pemeriksaan Neurobehaviour

Pra-tatalaksana:

Evaluasi menyeluruh merupakan prasyarat sebelum memulai pengobatan masalah neurobehavior pasca trauma, termasuk gangguan kognitif. Sangat penting menentukan bahwa gangguan fungsi kognitif pada penderita dengan COT tersebut memang disebabkan oleh cedera otak, bukan disebabkan oleh penyebab lain.

Gangguan kognitif pada cedera otak fase awal ataupun fase kronis dapat disebabkan oleh faktor lain sehingga juga perlu mendapatkan perhatian dan menjadi bahan pertimbangan:^{10,12}

- Fungsi kognitif dan intelektual pre-morbid
- Penyakit-penyakit neurologis lain
- Gangguan Metabolik
- Gangguan psikiatrik: penyalahgunaan obat (zat adiktif), penghentian obat tiba-tiba
- Malingering

Proses mengintegrasikan hasil pemeriksaan klinis dan hasil akhir pemeriksaan *neuroimaging* perlu dilakukan dalam penilaian keparahan cedera

kepala. Cedera kepala ringan dengan gambaran *neuroimaging* yang abnormal disebut sebagai *complicated mild* TBI dimana luaran pada kasus ini tidak seperti cedera kepala ringan namun seperti cedera kepala sedang.

Pada penelitian observasional mengenai, kembali produktif bekerja seorang penderita setelah setahun mengalami COT dan kejadian amnesia (PTA/*Post Traumatic Amnesia*) menunjukkan:

- 70% dapat kembali produktif bekerja pada subjek dengan PTA 1 hari-2minggu
 - 40% dapat kembali produktif bekerja pada subjek dengan PTA 2-4 minggu
 - 20% kembali produktif bekerja pada subjek dengan PTA lebih dari 4 minggu
- Penatalaksanaan

Perkembangan strategi penanganan COT yang efektif sejak awal perlu dilakukan untuk mengurangi sisa kecacatan pada gangguan kognitif dan memperbaiki plastisitas otak. Plastisitas otak (neuroplastisitas) adalah kemampuan otak melakukan reorganisasi berupa interkoneksi saraf melalui suatu pengalaman baru dan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan salah satu protein yang berkaitan dengan fungsi belajar dan memori terutama *long term memory*. Kemampuan kognitif yang dapat ditingkatkan, Teori neuroplastisitas adalah suatu kemampuan otak melakukan reorganisasi berupa interkoneksi saraf melalui suatu pengalaman baru dengan mengulang-ulang stimulus dilakukan untuk menguatkan hubungan antar sel neuron presinaptik dan post sinaptik dilakukan oleh Laksmidewi 2014, dalam penelitian *animal model* demensia dengan pelatihan gerak dan peningkatan BDNF selanjutnya ditemukan terdapat peningkatan peningkatan ekspresi BDNF oleh sel astrosit pada pemeriksaan imunohistokimia, temuan ini menunjukkan bahwa astrosit juga memegang peranan penting dalam plastisitas otak.^{13,14}

Perlu menentukan nilai komponen kognitif yang menyebabkan gangguan fungsional dengan menilai modalitas atau domain kognitif berupa atensi, fungsi eksekutif, memori, bahasa, visuospasial dan kemampuan kontruksi, keterampilan motorik dan persepsi sensorik.^{5,10,15} Adapun prinsip pengelolaan gangguan kognitif pasca COT adalah non farmakologis dan farmakologis:

Non Farmakologis

Terapi non farmakologis meliputi rehabilitasi kognitif adalah program sistematis yang bertujuan memperbaiki fungsi kognitif dan meningkatkan aplikasi kognitif dalam kehidupan sehari-hari. Rehabilitasi kognitif meliputi intervensi khusus pada setiap domain kognitif yang terganggu. Rehabilitasi neuropsikologis yang holistik dan komprehensif direkomendasikan saat fase akut, untuk mencegah disabilitas kognitif pada pasien pasca COT sedang dan berat (*Class*).^{12,16}

Farmakologis

Terapi farmakologis pada kasus gangguan kognitif pasca COT merupakan terapi tambahan setelah terapi non farmakologis. Adapun terapi medikamentosa menggunakan prinsip *start low go slow*. Adapun pilihan terapi yang dapat digunakan adalah:

Antagonis Reseptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Non-kompetitif

Adapun yang termasuk dalam golongan ini adalah amantadine dan memantine. Kedua obat ini merupakan turunan dari adamantanamine. Mekanisme kerja obat ini adalah antagonis nonkompetitif terhadap reseptor NMDA melalui ikatan *phencyclidine* di dalam kanal ion. Proses antagonis ini menyebabkan peningkatan neurotransmitter dopamin, meningkatkan pelepasan dopamin, menurunkan pengambilan dopamin di presinaptik, stimulasi reseptor dopamin, dan peningkatan sensitivitas reseptor dopamin di post sinaptik.^{12,16,17}

Penggunaan amantadine pada beberapa hari awal atau minggu pertama pasca TBI dapat meningkatkan derajat kesadaran pada satu minggu pertama pasca cedera (*Class IV*). Efek klinis ini menunjukkan bahwa proses cedera menyebabkan terjadinya eksitoksisitas glutamat pada fase awal setelah cedera.^{12,16}

Penggunaan amantadine pada fase sub akut baik untuk memperbaiki fungsi kognitif (*Class I*) serta mempercepat pemulihan derajat kesadaran (*Class I*). Adapun amantadin disebutkan baik untuk memperbaiki fungsi eksekutif, atensi, visuospasial, dan fungsi kognitif lain secara umum pada fase subakut dan kronis pasca COT sedang dan berat (*Class IV*).^{12,16}

Dosis yang dianjurkan adalah 25-200 mg setiap 12 jam, dengan dosis total tidak melebihi 400 mg per hari.^{12,18} Kontra-indikasi penggunaan obat ini adalah kehamilan dan menyusui. Pasien dengan riwayat kejang, perlu mendapat pengawasan khusus apabila terjadi perubahan aktivitas kejang, serta pasien dengan gagal jantung kongestif.

Amantadine dapat meningkatkan efek agen antikolinergik dan psikostimulan. Triamterene atau hydrochlorothiazide dapat menurunkan ekskresi amantadine.

Efek samping dari obat ini adalah nyeri kepala, mual, diare, anoreksia, pusing, hipotensi ortostatik, kecemasan, iritabilitas, depresi, dan halusinasi. Apabila diberikan dalam dosis tinggi, efek yang dapat terjadi adalah gejala psikosis dan bingung. Penghentian secara tiba-tiba dapat menyebabkan *Neuroleptic Malignant Syndrome*.^{12,16}

Augmentasi *Catecholamine*

- *Methylphenidate*^{2,17,18}

Methylphenidate merupakan salah satu obat yang termasuk dalam golongan ini. Obat ini bekerja dengan meningkatkan kadar dopamin serebral melalui peningkatan pelepasan dopamin, serta pada dosis tinggi dapat menghambat pengambilan monoamine dan menginhibisi monoamine oksidase.

Pada kondisi subakut dan kronis, methylphenidate dapat meningkatkan *hypoarousal* (*Class I*), atensi dan kecepatan proses pikir (*Class II*). Selain itu, methylphenidate juga dilaporkan dapat memperbaiki keluhan hipersomnolen akibat depresi pasca COT pada kondisi subakut (*Class III*).

Dosis standar yang digunakan adalah dimulai dari 5 mg setiap 12 jam diberikan pada pagi hari dan siang hari. Dosis dapat dinaikkan 5 mg setiap 2-3 hari, sampai dosis target 0.3 mg/kg berat badan dua kali sehari.

Kontraindikasi penggunaan obat ini adalah penggunaan MAOI, kehamilan, dan menyusui. Interaksi obat ini adalah dapat menurunkan

metabolisme antidepresan trisiklik, warfarin, pirimidone, fenitoin, penobarbital, dan penilbutazone, dan menurunkan efektivitas antihipertensi.

Efek samping obat ini adalah kecemasan, iritabilitas, insomnia, disforia, menekan nafsu makan, peningkatan ringan denyut jantung dan tekanan darah.

– Bromokriptin^{12,17,18,19,20}

Bromokriptin bekerja secara langsung pada reseptor dopamin D2. Pada dosis rendah, bromokriptin bekerja sebagai agonis reseptor dopamin D2 di presinaptik, sehingga menurunkan pelepasan dopamin. Sedangkan pada dosis sedang, bromokriptin bekerja pada reseptor dopamin D2 post sinaptik.

Pada kondisi COT sub akut dan kronis, bromokriptin dapat meningkatkan fungsi eksekutif (*Class I*). Namun bromokriptin tidak dapat meningkatkan fungsi memori kerja atau atensi (*Class I*) dan derajat kesadaran (*Class IV*). Bromokriptin baik untuk meningkatkan fungsi inisiasi.

Dosis yang dianjurkan adalah 5-7.5 mg setiap 12 jam, dengan dosis maksimal yang aman adalah 100 mg per hari. Kontraindikasi penggunaan obat ini adalah hipertensi yang tidak terkontrol dan alergi pada golongan alkaloid ergot, serta menyusui. Sedangkan pada kehamilan tidak menunjukkan efek samping yang bermakna.

Bromokriptin dapat menurunkan efektifitas agen antidopaminergik. Efek samping obat ini adalah pusing, pingsan, sinkop, mual, muntah, kram abdomen, konstipasi, dan diare.

Augmentasi *Kolinergik*^{12,18,19}

Golongan augmentasi kolinergik baik untuk memperbaiki fungsi memori pada pasien COT subakut dan kronis.

– Donepezil

Donepezil bekerja sebagai penghambat asetilkolinesterase inhibitor sentral. Donepezil dikatakan baik untuk mengobati gangguan fungsi kognitif khususnya pada domain atensi dan memori pada periode subakut (*Class I*). Sedangkan pada periode kronis, donepezil memperbaiki keluhan atensi (*Class II*), memori (*Class IV*), memori deklaratif (*Class III*), dan gangguan perilaku (*Class IV*).

Dosis standar yang digunakan adalah 5-10 mg per hari. Kontraindikasi pengobatan ini adalah alergi terhadap donepezil dan derivat piperidine, kehamilan, dan menyusui.

Obat-obatan seperti ketokonazole dan quinidine diketahui dapat meningkatkan kadar donepezil dalam darah. Efek samping obat ini adalah nyeri kepala, mual, diare, muntah, insomnia, kram otot, dan mimpi buruk.

– Rivastigmin

Rivastigmin bekerja dengan menghambat asetilkolinesterase dan butirilkolinesterase. Pengobatan menggunakan rivastigmin pada periode kronis dapat memperbaiki atensi dan memori kerja (*Class I*).

Dosis standar yang digunakan adalah 1,56 mg setiap 12 jam. Kontraindikasi pengobatan ini adalah alergi terhadap carbamate, kehamilan, dan menyusui. Interaksi obat ini adalah dengan meningkatkan efek anestesi dan pengobatan ini harus dihentikan sebelum operasi. Jika dikombinasikan dengan golongan beta *blocker* maka dapat menyebabkan bradikardi. Efek samping yang

ditimbulkan meliputi nyeri kepala, mual, diare, muntah, kelelahan, kehilangan nafsu makan, pusing, asthenia, dan berkeringat.

Kombinasi Augmentasi *Cathecolamine* dan *Cholinergic*

Cydidine 5' Diphosphocolinne (Citicoline) dapat meningkatkan metabolisme serebral, mengaktifasi biosintesis struktur fosfolipid di membran neuronal, dan meningkatkan aktivitas dopamin, norepineprin, dan asetilkolin.

Pengobatan dengan citicoline pada periode akut COT ringan sampai sedang dapat mengurangi gejala *postconcussive* dan meningkatkan fungsi memori (*Class I*). Sedangkan pada pasien COT sedang sampai berat diketahui dapat meningkatkan fungsi kognitif secara umum, kelainan psikiatri, dan mengurangi durasi rawat inap (*Class I*).

Dosis yang dianjurkan adalah 1-2 gram per hari. Tidak diketahui adanya kontraindikasi. Efek samping pengobatan ini adalah nyeri kepala, pandangan kabur, mual, diare, gangguan tekanan darah, dan nyeri dada.

Penutup

Cedera otak traumatik (COT) merupakan kerusakan otak akibat adanya cedera pada otak dan bukan akibat proses degeneratif ataupun kongenital. Kerusakan yang terjadi pada COT berakibat pada terganggunya derajat kesadaran, gangguan fisik, dan juga dapat terjadi gangguan kognitif.

Gangguan kognitif yang ditemukan pasca COT dapat ditemukan pada cedera otak ringan akut maupun kronis, gejala berupa gangguan atensi/konsentrasi, memori dan fungsi eksekutif. Gangguan kognitif atau neurobehavior dapat terjadi 1-3 bulan pasca cedera otak ringan, COT menyebabkan morbiditas jangka panjang yang signifikan.

Penanganan COT yang efektif sejak awal perlu dilakukan untuk mengurangi sisa kecacatan pada gangguan kognitif dan neurobehavior. Pengelolaan gangguan kognitif pada COT meliputi terapi non farmakologis dan farmakologis. Penatalaksanaan non farmakologis meliputi neurokognitif stimulasi adalah program sistematis yang bertujuan memperbaiki fungsi kognitif dalam kehidupan sehari-hari. Terapi farmakologis pada kasus gangguan kognitif pasca COT menggunakan prinsip *start low go slow* dengan beberapa pilihan obat.

Daftar Pustaka

1. Faul, M. dkk. Traumatic Brain Injury in The United States Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002–2006. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
2. Oliviera R, Araujo S, Falcao ALE, et al. Glasgow Coma Scale at Hospital Discharge as Prognostic Index in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Arq Neuropsiquatr.* 2012;70(8):604-608.
3. Riset Kesehatan Dasar. Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013.
4. Upadhyay, D. 2009. Cognitive Functioning in TBI Patients: A Review of Literature. *Middle-East Journal of Scientific Research.* 2009;3(3):120-125.

5. Rabinowitz, Amanda R, Levin, Harley.S. Cognitive Sequele of Traumatic Brain Injury. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37(1):1-11.
6. McAllister, Thomas W. Biological consequences of traumatic brain injury. *Translational research.* 2011;287-289.
7. Kinnunen, Kirsi M, Greenwood, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain.* 2010;134(2):449-463.
8. Werner C, Engelhard. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *British Journal of Anaesthesia.* 2007;99(1) :4-9.
9. Lee DG, Lee KS, Shim JJ, et al. Prognostic Value of the C reactive Protein Levels in the Head Injury. *Kor Neurotraumatol.* 2005;Soc1(1):57-60.
10. Arciniegas DB, Frey KL, Newman J, et al. Evaluation and management of posttraumatic cognitive impairments. *Psychiatry Ann.* 2010;40(11):540-552.
11. Walker, Kendall R, Tesco GT. Molecular mechanism of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2013;29:1-17.
12. Arciniegas DB, Wortzel HS, Frey KL. Rehabilitation and Pharmacotherapy Of Cognitive Impairments. In: Arciniegas DB, Wortzel HS, Frey KL. *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry.* Cambrige University Press, 2013. p. 511-532.
13. Laksmidewi A. Perbaikan plastisitas otak yang ditandai oleh penipisan Beta-Amyloid dan penurunan CRP serta peningkatan BDNF akibat latihan gerak pada tikus model demensia. Disertasi S3 Pascasarjana Universitas Udayana, 2014.
14. Laksmidewi AAAP, et al. 2016. The Decrease of Amyloid-Beta Deposit, Increase of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Decrease of C-Reactive Protein Levels in the Rat Model of Dementia, Related to the Physical Exercises. *BAOJ Neurology.* 2016;4:016.
15. Arciniegas, David B. Addressing neuropsychiatric disturbances during rehabilitation after traumatic brain injury: current and future methods. *Clinical research. Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2011;13(3).
16. Wortzel HS, Arciniegas DB. Treatment of Post-Traumatic Cognitive Impairments. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(5):493–508.
17. Jenkins, Peter O, Mehta, et al. Catecholamines and Cognition After Traumatic Brain Injury. *Brain a journal of Neurology.* 2016;139:2345-2371.
18. Hal S, David B. Treatment of post traumatic cognitive impairment. *Current Treatment Options Neurology.* 2012;14(5):493-508.
19. Warden DL, Gordon B, McAllister TW, et al. Guidelines for the pharmacologic treatment of neurobehavioral sequele of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2006;23(10):1486-1501.
20. Bales, James W, Wagner, et al. Persistent Cognitive dysfunction after traumatic Brain Injury: A Dopamine Hypothesis. *NIH Public Access.* 2009;33(7):981-1003.

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa sangat sulit untuk memperkirakan prognosis secara akurat kasus cedera otak traumatik (TBI) pada 24 jam pertama. Diharapkan upaya resusitasi agresif pada fase akut mampu menurunkan tingkat kematian. Berbagai pertanyaan pun bermunculan mengenai kontroversi apakah upaya resusitasi ini akan mampu memberikan luaran klinis yang baik, atau hanya mampu meningkatkan jumlah korban yang selamat, namun dengan luaran buruk (kondisi vegetatif ataupun cacat permanen). Pada penelitian terhadap kejadian kasus kecelakan berat, hampir sebagian penderita yang meninggal, terjadi pada menit pertama setelah cedera. Pada sepertiga korban jiwa, kematian terjadi dalam beberapa jam pertama setelah cedera dengan penyebab utamanya adalah cedera otak dan perdarahan.¹

Cedera otak traumatik (TBI) merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan permanen terutama pada orang dewasa muda di seluruh dunia. TBI berat didefinisikan sebagai kondisi cedera kepala yang disebabkan oleh trauma, dengan GCS sebesar 3-8 poin. TBI dapat menimbulkan gangguan fungsi kognitif, fisik dan emosional yang berat dengan luaran bervariasi, baik dari pemulihan optimal hingga mengalami cacat permanen atau kematian.² Setelah terjadi cedera awal, maka banyak pasien akan menderita cedera otak sekunder karena hipoksia, hiperkapnea dan hipotensi. Kondisi ini akan mengakibatkan peningkatan angka kematian dan kecacatan. Penatalaksanaan cedera otak traumatik yang berat berfokus pada pencegahan cedera otak iskemik sekunder dengan mengoptimalkan keseimbangan antara pengiriman dan penggunaan oksigen serebral. Hal ini nantinya akan terkait dengan aliran darah serebral (CBF) dan autoregulasi serebral. Apabila terjadi gangguan autoregulasi, maka akan terjadi korelasi antara tekanan arteri rata-rata (MAP) dan CBF, yang akan meningkatkan kerentanan otak mengalami iskemik atau hiperemia dan kejadian ini dapat terjadi dalam dua jam pertama setelah terjadi cedera.^{3,4}

Tujuan talaksana *prehospital* untuk TBI adalah untuk menstabilkan kondisi pasien sebelum dibawa ke unit gawat darurat, untuk melakukan triase terhadap kejadian dengan lesi masa di otak ataupun kemungkinan terjadinya proses herniasi serebri, dan untuk mencegah komplikasi cedera sekunder yang mungkin terjadi. Penilaian dan penatalaksanaan *prehospital* merupakan tautan penting dalam memberikan penatalaksanaan lebih lanjut yang tepat di rumah sakit karena prognosis pasien dengan TBI berat dan Skor Koma Glasgow yang rendah sangat bergantung pada dukungan awal pada fungsi vital. Secara khusus, pencegahan terjadinya hipoksia *prehospital* dengan penatalaksanaan pernafasan yang memadai meliputi jalan nafas yang aman, normoventilasi dan pencegahan terjadinya aspirasi, sangat kuat hubungannya dengan perbaiki luaran pasien.^{4,5}

Selama abad ke-20, strategi pengobatan pada pasien TBI telah mengalami beberapa perkembangan penting, ketika 20 tahun yang lalu intervensi *prehospital* difokuskan pada metode *scoop and run*, maka pada saat ini telah bergeser menjadi strategi *stay and play* di lokasi kejadian. Pada saat itu, disarankan untuk memberikan Dukungan Hidup Tingkat Lanjut yang memadai (ALS atau *stay and play*). *Basic Life Support* (BLS atau *scoop and run*) hanya mencakup pemeliharaan ABC (*airway, breathing, circulation*) tanpa menggunakan peralatan tambahan.²

Manajemen ALS mencakup semua tatalaksana BLS, dengan ditambah berbagai keterampilan invasif, termasuk intubasi endotrakeal, pemasangan cairan intravena dan pemberian pengobatan. Selain perawatan paramedis ambulans, *Helicopter Emergency Medical Service* (HEMS) tersedia untuk perawatan medis tambahan pada pasien yang paling terluka parah. Dengan demikian, saat ini sebuah sistem trauma yang substansial dan terorganisir dengan baik mulai dikerjakan sebelum pasien dengan TBI berat mendapatkan perawatan di rumah sakit. Sebagai konsekuensinya, bagi beberapa pasien yang mengalami luka berat, waktu yang lama di tempat kejadian berarti memerlukan jangka waktu yang lebih lama untuk perawatan definitif. Meskipun dengan pemilihan strategi pengelolaan ALS saat ini, masih banyak pasien dengan TBI berat memiliki tingkat kematian yang tinggi dan banyak pasien yang mengalami gangguan fungsional yang berat akibat defisit neurologis yang terjadi. Meskipun program ALS *prehospital* secara teoritis memiliki keuntungan, namun bukti ilmiah yang mendukung efektivitasnya dalam penerapan yang luas untuk tatalaksana trauma kepala saat ini pada pasien TBI berat sangat terbatas. Selain itu, pendekatan *stay and play* mengarah pada waktu yang lebih lama di tempat kejadian, belum mampu menunjukkan hasil yang jelas terhadap peningkatan luaran klinis pasien.²

Daftar Pustaka

1. Stiver SI, Manley GT. Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Focus*. 2008;25(4):E5.
2. Aubuchon MMF, Hermes B, Poeze M, et al. Prehospital Care in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Does the Level of Prehospital Care Influence Mortality? *Europe Journal Trauma Emergency Surgery*. 2012;39(1):35-41.
3. Hammell CL. 'Field Management: Prehospital Care.' *Manual of Traumatic Brain Injury Management*. New York: Demos Medical Publishing, 2011. p.147-151.
4. Pakkanen T, Virkkunen I, Kamarainen A, et al. Pre-hospital Severe Traumatic Brain Injury Comparison of outcome in Paramedic versus Physician Staffed Emergency Medical Service. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016;24:62.
5. Jagoda A, Bruns J. 'Prehospital Management of traumatic Brain Injury'. *Brain Injury Treatment: Theories and Practices* New York: Taylor and Francis ,2006. p.1-16.

MEGADOSIS METILPREDNISOLON DALAM TATALAKSANA CEDERA MEDULA
SPINALIS TRAUMATIK AKUT
dr. Komang Arimbawa, Sp.S
Bagian/SMF Neurologi
FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

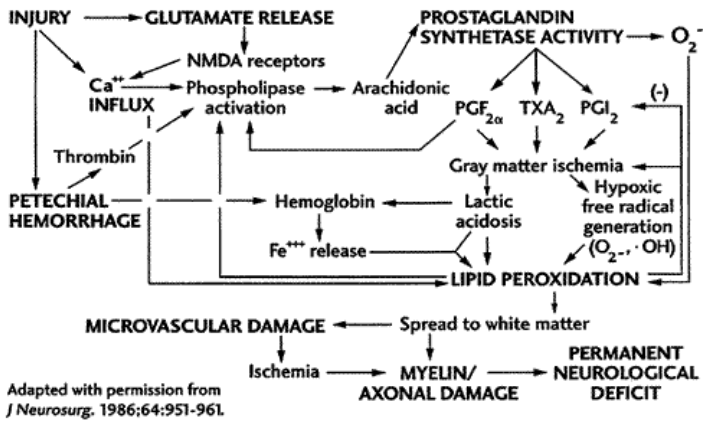
Cedera medula spinalis traumatik atau *traumatic spinal cord injury* (TSCI) adalah kondisi klinis yang ditandai oleh cedera pada medula spinalis akibat proses trauma yang mengakibatkan gangguan fungsi motorik, sensoris, maupun otonom. Cedera medula spinalis jarang terjadi namun memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Kejadian SCI berkisar 250.000-500.000 kasus setiap tahunnya di seluruh dunia.¹ Kejadian SCI di Amerika Serikat berkisar 17.000 kasus setiap tahunnya dengan rerata kasus 54 kejadian dalam setiap 1.000.000 populasi.²

Efek klinis yang ditimbulkan TSCI secara signifikan berdampak pada menurunnya kualitas hidup dan angka harapan hidup pasien. Mekanisme penting yang terjadi pada TSCI yaitu mekanisme primer berupa cedera mekanik dilanjutkan dengan inisiasi rentetan proses inflamasi dan imunologi lainnya yang semakin memperburuk luaran. Kedua proses tersebut tengah menjadi target penting dalam pengembangan terapi TSCI.^{2,3}

Sampai saat ini ada lima terapi farmakologis yang sudah dievaluasi pada manusia untuk perbaikan fungsional pada penanganan kasus TSCI akut. Semua terapi tersebut berdasarkan hasil penelitian acak terkontrol pada manusia yang mengalami TSCI akut. Kelima terapi ini adalah metilprednisolon (MP), GM-1 ganglioside, naloxone, *thyrotropin-releasing hormone*, dan tirilazad. Namun yang sejauh ini berkembang dan dipelajari dengan lebih detail dengan berbagai penelitian adalah MP.^{4,5}

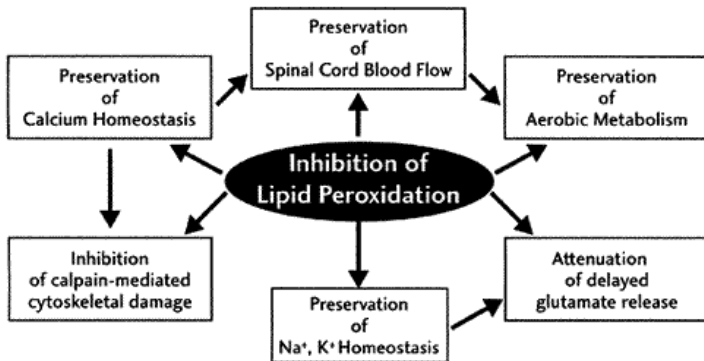
Metilprednisolon dalam patofisiologi TSCI

Terjadi dua tipe cedera pada TSCI yaitu cedera primer berupa kerusakan mekanik yang ditandai setidaknya oleh empat mekanisme penyebab yaitu meliputi gaya *impact* dan kompresi persisten, gaya *impact* tanpa kompresi, tarikan medula spinalis, laserasi, dan medula spinalis terpotong akibat trauma. Cedera sekunder terinisiasi oleh cedera primer. Proses kompleks inflamasi dan biokimia lain disebabkan oleh, antara lain, syok neurogenik, proses vaskular, seperti perdarahan dan iskemia, pembentukan radikal bebas dan eksitotoksisitas yang berakhir pada kematian sel.^{6,7}



Gambar 1. Patofisiologi cedera sekunder pada TSCI.⁸

Cedera sekunder pada TSCI sangat berperan dalam menentukan luaran. Derajat kerusakan dan proses inflamasi yang terjadi bervariasi antar kasus. Tingginya tingkat inflamasi dan proses imunologi yang diduga terjadi pada cedera sekunder TSCI membuat diperkenalkannya steroid sebagai salah satu terapi. Steroid berguna untuk menstabilkan membran sel, mencegah oksidasi lipid, memperbaiki sawar darah medula spinalis untuk mengurangi edema vasogenik serta menghambat respons inflamasi dan radikal bebas. Steroid digunakan sejak sekitar tahun 1960 sebagai antiinflamasi dan antiedema. Jenis steroid yang umum menjadi pilihan adalah MP karena kadar antioksidan yang dimiliki, mampu menembus membran sel saraf lebih cepat, serta lebih efektif menetralkan reaksi imunologi (komplemen).^{2,3,6,7}



Gambar 2. Skema hipotesis peranan MP pada TSCI.⁸

Penelitian awal (protokol NASCIS)

Metilprednisolon (MP) sebagai terapi pada TSCI akut pertama kali dikenal secara luas dari publikasi penelitian oleh *The National Acute Spinal Cord Injury Study* (NASCIS) II dan II dalam rentang tahun 1990-1998. Penelitian awal penggunaan MP pada TSCI akut pertama kali dilakukan pada NASCIS I pada tahun 1984 dengan desain studi prospektif, multisitrus, randomisasi, dan buta ganda. Penelitian awal ini melibatkan 330 subjek penelitian dengan 179 pasien yang diikuti dalam 6 bulan. Terapi diberikan dalam dua cara. Pertama dengan 100 mg MP bolus kemudian dilanjutkan dengan dosis 25 mg setiap 6 jam selama 10 hari. Kedua dengan 1.000 mg MP bolus kemudian dilanjutkan dengan dosis 250 mg setiap 6 jam selama 10 hari. Penelitian awal ini tidak menemukan perbedaan perbaikan motorik maupun sensoris yang signifikan antara kedua kelompok. Infeksi luka lebih banyak ditemukan pada kelompok yang diberikan dosis 1.000 mg dengan risiko 3 kali lebih besar dibandingkan dengan yang memperoleh dosis rendah (100 mg). Pasien yang memperoleh MP dosis tinggi juga memiliki risiko kematian 3 kali lebih besar dalam jangka waktu 2 minggu perawatan dibandingkan yang memperoleh MP dosis rendah.^{4,9,10,11}

Penelitian NASCIS II dilakukan dengan desain yang sama dengan melibatkan 487 pasien dengan TSCI akut. Penelitian ini membandingkan antara penggunaan MP dengan dosis yang ditingkatkan, naloxone serta plasebo. Kelompok 1 diberikan MP 30 mg/kg bolus, kemudian 5,4 mg/kg/jam untuk 23 jam. Kelompok 2 diberikan naloxone 5,4 mg/kg bolus, kemudian 4,5 mg/kg/jam selama 23 jam. Kelompok 3 diberikan plasebo. Penilaian berdasarkan skor *American Spinal Injury Association* (ASIA) dilakukan enam minggu setelah pengobatan. Penelitian ini menunjukkan pasien yang memperoleh MP mengalami perbaikan yang lebih baik dibandingkan dengan yang mendapatkan plasebo untuk penilaian fungsi sensoris dengan *pinprick*. Fungsi motorik sendiri belum didapatkan perbaikan yang signifikan. Setelah 6 bulan, pasien dievaluasi kembali. Didapatkan pasien yang mendapatkan MP memiliki perbaikan sensoris yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan plasebo. Fungsi sensoris yang mengalami perbaikan sendiri dinilai dengan *pinprick* dan raba. Penelitian ini menyimpulkan manfaat MP hanya terbatas hingga 8 jam dari awitan cedera. Berbeda dengan hasil NASCIS I, perbaikan fungsi motorik masih berbeda bermakna secara statistik pada kedua kelompok dalam periode satu tahun.^{4,9,12}

Penelitian NASCIS III dipublikasi pada tahun 1998. Desain penelitian ini acak terkontrol dan buta ganda. Penelitian ini sedianya menilai penggunaan MP dan juga tirilazad mesylate dalam penanganan TSCI akut. Penelitian ini menunjukkan hasil berupa perbaikan skala motorik antara kelompok yang memperoleh MP selama 48 jam dibandingkan 24 jam. Hasil penelitian ini juga memperkuat kecenderungan terjadinya komplikasi yang lebih serius terhadap penggunaan steroid jangka panjang yang sudah dipublikasikan pada penelitian awal (NASCIS I).^{4,13}

Perkembangan penelitian dan kontroversi

Penelitian NASCIS II sedianya diharapkan dapat menjadi bukti penelitian *Class I* dalam menilai MP pada penanganan pasien dengan TSCI akut dengan menerapkan penelitian acak terkontrol dan buta ganda, namun beberapa hal yang menurunkan nilai bukti penelitian ini antara lain tidak dicantumkannya data pada publikasi, kerancuan dalam penentuan jendela terapi 8 jam, inkonsistensi hasil yang dilaporkan hingga tidak disertakannya penilaian skala luaran fungsional pada penelitian. Faktor-faktor tersebut yang akhirnya menurunkan nilai bukti penelitian ini menjadi *Class III*. Komplikasi dari penggunaan steroid dosis tinggi pada penelitian ini masih menunjukkan bukti penelitian *Class I*.^{4,5,11}

Hingga saat ini tatalaksana TSCI akut yang diadopsi oleh perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia (PERDOSSI) seperti tertuang dalam konsensus nasional trauma medula spinalis (2006) adalah sesuai dengan hasil penelitian NASCIS. Tatalaksana pemberian MP hanya diberikan pada TSCI akut dengan awitan kurang dari 8 jam. Awitan kurang dari 3 jam diberikan MP 30mg/kgBB/jam intravena selama 15 menit selanjutnya diberikan MP 5,4mg/kgBB/jam yang dimulai pada jam ke-2 hingga jam ke-24 (23 jam). Awitan antara 3 hingga 8 jam diberikan dosis awal yang sama dengan dosis lanjutan hingga 48 jam dari awitan trauma.¹⁴

Penelitian lanjutan banyak dilakukan untuk mengulang kembali hasil positif penggunaan MP pada TSCI akut sesuai penelitian NASCIS namun dari beberapa hasil penelitian prospektif justru mendapatkan hasil yang tidak konsisten sehingga memunculkan banyak penelitian retrospektif untuk menganalisis kembali apakah penggunaan MP yang dulu menjadi pilihan utama pada TSCI akut memang benar memiliki pengaruh positif terhadap luaran. Penelitian retrospektif juga tidak mendapatkan hasil yang mendukung studi NASCIS II. Suatu penelitian kohort retrospektif dilakukan oleh Gerhardt dengan melibatkan 363 pasien TSCI akut dengan menerapkan protokol NASCIS II, tidak menemukan adanya perbedaan yang signifikan antara pasien yang mendapatkan MP dengan yang tidak.^{4,5,15}

Penelitian-penelitian *Class II* dan *Class III* mayoritas tidak mampu menunjukkan keuntungan dalam pemberian megadosis MP pada TSCI akut. Namun demikian, mayoritas penelitian tersebut secara konsisten menunjukkan efek samping merugikan akibat penggunaan megadosis MP pada TSCI akut.

Komplikasi

Penelitian *Class I*, *Class II* dan *Class III*, telah membuktikan efek samping yang membahayakan dari penggunaan megadosis MP pada pasien dengan TSCI akut. Penelitian NASCIS I secara bermakna ($p=0,01$) menunjukkan risiko kematian dalam 2 minggu perawatan dan risiko luka infeksi yang meningkat hingga 3 kali lipat pada penggunaan megadosis MP. Risiko terjadinya emboli paru juga dilaporkan meningkat hingga 3 kali lipat pada penggunaan MP dosis tinggi. Komplikasi lainnya yang dilaporkan pada penggunaan MP dosis tinggi pada TSCI akut adalah perdarahan saluran cerna. Risiko perdarahan saluran cerna meningkat hingga 1,5 kali lebih tinggi pada penggunaan MP dosis tinggi.^{4,5,10,11,12}

Beberapa efek samping lain yang dilaporkan dalam penggunaan megadosis MP yaitu terjadinya hiperglikemia *transient* serta miopati. Penggunaan MP dikaitkan dengan terjadinya nekrosis miosit serta adanya atrofi pada otot dengan derajat yang bervariasi dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan MP yang tidak menunjukkan gambaran nekrosis maupun atrofi pada biopsinya.^{16,17}

Rekomendasi

Rekomendasi berdasarkan *guidelines in management of acute cervical spine and spinal injuries* (2013) adalah sebagai berikut:^{4,5}

- Rekomendasi Level I
 - Pemberian MP sebagai terapi TSCI akut tidak direkomendasikan. Hingga saat ini belum ada bukti penelitian *Class I* dan *Class II* yang mendukung keuntungan klinis penggunaan MP pada TSCI akut. Bukti hasil penelitian *Class III* masih inkonsisten yang diduga berkaitan dengan bias seleksi. Namun, bukti penelitian *Class I*, *Class II*, dan *Class III* telah tersedia untuk mendukung bukti efek samping berbahaya dari penggunaan megadosis MP termasuk risiko kematian.

Terapi masa depan

Terapi farmakologis yang digunakan terutama untuk penanganan cedera sekunder sangat membutuhkan penelitian lanjutan. Penelitian-penelitian yang menilai efikasi agen farmakologis lain sangat diperlukan. Saat ini, beberapa agen farmakologis atau modalitas lain yang diteliti peranannya dalam TSCI adalah minocycline, riluzole hingga sel punca (*stem cell*).^{4,5}

Simpulan

Penggunaan megadosis MP pada TSCI akut masih belum menunjukkan bukti klinis yang konsisten berpengaruh terhadap luaran. Penggunaan MP dalam tatalaksana TSCI akut, berdasarkan perkembangan penelitian hingga saat ini masih terbatas pada tingkat *optional* (dapat dijadikan pilihan) dan belum merupakan rekomendasi. Penggunaan megadosis MP sebagai terapi *optional* harus memperhatikan efek samping klinis yang mempengaruhi luaran pasien.

Lampiran 1. Tabel perkembangan penelitian metilprednisolon pada cedera medula spinalis (Hurlbert *et al*, 2013. Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries)

Citation	Description of Study	Evidence Class	Conclusions
Bracken, ⁴ JAMA, 1997	NASCIS III: Multicenter randomized, double-blind trial comparing 24-hour MP administration to 48-hour MP and 48-hour titrated methylprednisolone administration in the treatment of 499 SCI patients.	I* (reported positive results II)	No difference between groups in all primary (preplanned) comparisons. Post-hoc analyses showed improved ASIA motor scores at 6 weeks and 6 months in 48 MP patients compared to 24 MP.
Gerhart, ¹⁶ Paraplegia, 1995	Retrospective concurrent cohort comparison of 363 SCI patients managed in 1990 to 91 and 1993. 188 patients received NASCIS II MP dosing compared to 90 patients without MP.	II	No difference in neurological outcome between groups based on Frankel classification.
George, ¹⁷ Amer Surg, 1995	Retrospective review of 145 SCI patients, 80 treated with MP, and 65 who did not receive MP.	II	No difference in mortality or neurological outcome between groups despite younger age and less severe injury in MP patients.
Otani, ¹⁴ Sekitru Sekitru, 1994	Prospective randomized (nonblinded) multicenter study evaluating NASCIS II MP dose given to 82 patients within 8 hours compared to 76 observational controls enrolled between January 1992 and March 1993.	I* (reported positive results II)	Only 70 MP patients and 47 controls analyzed. No difference in motor or sensory function between groups. Post-hoc analysis suggested some degree of sensory recovery to occur more frequently in MP patients, possibly cancelled out by greater degree of improvement in controls.
Pendergast, ¹⁸ J Trauma Ay Inf-Crit Care, 1994	Retrospective review of 29 acute SCI patients treated with NASCIS II MP dosing after 1990 compared to 25 patients treated without MP before 1990. Thirty-one patients suffered penetrating SCI.	II	No difference in neurological recovery between MP or control groups. Patients with penetrating SCI who received MP showed deterioration in motor and sensory scores compared to improvement observed in controls.
Kwierski, ¹³ Injury, 1993	Retrospective review of 620 SCI patients from 1976 to 1991. Discretionary MP administration and discretionary dose based on physician assessment.	II	Some degree of recovery reported more frequently in MP patients. Mortality rates 2X higher in patients who did not receive MP, suggesting more severe and life-threatening injuries.
Galandak, ¹² Ann Surg, 1993	Prospective assessment of 15 patients from 1990 to 1993 and retrospective review of 17 patients from 1987 to 1990. Fourteen patients given MP within 8 hours of SCI compared to 18 patients not treated with MP.	II	No difference in neurological outcome. MP patients had immune response alterations, higher rate of pneumonia and longer hospital stay compared to control patients (NS).
Bracken, ⁷ J Neurosurg, 1992	NASCIS II: One-year follow-up.	I* (reported positive results II)	All primary (preplanned) comparisons negative. Post-hoc analyses showed improvement in motor but not sensory scores at 1 year in patients given MP within 8 hours of injury ($P = 0.03$). Wound infections, GI hemorrhage, and pulmonary embolus more common in MP vs placebo (NS, no power analysis).
Bracken, ² NEJM, 1990	NASCIS II: Multicenter randomized, double blind, placebo-controlled trial comparing MP to naloxone and placebo in 487 patients with acute SCI.	I* (reported positive results II)	No difference between groups in all primary (preplanned) comparisons. Post-hoc analyses showed improvement in motor and sensory scores at 6 months in patients given MP within 8 hours of SCI.

(Continued)

TABLE 1. Continued			
Citation	Description of Study	Evidence Class	Conclusions
Ailo, ²³ <i>Spinal Cord</i> , 2005	Retrospective review of 65 patients over 24 years with complete and incomplete injuries. Subanalysis of 30 patients treated from 1994 to 2002 with and without MP.	II	Presence of any neurological improvement more likely in 20 patients treated with MP compared to 10 who did not receive steroids ($P = .05$). Most improvement seen in 9 of 10 incomplete patients 48 of whom received MP.
Qian, ²⁴ <i>Spinal Cord</i> , 2005	Prospective case-control cohort of 5 patients with SCI treated with MP and 3 patients not eligible to receive MP looking for evidence of acute corticosteroid myopathy.	I	Muscle biopsy and EMG above the level of SCI used to confirm diagnosis. Time-dependent ACM demonstrated in patients who received MP. No similar changes observed in controls.
Potliff, ²⁵ <i>Spine</i> , 2003	Retrospective review of 412 patients with incomplete SCI from 1982 to 2000. Data available in 104 patients who received MP and 200 who did not.	II	Final ASA motor score and change in ASA motor score from admission not improved by MP administration. No difference in final ASA sensory score from MP. Eleven-point improvement in ASA sensory score compared to admission in MP-treated patients ($P = .027$) but only 13 MP and 39 control patients available for analysis.
Matsumoto, ²⁷ <i>Spine</i> , 2001	Prospective, randomized, double-blind study in 46 SCI patients for the purpose of comparing medical complications. Half were randomized to 24 MP and half to placebo.	I	Methylprednisolone patients had higher incidence of complications (56.5% vs 34.8%, NS). Respiratory complications ($P = .008$) and GI bleed ($P = .036$) were significantly higher in MP patients.
Paintliff, ²⁸ <i>Spinal Cord</i> , 2000	Multicenter, prospective, randomized clinical trial of 105 SCI patients treated with MP ($n = 27$), rimodipine ($n = 27$), MP + rimodipine ($n = 27$), or no pharmacological agent ($n = 25$).	I	No difference in neurological outcome between groups at 1 year (small sample size). Infection and GI bleed, and hyperglycemia higher in MP patients (NS, no power analysis). Hyperglycemia requiring insulin significantly higher in MP patients.
Bracken, ⁵ <i>J Neurosurg</i> , 1998	NASCIS II: One-year follow-up.	I* (reported positive results II)	All primary (preplanned) comparisons negative. Post-hoc analysis showed improved ASA motor scores of questionable significance in 48 MP patients compared to 24 MP ($P = .053$). 48 MP associated with higher rates of sepsis, pneumonia, and death (NS, no power analysis).
Genetz, ²⁹ <i>J Trauma</i> // <i>Int Crit Care</i> , 1997	Retrospective review of 140 SCI patients. Comparison of medical complications among 63 who received NASCIS II MP compared to 47 historical controls who received no steroids.	II	MP treated patients had significant increases in pneumonia, acute pneumonia, ventilated days, and ICU stay. No adverse effects on long-term outcome.
Poynton, ³⁰ <i>Injury</i> , 1997	Retrospective case-control review of 71 consecutive SCI admissions. Thirty-eight patients treated with MP within 8 hours were compared to 25 referred more than 8 hours after injury who received no methylprednisolone.	II	No effect of MP or surgery on outcome after SCI.

(Continued)

Citation	Description of Study	Evidence Class	Conclusions
Bracken, ⁹ <i>J Neurosurg</i> 1985	NASCIS E One-year follow up.	I	No significant difference in neurological recovery of motor or sensory function 1-year post injury.
Bracken, ⁹ <i>JAMA</i> , 1984	NASCIS I: Multicenter, double-blind randomized trial comparing MP1000 mg/d vs 100 mg/d for 11 days) in treatment of 300 patients with acute SCI.	I	No treatment effect at 6 weeks and 6 months post injury. No control group wound infections significantly higher in high-dose group ($P = .01$). Death in first 14 days 3X more common in high-dose group (NS, no power analysis).

ASIA, American Spinal Injury Association; ICU, intensive care unit; MP, methylprednisolone; NASCIS, National Acute Spinal Cord Injury Study; NS, not statistically significant; SCI, spinal cord injury.

Daftar Pustaka

1. Bickenbach J, Offir A, Shakespeare T, Von Groote P. International Perspectives on Spinal Cord Injury. World Health Organization. The International Spinal Cord Society, 2013.
2. National Spinal Cord Injury Statistical Centre. Spinal Injury: Fact and Figures at a Glance. Birmingham: University of Alabama, 2016.
3. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS one*. 2012; *7*(2):32-37.
4. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al. Pharmacological Therapy for Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*. 2013;*72*:93-105.
5. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al. Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries. *Congress of Neurological Surgeons*. 2013;1-16
6. Gondowardaja Y, Purwata TE. Trauma Medula Spinalis: Patobiologi dan Tatalaksana Medikamentosa. *CDK*. 2014;*41*(8):567-572.
7. Randall JD. Acute spinal cord injury, part I&II: pathophysiologic mechanisms, clinical neuropharmacology. *Clin. Neuropharmacol*. 2001;*24*:254-64.
8. Hall ED. Drug development in spinal cord injury: what is the FDA looking for? *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2003;*40*(4):80-92.
9. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Point. *Congress of Neurological Surgeons*. 2014;*61*(1):31-34.
10. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 1984;*251*(1):45-52.
11. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg*. 1985;*63*(5):704-713.
12. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*. 1990;*322*(20):1405-1411.
13. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up.

- Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 1998;89(5):699-706.
14. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2006. *Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal*. Jakarta: PERDOSSI.
 15. Gerhart K, Johnson R, Menconi J, Hoffman R, Lammertse D. Utilization and effectiveness of methylprednisolone in a population-based sample of spinal cord injured persons. *Paraplegia*. 1995;33(6):316-321.
 16. Suberviola B, González-Castro A, Llorca J, Ortiz-Melón F, Miñambres E. Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients. *Injury*. 2008;39(7):748-752.
 17. Qian T, Guo X, Levi A, Vanni S, Shebert R, Sipski M. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2004;43(4):199-203.

Pendahuluan

Cedera otak traumatik (COT) merupakan sumber kecacatan dan disabilitas yang utama di seluruh dunia. Penyebab utama cedera kepala adalah kecelakaan lalu lintas, olahraga, jatuh, dan kecelakaan kerja. Saat ini sudah banyak alat pelindung digunakan untuk mengurangi kematian akibat cedera kepala, namun masih diperlukan upaya untuk mengurangi insiden cedera kepala. Selain itu, diperlukan juga upaya untuk mengurangi tingkat keparahan morbiditas yang berkaitan dengan cedera kepala dan meningkatkan proses penyembuhan pasien mengingat cedera kepala dapat menyebabkan disabilitas.¹

Cedera otak traumatik (COT) primer disebabkan oleh proses mekanik yang mengenai struktur serebri yang menyebabkan distorsi dan kerusakan pada periode awal trauma. Keberhasilan terapi tergantung dari perawatan sebelum tiba di rumah sakit sampai perawatan di kamar operasi dan ruang intensif. Protokol perawatan difokuskan pada intubasi awal, kecepatan perawatan kardiovaskuler, pemeriksaan CT *scan* kepala, evakuasi lesi di otak, dan perawatan di ruang intensif. Bila semua model perawatan ini dipenuhi maka akan terjadi penurunan angka kematian dari 50% pada tahun 1970 menjadi 17% pada tahun 2003. Cedera otak traumatik sekunder disebabkan oleh perubahan biomolekuler dan perubahan fisiologi yang terjadi akibat trauma.²

Konsep neuroproteksi dalam COT merupakan terapi farmakologi yang menginterupsi rangkaian patofisiologi cedera kepala sehingga dapat meningkatkan hasil penyembuhan. Bukti terapi farmakologi yang efektif untuk COT masih sangat sedikit sehingga menjadi tantangan di dunia medis dan peluang yang sangat besar untuk melakukan penelitian. Hal ini berkaitan dengan rentang keparahan cedera, pendekatan yang kompleks karena mempengaruhi berbagai jenis sel dan jaringan, proses patofisiologi yang cepat, serta presentasi yang tipikal dengan berbagai komorbid dan faktor lingkungan. Meskipun telah dilakukan berbagai uji klinis, belum ada konsensus yang disepakati untuk terapi COT. Mengingat besarnya beban masalah yang ditimbulkan oleh COT, penting untuk mengetahui patofisiologi dan beberapa terapi yang relevan untuk mengurangi tingkat keparahan cedera kepala. Pada makalah ini akan membahas mengenai patofisiologi dan beberapa neuroprotektor yang dapat untuk menangani cedera kepala.^{3,4}

Patofisiologi cedera otak

Kerusakan jaringan otak saat CO dibagi menjadi 2 yaitu:

1. COT Primer

COT primer merupakan cedera awal yang terjadi akibat transmisi tenaga mekanik langsung melalui kranium ke jaringan otak. Kerusakan jaringan segera terjadi melalui berbagai mekanisme seperti lesi *coup-contrecoup* akibat

vektor-vektor gaya dan cedera geser akibat gaya rotasional yang menyebabkan *diffuse axonal injury*. Transmisi langsung pada jaringan parenkim terhadap kranium ini menyebabkan kerusakan neuron dan sistem vaskuler, yang dapat terjadi intra ataupun ekstra kranial. Kontusio atau perdarahan merupakan lesi intra kranial, yang lokasinya bervariasi menyebabkan heterogenitas dari presentasi, prognosis, dan hasil dari cedera kepala.^{2,5}

2. COT Sekunder

COT sekunder terjadi dalam beberapa jam, hari sampai bulan setelah cedera kepala yang akan menyebabkan perubahan neurokimia, metabolik dan seluler. Cedera otak sekunder terjadi akibat cedera primer yang cukup hebat sehingga terjadi kerusakan sawar darah otak, yang akan mengakibatkan ekstrasvasi sel imun, gangguan regulasi molekuler, ion asam amino, protein.⁶ Perubahan membran mengakibatkan terjadi perubahan regulasi ion, yaitu ion natrium masuk ke dalam sel dan kalium keluar sel disertai peningkatan kalsium di dalam sel. Peningkatan kalsium ini akan mengaktifkan calpain, protease yang akan menghancurkan sitoskeleton protein, sehingga menyebabkan kematian sel. Peningkatan kalsium akan menstimuli pelepasan glutamat melalui aktivasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), yang juga akan meningkatkan kalsium di sitosol dan mitokondria. Peningkatan kalsium di mitokondria, mengakibatkan disfungsi mitokondria, untuk membentuk energi, dan terjadi peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan mengaktifkan kaskade apoptosis.⁷

Respon inflamasi pada COT disebabkan berbagai faktor, seperti aktivasi sel imun di susunan saraf pusat (SSP), dan infiltrasi sel imun perifer yang disebabkan karena perubahan permeabilitas sawar darah otak, yang semuanya akan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, adhesi molekuler, kemokin dan terbentuknya reaktif spesies oksigen dan nitrogen dan faktor komplemen, yang akan mengakibatkan edema serebri, peningkatan tekanan intrakranial yang semuanya akan mempengaruhi kesembuhan COT.⁸

Penatalaksanaan COT

COT merupakan penyakit yang kompleks sehingga memerlukan perhatian yang sangat serius karena berkaitan dengan seluruh sistem dalam tubuh. Seluruh sistem dalam tubuh seperti jantung dan paru yang akan berpengaruh terhadap SSP harus diberi perhatian. Saat ini belum ada terapi farmakologi yang spesifik untuk memperbaiki tingkat kesembuhan COT, sehingga perawatan di ruangan intensif akan memberi hasil yang lebih baik. Tujuan terapi intensif adalah untuk mengembalikan homeostasis tubuh ke kondisi normal.⁹

Peran neuroprotektor pada COT

Terapi neuroprotektor dengan mekanisme yang belum begitu jelas memberi perbaikan pada binatang coba, tetapi begitu diterapkan pada manusia hasilnya sangat tidak memuaskan, serta hasilnya tidak konsisten untuk perbaikan hasil terapi pada COT. Beberapa faktor yang menyebabkan hasilnya tidak memuaskan pada manusia adalah kurangnya pengetahuan tentang mekanisme cedera otak sekunder, terbatasnya metode untuk membuat trauma multipel pada binatang coba, tidak diketahui dengan pasti konsentrasi obat di SSP binatang

coba, tidak bisa menentukan waktu yang tepat dalam pemberian terapi, dan pasien yang sangat heterogen dibandingkan dengan percobaan binatang.¹⁰

Tujuan dari terapi neuroprotektor adalah melindungi/mengurangi kerusakan otak sekunder. Obat yang pernah diteliti adalah:

a. Cerebrolysin

Pasien yang diterapi dengan cerebrolysin menunjukkan *Glasgow outcome score* (GOS) tiga kali lebih baik dibanding kontrol (*pooled* OR 3,019; 95% CI 1,76-5,16; $p < 0,001$). Cerebrolysin meningkatkan kemampuan kognisi pada 90 pasien (*pooled* OR 3,08; 95% CI 1,82-5,21; $p < 0,001$). Namun ketahanan hidup pasien yang diberikan cerebrolysin tidak berbeda dengan kontrol pada dua uji coba klinis dengan bias risiko tinggi. (103 pasien; *pooled* OR 2,81; 95% CI 0,905-8,76) (0775y).⁴

b. Citicolin

Cytidine 5-diphosphocholine (CDP-*choline* atau citicolin) merupakan substansi yang dihasilkan oleh tubuh untuk sintesis *phosphatidylcholine*, komponen sel membran yang terdegradasi saat iskemik serebral yang melepaskan asam lemak toksik dan radikal bebas. Pemberian citicolin eksogen pada pasien cedera kepala diduga dapat mengurangi fase sekunder dari patofisiologi cedera kepala karena edema serebral, mengurangi terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan lipid peroksidase, serta meningkatkan fungsi neuron kolinerjik-dependen. Cedera kepala menyebabkan berkurangnya fosfolipid membran sel yang mengarah pada kegagalan pompa natrium-kalium. Hal ini menyebabkan akumulasi cairan intraselular. Selain itu edema sitotoksik juga menambah beban pada edema vasogenik dengan menghancurkan sawar darah otak.¹¹

Studi meta-analisis pada 13 uji klinis menunjukkan pasien yang diterapi dengan citicolin tidak berbeda dengan kontrol berdasarkan nilai GOS. Efek yang bermakna secara statistik didapatkan pada kemampuan kognisi pada 1.291 pasien (*pooled* OR 1,35; 95% CI 0,58-3,16; $p = 0,478$). Citicolin tidak mempengaruhi survival (1.037 pasien; *pooled* OR 1,38; 95% CI 0,855-2,239) (0775y). Penelitian yang dilakukan oleh *Citicoline Brain Injury Treatment Trial* (COBRIT) dengan memberikan regimen citicolin 2.000 mg per oral atau plasebo selama 90 hari pada pasien dengan cedera kepala menunjukkan citicolin pada fase akut ataupun post akut tidak memberikan perbaikan secara fungsional maupun status kognitif. Hal ini mungkin disebabkan oleh mungkin terapi tidak efektif atau patofisiologi yang heterogen dari cedera kepala. Mungkin diperlukan obat dengan mekanisme kerja yang spesifik pada jenis cedera kepala untuk memberikan hasil yang positif.

Hal yang berbeda didapatkan dari penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Secades pada 12 uji klinis berdasarkan *random effect model*, citicolin dapat berhubungan dengan peningkatan GOS yang signifikan dengan (OR 1,815; 95%CI 1,302-2,530), namun dengan heterogenitas yang bermakna signifikan akibat rentang waktu antar studi yang panjang. Efek citicolin paralel dengan peningkatan standar perawatan yang mungkin menyebabkan perbaikan hasil terapi.

Walaupun citicolin tidak meningkatkan hasil dari cedera kepala, substansi ini tetap memiliki manfaat. Meta-analisis terapi neuroprotektif dapat meningkatkan kognisi 2,62 kali dibandingkan dengan kontrol (364 pasien; OR 2,62; 95% CI 1,48-4,62; $p < 0,001$) pada studi dengan bias risiko tinggi, namun tidak berbedanya signifikan pada bias risiko rendah. Citicolin bermanfaat dalam penyakit neurodegeneratif seperti *mild vascular cognitive impairment* dalam memperbaiki kemampuan memori. Studi yang dilakukan oleh IDEALE menunjukkan pemberian citicolin oral selama lebih dari sembilan bulan meningkatkan skor *Mini Mental State Examination* (MMSE), serta memperbaiki *mood* dengan peningkatan noradrenalin dan dopamin.¹²

Citicolin oral telah terbukti aman dan tidak memiliki efek samping, sehingga citicolin tetap digunakan sebagai suplemen tambahan. Citicolin memiliki efek pada tiga kelompok target, yaitu pasien dengan gangguan memori, pasien pemulihan dari stroke atau cedera kepala, dan orang sehat dalam rentang umur berapapun yang memerlukan peningkatan kemampuan memori atau konsentrasi.¹³

c. Barbiturat

Barbiturat mampu menurunkan tekanan intrakranial yang menyertai cedera kepala dan sering digunakan pada peningkatan tekanan intrakranial yang refrakter dengan obat lain serta operasi. Barbiturat menurunkan tekanan intrakranial dan aliran darah serebral untuk kebutuhan metabolik regional. Dengan menurunkan metabolisme serebral, barbiturat dapat menurunkan kebutuhan metabolisme sehingga menurunkan volume darah otak dan tekanan intrakranial. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa barbiturate menurunkan tekanan intrakranial namun tidak terdapat bukti berkaitan dengan berkurangnya kematian atau disabilitas. Barbiturat dapat meningkatkan kejadian hipotensi pada pasien dengan cedera kepala berat. Hal ini disebabkan untuk mengimbangi efek dari tekanan perfusi serebral dari penurunan tekanan intrakranial. Selain itu barbiturat juga dapat menurunkan suhu tubuh dengan signifikan.¹⁴

d. Progesteron

Efek non-neurologi progesteron telah diketahui secara luas, namun beberapa penelitian menunjukkan steroid ini juga memiliki efek neuroprotektif. Progesteron terdapat di otak laki-laki dan perempuan dalam jumlah kecil dengan konsentrasi yang serupa. Reseptor progesteron tersebar pada sistem saraf pusat. Mekanisme progesteron sebagai neuroprotektif masih belum diketahui secara pasti, terdapat beberapa studi yang menyatakan progesteron dapat memodulasi eksitotoksistas, rekonstruksi sawar darah otak, mengurangi edema serebral, dan menurunkan sitokin inflamasi serta apoptosis.^{15,16}

Penelitian yang dilakukan pada hewan telah menunjukkan progesteron dapat mengurangi edema serebral, mencegah berkurangnya neuron, dan meningkatkan fungsi. Penelitian yang dilakukan oleh Wright dkk¹⁷, pada pasien dengan cedera kepala menunjukkan pemberian progesteron secara intravena tidak memiliki efek samping yang berbahaya dan mungkin memberikan keuntungan pada pasien dengan cedera kepala. Penelitian dalam fase 2 oleh

Wright dkk¹⁷ menunjukkan progesteron memberikan luaran yang lebih baik pada pasien dengan COT sedang dibandingkan dengan kontrol.

e. Kombinasi Progesteron dan Vitamin D

Terdapat studi yang memberikan kombinasi progesteron dengan vitamin D. Vitamin D merupakan hormon seksteroid yang telah menunjukkan peran neuroprotektif pada beberapa model. Kombinasi progesteron dan vitamin D bersifat komplementari dan sinergi. Vitamin D bersifat pleiotropik memiliki mekanisme aksi yang berbeda dan berperan pada jalur protektif yang tidak dilindungi oleh progesteron. Defisiensi vitamin D juga dapat mengganggu proses fisiologi yang berkaitan dengan fungsi sistem saraf pusat, serta menurunkan efek dari progesterone.³

f. Eritropoitin

Pada percobaan preklinik eritropoitin mempunyai efek neuroprotektif untuk stroke iskemik dan COT, yaitu mengurangi volume lesi yang kemungkinan oleh efek mengurangi reaksi proinflamasi. Berdasarkan data ini kemudian dibuat penelitian pada pasien memperlihatkan ada perbaikan luaran pada penelitian fase 2 dan 3 untuk pasien dengan stroke. Pada COT sedang dikerjakan penelitian fase 2, dengan luaran yang akan dinilai adalah *Glasgow Outcome Scale* dan biomarker kematian sel. Penelitian multisenter sedang dikerjakan pemberian eritropoitin pada COT sedang dan berat di Australia, New Zealand, Saudi Arabia, Perancis, Jerman, dan Irlandia.¹⁸

g. Statin

Statin atau *3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMGCoA) *reductase inhibitor* adalah penghambat biosintesis kolesterol, dengan efek pleiotropik, sehingga juga mempunyai efek neuroprotektif. Pada pembuluh darah mikro, statin mempunyai efek meningkatkan produksi *endothelium-derived nitric oxide*, mengurangi inflamasi vaskuler. Pada binatang coba dengan COT, statin memperbaiki perfusi serebral dan mengurangi hipertermi yang berlebihan, memproteksi neuron dari aktivasi reseptor NMDA sehingga memperbaiki kehidupan sel neuron, dengan meningkatkan neurogenesis, dan aktivasi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Penelitian fase 2 dengan rosuvastatin memperlihatkan perbaikan amnesia, disorientasi pada COT.^{19,20}

h. Minosiklin

Minosiklin adalah generasi kedua tetrasiklin dan mempunyai efek neuroprotektif, dengan menekan produksi sitokin proinflamasi. Minosiklin digunakan pada model COT memperlihatkan perbaikan fungsi neurologi karena bisa mengurangi aktivasi mikroglia dan apoptosis. Apoptosis yang terjadi tidak karena terapi dengan minosiklin tetapi karena penekanan produksi sitokin proinflamasi, yang diakibatkan oleh aktivasi mikroglia. Efek minosiklin disini adalah menghambat aktivasi mikroglia. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jangka waktu lebih panjang supaya bisa diterapkan pada manusia.^{21,22}

i. Diketopeparzines

Diketopeparzines adalah suatu peptida yang dibuat berdasarkan suatu peptida yaitu *tripeptide thyrosine-releasing hormone* (TRH). TRH mempunyai efek neuroprotektif pada percobaan binatang dan pada manusia dengan jumlah sampel kecil dan tanpa efek samping yang berarti. TRH mempunyai efek neurotropik dengan cara menekan beberapa faktor yang mengakibatkan trauma sekunder seperti kalpalin siklin dan meningkatkan regulasi neurotropik faktor seperti BDNF, HSP 70. Karena efek neurotropik dan efek samping yang ringan maka diketopeparzines merupakan obat yang perlu diteliti untuk penelitian klinik.²³

j. Nimodipin

Di antara golongan *calcium channel blocker*, nimodipin yang paling sering diteliti dalam COT. Berbagai penelitian mengenai efikasi nimodipin dalam COT, namun tidak ada yang memberikan keuntungan pada pengobatan COT. Terdapat satu penelitian yang menunjukkan bahwa nimodipin memberikan keuntungan terapi pada pasien dengan perdarahan subaraknoid trauma.²⁴ Disregulasi kalsium intraselular merupakan jalur utama kematian serta disfungsi mitokondria pada COT. Kalsium intraselular yang berlebihan mengaktifkan enzim perusak seperti calpains yang dapat mendegradasi sitoskeleton. Hiperkalsemia juga menyebabkan disfungsi mitokondria, yang memperberat eksositosis dan memicu produksi radikal bebas yang dapat berujung pada kematian sel. Degradasi spektrin yang merupakan komponen penting sitoskeleton, dapat diukur dalam serum, yang saat ini sedang diteliti untuk menjadi biomarker COT.²⁵

k. Anti inflamasi

Proses inflamasi yang terjadi setelah COT sangat kompleks, jarang dipelajari dan melibatkan berbagai mediator seluler dan non seluler. Beberapa respons inflamasi mengekskresikan cedera sekunder dan yang lainnya memberikan dampak positif seperti fagositosis dalam memindahkan debris seluler dan memperbaiki lingkungan mikro untuk pertumbuhan regeneratif. Percobaan *Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury* (CRASH) menunjukkan anti-inflamasi non selektif seperti metilprednisolon dan dexamethasone berbahaya diberikan pada COT karena meningkatkan insiden pneumonia dan kematian akibat komplikasi non kranial seperti infeksi. Berbagai obat anti-inflamasi telah diteliti dalam percobaan manusia. Penelitian menggunakan deltibant (Bradycor) yang merupakan antagonis bradikinin dihentikan akibat efek negatif yang ditemukan dalam percobaan hewan.²⁶

l. Magnesium sulfat

Hipotesis menyebutkan magnesium berperan dalam patofisiologi COT. Magnesium memproteksi neuron dari iskemik serebri sehingga akan memperbaiki kehidupan sel neuron setelah trauma serebri, melalui mekanisme menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatori, memblokir reseptor NMDA, kanal kalsium, dan menekan *cortical spreading depression*. Setelah trauma serebri, total magnesium menurun.²⁷ Penelitian oleh Burd dkk²⁸ pada tikus dengan trauma otak magnesium bermanfaat memperbaiki luaran. Hasil analisis McConeghy dkk²⁹ magnesium tidak memberikan luaran yang bermakna pada COT akut.

Simpulan

Hingga saat ini terapi neuroprotektif yang tepat untuk cedera kepala masih belum ditemukan. Hal ini disebabkan oleh patofisiologi yang heterogen dari cedera kepala dan banyaknya komorbid yang dapat menyertainya. Beberapa obat telah diteliti sebagai neuroprotektif namun belum ada yang memberikan hasil memuaskan.

Daftar Pustaka

1. Secades JJ. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *J Trauma Treat.* 2014;4:227.
2. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai of Medicine.* 2009;76:97-104.
3. Cekic M, Cutler SM, Van-Landingham JW, Stein DG. Vitamin D deficiency reduces the benefits of progesterone treatment after brain injury in aged rats. *Neurobiology of Aging.* 2011;32:864-874.
4. Sayed IE, Zaki A, Fayed AM, Shehata GM, Abdelmonem S. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev.* 2016.
5. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, et al. *Cell Mol Neurobiol.* 2016.
6. Shetty AK, Mishra V, Kodali M, Hattiangady B. Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficit in mild traumatic brain injury by blast shock waves. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:32.
7. Cheng G, Kong RH, Zhang LM, Zhang JN. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeting multipotent therapeutic strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;167(4):699-719.
8. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016.
9. Losiniecki A, Shutter L. Management of traumatic brain injury. *Current Treatment Opinions in Neurology.* 2010;12:142-154.
10. Loane DJ, Stoica BA, Faden AI. Neuroprotection for traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:343-366.
11. Tan HB, Wasiak J, Rosenfeld JV, O'Donohoe TJ, Gruen RL. Citicoline (CDP-choline) for traumatic brain injury (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;Issue 8.
12. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs.* 2014;28:185-193.
13. Grieb P. Citicoline: A Food That May Improve Memory. *Med Sci Rev.* 2015;2:67-72.
14. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;Issue 12.
15. Pettus EH, Wright DW, Stein DG, et al. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res.* 2005;1049:112-119.

16. Wright DW, Bauer ME, Hoffman SW, et al. Serum progesterone levels correlate with decreased cerebral edema after traumatic brain injury in male rats. *J Neurotrauma*. 2001;18:901-909.
17. Wright DW, Kellerman AL, Hertzberg VS, Clark PL, Goldstein F, Frankel M. Pro TECT: A Randomized Clinical Trial of Progesteron for Acute Traumatic Brain Injury. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49:391-402.
18. Nichol A, French G, Little L, et al. Erythropoietine in traumatic brain injury study. Randomized controlled trial study. Nichol et al., trial. 2015.
19. Tapia-Perez JH, Sancez-Aquikar M. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientasi after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25:1.011-1.017.
20. Wu H, Lu D, Jiang H, Xiong Y, Qu C, Li B. Simvastatin-mediated upregulation of VEGF and BDNF, activation of the PI3K/Akt pathways, and increase of neurogenesis are associated with therapeutic improvment after tarumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25:130-139.
21. Homsí S, Piaggio T, Crosi N, et al. Blockade of acute microglia activation by mionocycline promotes neuroprotector and reduce locomotor activity after closed head injury in mice: a twelve- week follow up sutdy. *J Neurotrauma*. 2010;27:911-921.
22. Ng SY, Sempel BD, Morganti-Kosmann MC, Bye N. Attenuated of microglia activation with minocycline is not associated with changes in neurogenesis after focal traumatic brain injury in adult mice. *J Neurotrauma*. 2012;29:1.410-1.425.
23. Loane DJ, Faden AI. Neurotection for traumatic brain injury: translation challenges and emerging tharapeutic strategies. *Trends in Pharmacological Science*. 2010;31:596-604.
24. Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. German tSAH Study Group. *J Neurosurg*. 1996;85:82–89.
25. Hawryluk GWJ, Bullock RB. Past, Present, and Future of Traumatic Brain Injury Research. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;1-22.
26. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma*. 2002;19:503–557.
27. Sen A, Gulati A. Use magnesium in traumatic brain injury. The Americans Society for experimental Neuro Therapeutics Inc. 2010;7:91-99.
28. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfat reduce inflammation-associated brain injry in fetal mice. *Americans Journal of Obsetetric & Gynecology*. 2012;292e:1-9.
29. McConeghey KW, Hatton J, Hughes J, Cook AM. A Review of neuroprotection pharmacology and therapies in patients with acute traumatic brain injury. *CNS Drugs*. 2012;26(7):613-636.

Abstrak

Trauma kepala dapat didefinisikan sebagai trauma mekanik terhadap kepala, baik secara langsung maupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis (gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial) baik temporer maupun permanen. Penyebab cedera kepala pada anak yang tersering adalah jatuh, diikuti dengan kecelakaan lalu lintas. Penegakan diagnosis untuk pasien anak dengan trauma kepala dapat dilakukan berdasarkan anamnesis, survei primer, yaitu *Airway, Breathing, Circulation*, tingkat kesadaran (*Glasgow Coma Scale* dan *AVPU*), serta survei sekunder, pemeriksaan fisik umum serta lingkaran kepala untuk anak berusia di bawah 1 tahun, pemeriksaan neurologis, meliputi pemeriksaan saraf kranialis, defisit neurologis, dan pemeriksaan penunjang. Evaluasi disabilitas dan pemeriksaan neurologi juga diperlukan untuk pasien trauma kepala. Anak dengan trauma kepala dikatakan memiliki prognosis yang lebih baik daripada orang dewasa.

Latar Belakang

Cedera kepala merupakan salah satu penyebab utama kematian pada anak-anak maupun orang dewasa. Kasus trauma terbanyak disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas, kecelakaan saat bekerja, kecelakaan olahraga, jatuh dari ketinggian, maupun akibat kekerasan. Setiap trauma kepala yang telah mengakibatkan penurunan kesadaran atau koma walaupun terjadinya dalam waktu yang sangat singkat dapat menimbulkan suatu kerusakan struktural pada otak. Kerusakan itu bisa jadi berupa kelainan yang *reversible*, tetapi dapat pula menjadi kerusakan yang permanen. Penyebab utama trauma kepala pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun adalah terjatuh, sedangkan penyebab utama cedera pada remaja berusia 15 tahun ke atas adalah kecelakaan kendaraan bermotor. Prevalensi kecacatan di antara semua orang yang menderita trauma kepala di masa kanak-kanak tidak diketahui, namun di antara mereka yang dirawat di rumah sakit dapat diperkirakan sebanyak 20%. Oleh karena angka kejadian cedera kepala pada anak cukup tinggi, maka perlu dilakukan diagnosis dini, perawatan, pengobatan serta mengamati perjalanan penyakit merupakan kunci dalam menanggulangi cedera kepala.

Definisi

Trauma kepala dapat didefinisikan sebagai trauma mekanik terhadap kepala, baik secara langsung maupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis (gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial) baik temporer maupun permanen.¹

Menurut *Brain Injury Association of America*, cedera kepala adalah suatu kerusakan pada kepala, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar, yang dapat

mengurangi atau mengubah kesadaran yang mana menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik.²

Epidemiologi

Di Inggris, jumlah anak yang masuk ke rumah sakit karena cedera kepala meningkat 6 kali selama 20 tahun terakhir, sedangkan di Amerika sekitar 300.000–400.000 per tahun anak dirawat karena cedera. Pada penelitian di *St. Louis Children's Hospital* yang dilakukan Quayle et al, dari 322 anak yang dirawat 27% terjadi kerusakan intrakranial sedangkan fraktur kepala 16% dengan gambaran klinis yang tidak jelas.³ Di India, dilakukan penelitian retrospektif oleh Suresh et al, dari 340 anak yang diteliti terdapat 95 anak dengan Skala koma Glasgow (SKG) <8, sedangkan 96 anak dengan (SKG) 9-12, 152 anak dengan (SKG) 13-15, dan ternyata 95 anak dengan hematoma epidural (EDH). Data di bagian Neurologi FKUI/RSCM pada tahun 2000, jumlah kasus cedera kepala <15 tahun sebanyak 92 kasus yang terdiri dari 73% cedera kepala ringan, 19,5% cedera kepala sedang, 76% cedera kepala berat.⁴

Trauma kepala pada anak-anak dan remaja berusia antara 0 sampai 20 tahun dalam penelitian yang mewakili populasi di Amerika Utara, Eropa, Australia, dan Selandia Baru menghasilkan perkiraan median kejadian tahunan dari trauma kepala pada masa kanak-kanak didapatkan hasil yaitu 691 per 100.000 penduduk yang dirawat di departemen gawat darurat, 74 per 100.000 dirawat di rumah sakit, dan 9 per 100.000 mengakibatkan kematian. Laki-laki memiliki risiko cedera yang lebih tinggi daripada wanita yaitu 1,4 kali lebih tinggi di antara mereka yang berusia kurang dari 10 tahun dan 2,2 kali di antara mereka yang berusia lebih dari 10 tahun. Penyebab utama trauma kepala pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun adalah terjatuh, sedangkan penyebab utama cedera pada remaja berusia 15 tahun ke atas adalah kecelakaan kendaraan bermotor. Prevalensi kecacatan di antara semua orang yang menderita trauma kepala di masa kanak-kanak tidak diketahui, namun di antara mereka yang dirawat di rumah sakit dapat diperkirakan sebanyak 20%.²

Etiologi

Kecelakaan kendaraan bermotor mencapai 27-37% dari semua penyebab cedera kepala pada anak. Dalam kebanyakan kasus, melibatkan anak-anak di bawah 15 tahun, korbannya adalah pejalan kaki dengan usia anak 5-9 tahun yang merupakan penyebab kematian paling umum kedua. Orang dewasa muda dengan usia 15-19 tahun cenderung menjadi penumpang dalam kecelakaan, dan alkohol sering menjadi faktor pendukung. Terjatuh adalah penyebab paling umum cedera pada anak-anak di bawah 4 tahun dan berkontribusi pada 24% kasus trauma kepala. Kegiatan rekreasi memiliki distribusi musiman, dengan puncak selama musim liburan, kegiatan rekreasi mewakili 21% dari semua penyebab cedera kepala pada anak-anak dengan kelompok usia terbesar antara 10-14 tahun.⁵

Kekerasan pada anak menyumbang 10% dari semua cedera otak pada anak, dan cedera terkait dengan senjata api mencapai 2%. Pelecehan anak telah diidentifikasi sebagai penyebab cedera otak pada 245 pasien anak di bawah 2

tahun di Amerika. Pada anak-anak di bawah 3 tahun, kedalaman cedera kepala berhasil digunakan untuk menentukan penyebab dan mekanisme cedera.^{5,6}

Patofisiologi

Patofisiologi cedera kepala dibagi menjadi dua yaitu cedera kepala primer dan cedera kepala sekunder. Cedera kepala primer terjadi saat kecelakaan dan dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu fokal dan difus. Bentuk kerusakan fokal adalah laserasi kulit kepala, fraktur tengkorak, kontusio korteks fokal, perdarahan intraserebral dan ekstraserebral. Sedangkan bentuk kerusakan difus adalah *petechial white matter hemorrhage with diffuse vascular injury* dan *diffuse axonal injury*. Pada cedera kepala sekunder melibatkan tahapan biokimia, seluler, dan molekuler. Mekanisme yang bisa terjadi adalah terjadi eksitoksisitas, dimana terjadi proses eksitasi glutamat dan asam amino menyebabkan kerusakan neuron. Jumlah yang berlebihan dari neurotransmitter glutamat bersifat toksik pada otak sehingga terjadi influks berlebihan natrium dan keluarnya kalium dan influks kalsium ke dalam sel yang mengakibatkan pembengkakan dan penghancuran sel. Akibat lain dari eksitotoksisitas adalah depolarisasi mitokondria, peningkatan oksigen radikal bebas, apoptosis dan kematian sel akibat nekrosis. Mekanisme sekunder lainnya yang terjadi adalah terdapat inflamasi akut setelah cedera kepala. Faktor-faktor yang berperan adalah NF- κ B, TNF, IL-1, ICE (*Interleukin-1 converting enzyme*) eicosanoids, neutrofil, dan makrofag.

Klasifikasi

Setiap guncangan pada kepala dapat menyalurkan energi menembus tulang tengkorak, meningen hingga ke otak. Maka klasifikasi trauma kepala didasarkan pada anatomi kepala meliputi:^{7,8}

1. Kulit kepala
 - Luka tertutup: luka yang tidak menyebabkan kerusakan pada jaringan ada pada permukaan
 - Luka terbuka: luka yang menyebabkan kulit atau jaringan di permukaan rusak
2. Fraktur tulang tengkorak
 - Fraktur linier: diskontinuitas tulang tengkorak yang tidak mengakibatkan pergeseran fragmen tulang
 - Fraktur diastetik: diskontinuitas tulang tengkorak yang terjadi pada sutura sehingga terjadi pemisahan sutura kranial
 - Fraktur basis kranii: diskontinuitas pada tulang tengkorak bagian dasar
Klinis dari fraktur basis kranii adalah hematoma periorbital (mata rakun), memar pada mastoid (tanda *Battle*), darah atau cairan likuor dari saluran telinga eksternal atau *haemotympanum*. Tes cairan likuor yang bisa dikerjakan adalah *transferrin 2*.
 - Fraktur depresi: diskontinuitas tulang tengkorak dimana fragmen tulang mengalami pergeseran melewati tabula interna atau eksterna
3. Cedera otak
 - Komosis Serebri (*concussion*):
Merupakan proses patofisiologi karena trauma yang menyebabkan gangguan fungsi neurologi dan dapat sembuh spontan. Gejala yang

muncul adalah hilangnya kesadaran yang umumnya terjadi selama kurang lebih 30 menit, dan bisa terjadi langsung atau beberapa menit setelah cedera (bisa terjadi/tidak). Pada pemeriksaan CT *scan* atau MRI dapat tidak didapatkan gambaran lesi apapun walaupun sudah terjadi kerusakan mikroskopik di akson, sehingga penegakan diagnosis berdasarkan klinis pasien.

- Kontusio serebri dan laserasi:
Merupakan perdarahan pada jaringan korteks akibat pecahnya pembuluh darah kapiler dapat berupa perdarahan kecil dengan gejala minor ataupun mayor dengan disertai edema otak dan peningkatan tekanan intrakranial. Jejas yang terdapat tepat di bawah titik trauma disebut jejas *coup*. Sedangkan jejas yang muncul pada sisi kontralateral titik trauma disebut jejas *countercoup*.
- Hematoma epidural (EDH):
Perdarahan yang cepat akibat robekan arteri meningeal media. Manifestasi klinis yang khas adalah *lucid interval*, yaitu periode sadar di antara dua periode penurunan kesadaran yang dapat terjadi dalam waktu 24 jam. Gejala lain yang dapat terjadi yaitu sakit kepala, mual, muntah, kejang, defisit neurologis fokal. Pada CT *scan* terdapat gambaran berbentuk bikonveks karena akumulasi darah di antara tulang tengkorak dan durameter. Pada EDH akut pada CT *scan* terdapat gambaran *swirl sign*. Pada EDH kronis terdapat gambaran yang tidak terlalu hiperdens karena gumpalan darah sudah mengalami resorpsi.
- Hematoma subdural (SDH):
Perdarahan akibat robekan atau pecahnya *bridging vein* yang terletak antara korteks serebri dan sinus venosus tempat vena bermuara. Berdasarkan perjalanan waktu terjadinya gejala akibat perdarahan ini, SDH dibagi menjadi 3 jenis, yaitu akut, subakut, dan kronis. Manifestasi klinis yang terjadi tergantung pada besarnya lesi dan efek penekanan yang ditimbulkan, seperti gangguan *behavior*, paresis, dan peningkatan tekanan intrakranial. Pada CT *scan* kepala didapatkan gambaran hiperdens berbentuk konkaf atau menyerupai bulan sabit yang biasa disebut *crescentic sign*.
- Hematoma subarakhnoid (SAH) :
Perdarahan akibat robeknya aneurisma atau malformasi arterivena yang berada di antara arakhnoid dan piameter, gambarannya mengikuti bentuk sulkus. Gejalanya dapat berupa nyeri kepala, mual, muntah, penurunan kesadaran, dan kaku kuduk. Pemeriksaan yang dapat dilakukan pada SAH adalah pemeriksaan CT scan dengan atau tanpa angiografi, *Transcranial Doppler* (TCD), lumbal pungsi, dan funduskopi. Diagnosis harus ditegakkan secara dini agar tidak terjadi komplikasi yang lebih lanjut. Komplikasi yang dapat terjadi yaitu perdarahan ulang, vasospasme, hidrosefalus, dan edema serebri. Komplikasi ekstrakranial yang dapat terjadi berupa gangguan irama jantung, *neurogenic pulmonary edema*, infark miokard, *stress ulcer*, hiponatremia.

- Hematoma Intracerebral:
Perdarahan ini terjadi akibat ruptur pembuluh darah intraparenkim. Cedera *multiple* pembuluh darah kecil bisa disertai oleh perdarahan kecil yang selanjutnya menjadi perdarahan besar yang dalam. Tingkat keparahan bergantung pada ukuran pembuluh darah, tekanan darah, dan kelainan darah.
- Cedera aksion difus (DAI):
Terjadi cedera makroskopik dan mikroskopik *multiple* yang biasanya terletak pada korpus kalosum, hipotalamus, *midbrain* dan pons. Pada foto radiologi lokasi DAI terletak pada di dalam lobus frontal dan temporal. Pemeriksaan CT *scan* mempunyai sensitivitas paling rendah untuk mendeteksi DAI. Pemeriksaan MRI lebih sensitif untuk mendeteksi DAI tanpa perdarahan. Sedangkan pemeriksaan T2 *weighted* GRE dan SWI mempunyai sensitivitas paling tinggi untuk DAI dengan perdarahan. SWI adalah teknik terbaru yang terbukti lebih sensitif dibandingkan T2 *weighted* GRE. Secara klinis, pasien biasanya dalam keadaan koma dengan kelainan motorik bilateral dan tanda Babinski positif.

Diagnosis

Penegakan diagnosis untuk pasien anak dengan trauma kepala dapat dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis perlu dilakukan secara terperinci untuk mengetahui lokasi cedera dan cara terjadinya cedera atau mekanisme trauma, adanya gangguan kesadaran atau tidak, gejala penyerta seperti gejala peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala, mual disertai muntah, emesis, kejang dan hilang ingatan jangka pendek), gejala akibat fraktur basis kranii, adanya amnesia post trauma, adanya defisit neurologis, cedera di bagian tubuh lain, dan riwayat penyakit dahulu (trauma sebelumnya, riwayat kelainan darah, dan lain sebagainya). Menetapkan mekanisme cedera penting dalam menilai risiko cedera kepala dan/atau cedera tulang belakang.⁷

Pemeriksaan fisik dimulai dari pemeriksaan tanda vital, dimana dapat ditemukan trias *cushing* yang merupakan tanda peningkatan tekanan intrakranial yang lama. Trias *cushing* meliputi hipertensi, bradikardi dan nafas yang ireguler. Pemeriksaan umum juga dilakukan untuk melihat kemungkinan adanya trauma seperti laserasi pada kulit kepala dan perdarahan pada kulit kepala berupa sefal hematoma atau subgaleal hematoma. Sefal hematoma merupakan perdarahan pada bagian periosteum yang tidak dapat melewati sutura sehingga dapat dibedakan dengan subgaleal hematoma. Trauma kepala juga dapat berupa fraktur basis kranii yang biasanya timbul dengan gejala seperti hemotimpanum, otorea, rinorhea, memar periorbita dan memar belakang telinga. Selain pada kepala, perlu juga dilakukan pemeriksaan untuk kemungkinan adanya kelainan pada bagian tubuh yang lain seperti cedera intrabdominal, dll.

Pemeriksaan awal pada pasien cedera kepala dapat dilakukan Survei primer, yaitu:

- A. Menilai dan mengamankan jalan nafas dan memastikan tulang belakang servikal tidak ada tanda cedera dan imobilisasi
- B. Menilai pernafasan dan memberikan oksigen

- C. Menilai sirkulasi, mendapatkan akses intravena, dan dimulai resusitasi cairan jika ada indikasi (tanda-tanda hipovolemi/syok)
- D. Tentukan tingkat kesadaran menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS) atau skala AVPU, dan memeriksa ukuran pupil, simetri dan reaksi terhadap cahaya
- E. Periksa glukosa darah, dan atasi jika abnormal

Pemeriksaan neurologi harus ditinjau kembali setelah pengobatan hipoksemia dan hipotensi. GCS terbaik setelah resusitasi digunakan untuk klasifikasi keparahan cedera kepala. Pasien dengan GCS 13-15 dikategorikan sebagai trauma kepala ringan, 9-12 sebagai trauma kepala sedang, 3-8 sebagai trauma kepala berat.

<i>GLASGOW COMA SCALE</i>		
Respon Membuka Mata	Respon Motorik	Respon Verbal
4. Spontan	6. Mengikuti perintah	5. Orientasi baik
3. Dipanggil	5. Lokalisasi pada nyeri	4. Bingung
2. Rangsangan nyeri	4. Menarik fleksi	3. Tidak sesuai
1. Tidak ada respons	3. Abnormal fleksi	2. Mengerang
	2. Ekstensi	1. Tidak ada respons
	1. Tidak ada respons	

AVPU adalah penilaian neurologis yang cepat dan sederhana. Hal ini pada dasarnya sama dengan menentukan respon motor dari GCS. Berguna pada anak-anak (pra verbal)

AVPU (Untuk Anak dibawah 2 tahun)
Waspada
Respon terhadap suara
Respon terhadap nyeri: Bertujuan – melokalisasi Tidak bertujuan: menariki, abnormal fleksi atau ekstensi
Tidak respon

Kategori berat ringannya cedera kepala

Kategori	GCS/AVPU	Gambaran Klinik	CT scan otak
Minimal	15	Pingsan (-) Defisit neurologi (-) Amnesia pasca trauma (APT) (-)	Normal
Ringan	GCS 13-15 AVPU: Respons baik terhadap nyeri	Pingsan <30 menit Defisit neurologi (-) APT <1 jam	Normal
Sedang	GCS 9-12 AVPU: Respons baik	Pingsan >30 menit s/d 24 jam Defisit neurologi (+) APT 1-24 jam	Abnormal

	terhadap nyeri		
Berat	GCS 3-8 AVPU: Tidak ada respons nyeri, tidak bertujuan	Pingsan >24 jam Defisit neurologi (+) APT >7 jam	Abnormal

Pemeriksaan respon pupil yang menunjukkan hasil yang abnormal dapat menjadi tanda adanya peningkatan tekanan intrakranial, herniasi batang otak maupun penekanan pada saraf kranialis ketiga. Edema papil juga dapat menjadi tanda peningkatan tekanan intrakranial, namun bila tidak adapun tidak dapat menyingkirkan adanya peningkatan tekanan intrakranial.⁷

Pemeriksaan lanjutan setelah survei primer adalah survei sekunder, yaitu anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Anamnesis meliputi:

- Anamnesis detail mekanisme cedera termasuk saat cedera. Tanyakan pada saksi mata termasuk mekanisme jatuh meliputi tinggi permukaan, postur jatuh, daerah kepala yang terbentur. Kecelakaan bermotor meliputi kecepatan, tempat di dalam mobil, kehilangan kesadaran atau tingkat kesadaran yang berubah di tempat kejadian atau saat dirujuk.
- Tanda neurologis fokal di tempat kejadian atau transit
- Kejang waktu sehubungan dengan kecelakaan
- Muntah
- Sakit kepala, gangguan visual, atau gejala neurologis fokal
- Amnesia-durasi pasca traumatis amnesia (PTA) dan amnesia retrograde (RGA)
- Rincian perawatan pra rumah sakit
- Tingkat perkembangan anak
- Riwayat penyakit dahulu: riwayat sakit kepala, penyakit saraf, masalah perkembangan dan gangguan hematologis
- Riwayat pengobatan dan obat yang diminum saat ini
- Alergi
- Makanan dan minuman terakhir

Pemeriksaan fisik pada survey sekunder meliputi:

- Kepala: hematoma kulit kepala sangat bermakna pada pasien anak. Fraktur depresi, fraktur dasar tengkorak (mata rakun, *Battle's sign*, memar aurikula posterior, kebocoran cairan likuor, darah di saluran telinga, atau di belakang membran timpani)
- Lingkar kepala harus diukur pada anak di bawah 1 tahun.
- Wajah: memeriksa patah tulang wajah, luka intraoral, airmata frenulum
- Leher: Imobilisasi dengan pasang *collar neck* jika cedera medula spinalis tidak bisa dikesampingkan klinisnya
- Thoraks: mencari memar, bengkak, deformitas, krepitasi tulang, luka bakar
- Pemeriksaan neurologis: memeriksa saraf kranial dan defisit neurologi

Pemilihan modalitas pencitraan untuk pasien dengan trauma kepala adalah hal yang penting. Pencitraan yang ideal dilakukan untuk pemeriksaan trauma kepala adalah CT *scan* tanpa kontras yang dapat mendeteksi kelainan intrakranial, terutama sensitif terhadap adanya perdarahan, dan fraktur tulang kepala secara bersamaan. Namun radiasi CT *scan* pada anak diketahui dapat meningkatkan risiko kanker yaitu 1 :2000. Maka CT *scan* biasanya direkomendasikan hanya pada anak dengan abnormal status mental, tanda klinis fraktur tulang kepala, hematoma kepala pada anak lebih muda dari 2 tahun, atau pada anak dengan kecurigaan peningkatan tekanan intrakranial.⁷

Indikasi absolut untuk pemeriksaan CT *scan* yaitu: GCS \leq 13 (cedera kepala sedang dan berat), terdapat defisit neurologis, cedera tembus, patah tulang tengkorak. Indikasi relatif untuk pemeriksaan CT *scan* adalah GCS 13-14 setelah 4 jam, sakit kepala parah yang persisten dan disertai muntah, periode tidak sadar >1 menit, amnesia pasca trauma >5 menit, kejang, tanda patah tulang tengkorak basis kranii, patah tulang tengkorak, pasien risiko tinggi, yaitu usia <2 tahun, cacat usia >65 tahun, pemakaian antikoagulan, penilaian sulit karena intoksikasi alkohol, dan diduga pelecehan anak.

Magnetic resonance imaging (MRI) lebih superior dibanding CT *scan*, terutama untuk cedera medula spinalis. Pemeriksaan radiologi pada beberapa area tubuh, termasuk tulang servikal. *A long bone series* dapat dikerjakan pada kasus kecurigaan *child abuse*. *Electroencephalography* (EEG) jarang digunakan pada trauma akut. EEG bukan indikator yang *reliable* untuk menentukan mati otak pada anak.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan awal untuk anak dengan trauma kepala meliputi pendekatan ABCDE yaitu *Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure/environment*. Selama resusitasi anak dengan trauma kepala, tulang servikal harus diimmobilisasi karena anak juga dapat berisiko mengalami cedera pada saraf servikal akibat mekanisme trauma yang terjadi. Semua pasien dengan GCS <9 harus dilakukan intubasi segera. Hal tersebut dikarenakan, semua pasien dengan GCS <9 diasumsikan tidak dapat mempertahankan *airway* dan berisiko tinggi kehilangan mekanisme proteksi *airway* seperti refleks muntah. Pada semua kasus intubasi, direkomendasikan untuk pemberian premedikasi dengan lidokain (1,5 mg/kg intravena) 2 menit sebelum tindakan untuk mengurangi peningkatan tekanan intrakranial yang berhubungan dengan laringoskop dan intubasi. Ventilasi pasien dengan intubasi harus normal untuk mempertahankan konsentrasi CO₂ pada 35 mmHg agar tidak terjadi vasokonstriksi dan perfusi ke otak terjaga. Pemasangan *orogastric tube* juga diperlukan untuk kompresi lambung, sedangkan pemasangan *nasogastric tube* (NGT) merupakan kontraindikasi karena secara teori pemasangan NGT dapat masuk ke dasar tulang kepala bila terdapat fraktur dasar tulang kepala.⁷

Pemberian cairan diperlukan bagi pasien dengan trauma kepala sedang hingga berat untuk menjaga tekanan sistolik yang memberi perfusi ke semua organ termasuk otak. Dalam menjaga tekanan sistolik dalam batas normal, biasanya diberikan cairan kristaloid isotonis secara bolus sebanyak 20 ml/kg untuk

mencegah hipotensi. Sedangkan pada pasien dengan tekanan sistolik normal namun dicurigai terdapat peningkatan tekanan intrakranial atau herniasi, dapat diberikan mannitol (0,5-1g/kg) yang dapat menurunkan tekanan intrakranial secara akut. Cairan salin hipertonis juga diketahui berhasil menurunkan tekanan intrakranial dan resusitasi cairan.⁷

Evaluasi disabilitas dan pemeriksaan neurologi juga diperlukan untuk pasien trauma kepala. Apabila ditemukan tanda perdarahan intrakranial dapat dipertimbangkan evakuasi *clot* segera dan perlu diberikan profilaksis kejang dengan terapi antikonvulsan selama 1 minggu untuk mencegah terjadinya kejang awal post trauma bukan untuk kejang onset lama.⁸

Selain itu, pemeriksaan lingkungan atau pajanan juga dilakukan untuk melihat kemungkinan adanya tanda cedera eksternal dan fraktur basis kranii. Dimana apabila ditemukan fraktur basis kranii atau fraktur tulang tengkorak perlu juga dipertimbangkan untuk tindakan operasi. Pemeriksaan gula darah juga diperlukan, apabila gula darah didapatkan <80 mg/dl perlu ditangani. Pada anak dengan gangguan memori jangka pendek dan fungsi eksekutif disarankan untuk terapi bicara dan kerja. Pada anak dengan temuan neurologi dan CT *scan* normal memiliki resiko yang sangat rendah untuk perdarahan intrakranial, maka apabila keadaan sudah stabil dapat dipulangkan.⁷

Prognosis

Anak dengan trauma kepala dikatakan memiliki prognosis yang lebih baik daripada orang dewasa. Hal tersebut dikarenakan tengkorak anak masih elastis yang dapat mengalami deformitas sehingga dapat mengasorpsi sebagian energi kekuatan fisik dan dapat memberi perlindungan pada otak.

Daftar Pustaka

1. Tanto C, Estiasari R. Kapita Selektta Kedokteran: Trauma Kapitis. Jakarta, Indonesia: Media Aesculapius, 2014.
2. Thurman, DJ. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Children and Youth. *Journal of Child Neurology*. 2014;31(1):20-27.
3. Quayle KS, Holmes JF, Kuppermann N, et al. Epidemiology of blunt head trauma in children in U.S. emergency departments. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1945-1947.
4. Dewi RM, Mangunatmadja I, Ramli Y. Karakteristik Klinis Trauma Kepala pada Anak di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta: *Sari Pediatri*. 2008;5(8).
5. Cakmakci H. Essentials of trauma: head and spine. *Pediatr Radiol*. 2009;39(Suppl 3):391-405.
6. Hymel KP, Stoiko MA, Herman BE, et al. Head injury depth as an indicator of causes and mechanisms. *Pediatrics*. 2010;125(4):712-20.
7. Japardi I. Cedera Kepala pada Anak. Medan: Universitas Sumatera Utara, 2002.
8. Astrand R, Romner B. Management of Severe Traumatic Brain Injury. Springer. 2012;11-18.

Pendahuluan

Gangguan gerak merupakan penyakit neurologi dengan beragam etiologi. Pengenalan klinis gangguan gerak merupakan langkah awal yang penting menuju diagnosis dan pengobatan. Penanganan gangguan gerak masih jauh dari memuaskan dan masih terbatas pada pemahaman neurologi dasar dan etiopatologi yang mendasari penyakit ini untuk menghasilkan strategi pengobatan yang lebih baik.¹

Neuroimunologi adalah bidang neurologi yang berkembang dengan pesat. Penelitian-penelitian baru menunjukkan mekanisme imun memiliki peran penting dalam gangguan gerak, dengan ditemukan adanya proses peradangan aktif dan kronis, auto-antibodi, mediasi oleh sel T limfosit dan berbagai mekanisme kekebalan lainnya pada gangguan gerak.¹

Pada tahun 1686, Thomas Sydenham menggambarkan kelainan pada anak-anak yang ditandai dengan serangan cepat yang tiba-tiba, tanpa disengaja dan tanpa tujuan. Gangguan gerak ini disebut "korea" dan merupakan gangguan gerak ekstrapiramidal pertama yang dideskripsikan secara klinis.¹

Korea mengandung arti menari akibat adanya gangguan fungsi pada area basal ganglia. Gerakan involunter yang terjadi sering tidak diinginkan dan tidak dapat ditahan.² Gangguan gerak pada korea Sydenham dapat bersifat bilateral atau hemikorea, sering disertai dengan gejala disartri dan hipotonia. Derajat klinisnya bervariasi dari gerakan halus ringan sampai gerakan yang kasar dan berat.¹

Korea

Definisi

Gambaran klinis korea ditandai dengan gerakan involunter yang dimulai dengan tiba-tiba, singkat, tak terduga, tanpa tujuan yang cenderung mengalir dari bagian tubuh tertentu ke bagian tubuh yang lain, tidak teratur, dan tak terduga. Korea akan tampak lebih jelas apabila pasien dalam keadaan emosi atau bila ekstremitas digerakkan dan menghilang bila pasien tidur nyenyak.³

Gerakan menahan pada korea lebih lemah dibandingkan dengan distonia dan kurang "*shocklike*" daripada mioklonus. Pergerakan korea dengan amplitudo rendah menyebabkan pasien tampak gelisah. Sedangkan korea dengan gerakan amplitudo besar yang dikenal dengan "ballismus" dapat menunjukkan gerakan ekstermitas yang ekstrem. Pergerakan seperti menari sering terlihat pada korea, dapat bersifat mendadak, dan tersentak atau lebih kontinyu dan mengalir yang disebut sebagai koreoatetosis.⁴

Penyebab

Penyebab korea dapat berupa gangguan primer dan sekunder. Korea dengan penyebab primer jarang terjadi pada masa kanak-kanak yang biasanya

bersifat hereditas (*benign familial chorea*). Korea pada anak-anak biasanya disebabkan oleh faktor sekunder dan lebih dari 100 penyebab sekunder telah diketahui, namun korea bukan satu-satunya gejala yang muncul. Penyebab korea sekunder yang paling umum pada masa anak-anak adalah demam rematik akut, lupus eritematosus sistemik (SLE), operasi jantung ("*post-pump chorea*"), dan hipoksia perinatal-iskemia.⁴

Korea Sydenham

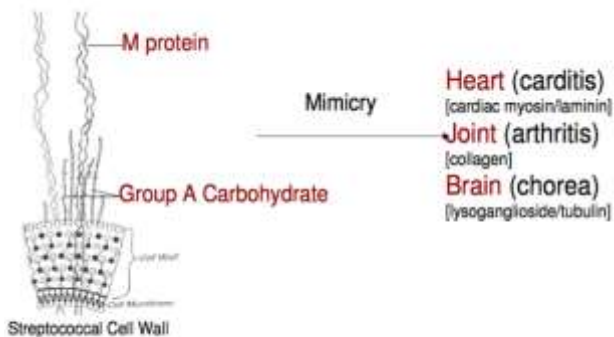
Korea merupakan salah satu kriteria mayor Jones untuk diagnosis demam rematik akut. Adanya korea tanpa kriteria yang lain dapat dipakai untuk mendiagnosis demam rematik akut. Korea Sydenham adalah manifestasi neurologi dari demam rematik sebagai *sequelae* imun dari infeksi *Streptococcus beta hemolitikus grup A* (GABHS). Meskipun telah diketahui secara luas bahwa korea terjadi setelah infeksi GABHS, seringkali sulit membuktikan adanya proses infeksi.^{4,5}

Epidemiologi

Korea Sydenham sering terjadi pada anak-anak usia 5-15 tahun, dominan pada anak perempuan dibandingkan laki-laki (2:1). Korea terjadi pada 10-40% anak dengan demam rematik akut.⁴ Lebih dari 60% pasien dengan korea Sydenham menjadi penyakit jantung rematik dikemudian hari.⁶

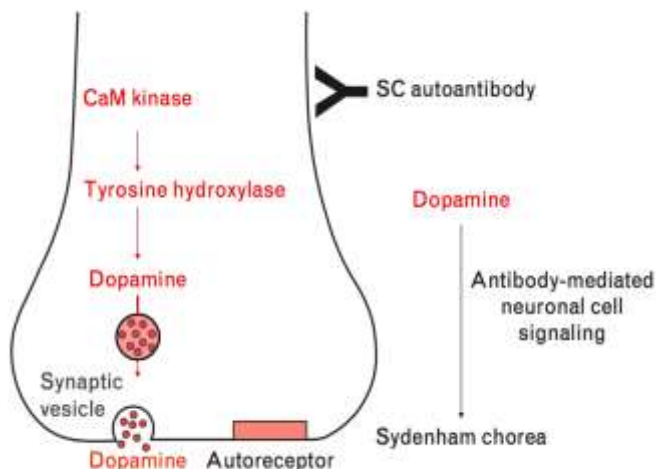
Patogenesis

Korea Sydenham adalah manifestasi neuropsikiatri dari demam rematik yang dikenal sebagai *post-streptococcal autoimmune neuropsychiatric disorder*. Mekanisme terjadinya korea Sydenham akibat adanya proses mimikri GABHS sebagai antigen dan jaringan hospes.^{6,7}



Gambar 1. Proses Mimikri Molekular pada infeksi GABHS⁵

Mekanisme mimikri molekular ini memicu terbentuknya autoantibodi dengan ditemukannya *antineuronal antibody* (IgG). IgG dapat melewati sawar darah otak akan berikatan dengan reseptor D1 dan D2 pada sel neuron dan memicu kaskade dari *calcium calmodulin dependent protein kinase II* (CaMKII), *tyrosinase hydroxylase* dan pengeluaran dopamin sehingga berpotensi terjadinya kelebihan dopamin di basal ganglia yang bermanifestasi sebagai gerakan korea.^{5,7}



Gambar 2. Mekanime terjadinya Korea Sydenham⁵

Manifestasi Klinis

Korea Sydenham terjadi beberapa minggu sampai bulan setelah infeksi GABHS.² Onset dari gejala klinis bersifat gradual dan berlangsung progresif terutama pada kekakuan dan emosi yang tidak stabil. Setelah seminggu atau lebih, gerakan korea menjadi lebih jelas, korea biasanya asimetris namun pada beberapa kasus dapat berupa separuh tubuh. Korea umumnya disertai dengan hipotonia dan disartria. Gejala klasik yang dapat ditemukan berupa:⁴

- *Spooning sign* (gerakan menyendok) akibat hiperekstensi pada sendi metakarpofalangeal
- *Milkmaid's grasp* (gerakan memegang seperti pemerah susu) saat pasien diminta untuk menggenggam jari pemeriksa yang akan dirasakan oleh pemeriksa seperti genggaman yang fluktuatif, hal ini akibat dari *motor impersistence* (ketidakmampuan untuk mempertahankan postur tubuh) dan gangguan kognitif
- *Darting tongue* (gerakan lidah yang cepat) karena adanya gerakan korea pada lidah dan *motor impersistence*
- *Hung-up reflexes* yaitu, refleks yang cepat/kuat diikuti gerakan melambat untuk mencapai posisi semula

Perubahan perilaku yang dapat dijumpai pada korea Sydenham berupa impulsif, agresif, dan perilaku obsesif-kompulsif dan emosi yang tidak stabil.⁵ Beberapa pasien mengalami perubahan perilaku yang bertahan selama berbulan-bulan. Perjalanan alamiah korea Sydenham berlangsung selama minggu sampai bulan dengan pola *waxing* dan *waning*. Korea Sydenham dapat mengalami kekambuhan dengan atau tanpa infeksi GABHS ulangan, dan risiko kambuh akan meningkat pada kehamilan (korea gravidarum) dan penggunaan kontrasepsi oral.⁴



Gambar 3. Gerakan involunter pada korea Sydenham

Diagnosis

Diagnosis korea Sydenham berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dapat didukung oleh data laboratorium. Sebagian besar anak-anak dengan korea Sydenham memiliki serologi positif (antistreptolysin O [ASO] dan antibodi anti-DNase B) untuk Streptokokus beta hemolitikus, namun dapat ditemukan serologis negatif pada lebih dari 25% kasus. Peningkatan titer ASO juga dapat ditemukan pada anak-anak yang tidak menderita demam rematik akut. Tidak ada korelasi antara tingginya titer ASO dengan beratnya korea. Sehingga data laboratorium yang ada sebaiknya tidak dipakai sebagai konfirmasi diagnosis korea Sydenham. Sebagian besar anak-anak dengan korea Sydenham memiliki kultur negatif GABHS pada swab tenggorokan. Apabila ditemukan kultur positif GABHS pasien memerlukan perawatan akut. Pada pemeriksaan imaging, tidak ada yang sensitif atau spesifik untuk korea Sydenham. Pada pemeriksaan MRI mungkin dapat ditemukan adanya abnormalitas di daerah basal ganglia.⁴

Adanya gejala karditis atau manifestasi gejala demam rematik akut lainnya mendukung diagnosis korea Sydenham. Setiap anak dengan korea Sydenham, harus dievaluasi untuk penyakit jantung rematik, 40-75% anak-anak korea Sydenham mengalami karditis. Arthritis jarang muncul pada korea Sydenham.⁴

Penatalaksanaan

Pengobatan korea Sydenham memiliki empat prinsip utama: 1) eliminasi streptokokus, 2) pengobatan simtomatik terhadap gerakan involunter, gejala inkoordinasi dan psikiatri, 3) pengobatan respons imun dan inflamasi dan 4) tindakan suportif.⁶

1. Terapi Primer: eliminasi streptokokus

Pengobatan dengan penisilin adalah wajib untuk menghilangkan bakteri streptokokus. Profilaksis sekunder dengan penisilin jangka panjang terutama diberikan untuk melindungi jantung kemungkinan infeksi GABHS yang menyebabkan karditis dan kerusakan katup permanen dan mencegah kekambuhan korea.^{4,6} WHO merekomendasikan pemberian penisilin G secara intramuskular dengan dosis 1,2 juta unit setiap 21 hari untuk profilaksis sekunder. Lamanya pengobatan tergantung beratnya gangguan jantung yang terjadi.⁸

2. Pengobatan simtomatik

Pengobatan simtomatik yang diberikan tergantung derajat keparahan dan disabilitas terkait dengan korea. Berdasarkan patofisiologi korea yang diakibatkan kelebihan dopamin di daerah basal ganglia dan adanya interaksi yang kompleks neurotransmitter GABA, dopamine, noradrenalin dan serotonin sebagai dasar pemberian obat simtomatik.⁶

Pemberian dopamin antagonis reseptor seperti haloperidol, pimozide dan risperidon membantu kondisi hiperaktivitas dopamin pada kasus korea. Haloperidol sangat efektif namun memerlukan titrasi dosis yang perlahan-lahan untuk meningkatkan efek yang diinginkan dan meminimalkan efek samping. Dosis pemberian 0.025 mg/kgBB/hari dengan dosis terbagi dan dapat ditingkatkan maksimum 0.05 mg/kgBB/hari dengan dosis terbagi.^{6,8}

Neurotransmitter GABA dapat menghambat hiperaktivitas dopamin. Pemberian benzodiazepin dan asam valproat dapat meningkatkan aktivitas GABA. Pemberian asam valproat dengan dosis 20 mg/kgBB/hari dibagi 2-3 dosis selama 12 minggu dilaporkan efektif dan aman pada terapi korea. Asam valproat direkomendasikan bagi korea yang berat dan gagal dengan pengobatan haloperidol dan diazepam. Karbamazepin juga dapat digunakan sebagai pengobatan simtomatik korea dengan bekerja kanal sodium untuk menstabilkan neuron dan menghambat kadar dopamin post-sinaps.^{4,6,8}

Terapi imun

Adanya mekanisme autoimun pada korea Sydenham dengan ditemukan antibodi reaktif terhadap jaringan saraf, menyebabkan perlu dipertimbangkan penggunaan terapi imunomodulator. Terapi imunomodulator berfungsi untuk mempersingkat perjalanan penyakit dan mencegah komplikasi yang ditimbulkan.⁶ Menurut sebuah penelitian acak, pemberian prednison oral selama 4 minggu (2 mg/kg per hari) diikuti penurunan dosis bertahap dapat mengurangi durasi korea dan mempercepat penurunan gejala. Penelitian lain melaporkan bahwa hasil jangka panjang tidak ada perbedaan antar kelompok pada tingkat kekambuhan yang terjadi, sehingga pengobatan steroid diperlukan bagi kasus korea yang derajat berat dan tidak memberikan respon pada terapi simtomatik.⁴

Prognosis

Gambaran klasik dari Korea Sydenham biasanya bersifat jinak dan *self-limiting* yang biasanya berlangsung sampai 6 bulan, kadang ada yang mengalami kekambuhan setelah 2 tahun dan paling berat berkembang menjadi gangguan gerak kronis.⁶

Simpulan

Korea Sydenham adalah gerakan involunter akibat proses autoimun post infeksi *Streptococcus beta hemolitikus grup A* dan merupakan kriteria mayor dari diagnosis demam rematik akut. Penanganan korea Sydenham harus komprehensif, tidak hanya mengobati gangguan gerak saja, namun memerlukan konsultasi ke bagian kardiologi dan pediatri untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada jantung dan kekambuhan yang terjadi.

Daftar Pustaka

1. Shah A., Ramdass R. Immunologic Movement Disorders. CME. 2004;237-245.
2. Roos RAC. Chorea and Huntington's Disease. In Wolters EC, Laar TV, Barendse HW. Parkinsons and Related Disorders. Amsterdam: VU University Press, 2008. p.393-404.
3. Ngoerah IGNG. Dasar-Dasar Ilmu Penyakit Saraf. Denpasar: Udayana University Press, 2017. p.138-139.
4. Ming JK. Movement Disorders II: Chorea, Dystonia, Myoclonus, and Tremor. Pediatric in Review. 2010;3(7):287-295.
5. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. Curr Opin Rheumatol. 2012;24:408-416.
6. Walker KG, Wilmshurst JM. An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. Ther Adv Neurol Disord. 2010;3(5):301-309.
7. Sneider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. Curr Opin Neurol. 2003;16:359-365.
8. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's Chorea: A review of the Current Evidence. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2017;7.

1. LAPORAN KASUS: PNEUMOKRANIUM PASCA-TRAUMA KEPALA

Mohd Noor Aliff bin Mohd Marzuki*, Raffiq MA*

**Department Neurosurgery* Kuala Lumpur Hospital, Malaysia

Abstrak

Latar Belakang: *Tension* pneumokranium adalah suatu kegawatdaruratan yang membutuhkan tindakan bedah karena peningkatan tekanan udara pada subdural mengakibatkan efek massa pada parenkim otak. Kasus ini ditandai dengan adanya penekanan dan pemisahan lobus frontal yang tampak sebagai kerucut yang simetris layaknya Gunung Fuji. Kasus pneumokranium merupakan kasus yang jarang dilaporkan dan menyebabkan morbiditas yang serius.

Tujuan: Untuk menggambarkan kasus pneumokranium dan manajemennya.

Kasus: Seorang pria, berusia 95 tahun, tanpa riwayat klinis apapun dibawa ke Unit Gawat Darurat (UGD) setelah sebelumnya tergelincir dan jatuh di kamar mandi, pasca trauma dia mengalami perdarahan pada nostrilnya. Pasien masuk UGD dengan kesadaran E4V5M6, pupil bilateral reaktif, ukuran 3/3 mm. Tidak ditemukan perlukaan eksternal, tidak ada lagi perdarahan dari nostril, dan pemeriksaan halo negatif. *Computer Tomography* (CT)-*scan* kepala menunjukkan adanya pneumokranium tanpa perdarahan intraserebral. Pasien diberikan suplementasi oksigen berupa *non-rebreathing facemask* 100% 15 L/jam selama 1 hari dan pasien diminta tirah baring selama 24 jam. Pemeriksaan ulang CT *scan* kepala menunjukkan berkurangnya volume pneumokranium. Tidak ditemukan adanya kebocoran cairan serebrospinal selama 3 hari pertama perawatan, namun kondisi ini timbul setelah 3 hari perawatan. Pemeriksaan ulang CT *scan* kepala menunjukkan bertambahnya volume pneumokranium. Keputusan untuk dilakukannya prosedur drainase lumbar eksternal ditolak oleh keluarga pasien karena mereka meminta tindakan intervensi dilakukan seminimal mungkin pada pasien yang telah berusia lanjut. Pasien dirawat selama 7 hari dan mengalami komplikasi *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP).

Diskusi: Ini merupakan variasi kasus *tension* pneumokranium yang jarang dijumpai. Pencitraan kepala berkala diperlukan untuk menilai kondisi pneumokranium, selain memonitor kondisi klinisnya. Pasien ini mengalami gejala pneumokranium berupa nyeri kepala, penurunan kesadaran, dan kebocoran cairan serebrospinal yang terjadi kemudian (*delay*). Manajemen yang dilakukan pada pasien ini adalah tirah baring, suplementasi oksigen, dan prosedur drainase lumbar eksternal.

Kata kunci: Pneumokranium, *Head Computer Tomography*, terapi oksigen, drainase lumbar eksternal, tirah baring

2. HUBUNGAN ANTARA HIPERTENSI DENGAN PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF DI PUSKESMAS SAMALANTAN, KALIMANTAN BARAT

Lasta Arshinta*, Ivo Ariandi**, Sholehuddin Munajjid*

*Dokter Internsip, Puskesmas Samalantan, Kalimantan Barat

**Dokter Umum, Puskesmas Samalantan, Kalimantan Barat

Abstrak

Pendahuluan: Hipertensi merupakan masalah kesehatan global dan dapat menyebabkan kerusakan organ target seperti serebral, jantung, ginjal, dan pembuluh darah. Tekanan darah yang tinggi dan kronis mengakibatkan gangguan fungsi kognitif yang mempengaruhi kualitas hidup penderita. Namun, penelitian terkait masalah tersebut masih belum banyak dilakukan di Indonesia.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara hipertensi dengan insiden penurunan fungsi kognitif pasien di wilayah kerja Puskesmas Samalantan, Kalimantan Barat.

Metode: Penelitian observasional-analitik dengan desain penelitian potong lintang. Jumlah sampel yang diambil pada penelitian ini adalah sebanyak 36 responden, dengan metode *consecutive sampling*. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner dan pemeriksaan *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) selama bulan November–Desember 2016 di Puskesmas Samalantan, Kalimantan Barat. Data dianalisis dengan uji *Pearson* dan menggunakan SPSS versi 22.0.

Hasil: Sebanyak 36 responden, 17 pasien memiliki riwayat hipertensi grade I dan II diantaranya (11,76%) memiliki fungsi kognitif yang terganggu. Sebanyak 13 pasien mengalami hipertensi grade II dan 1 diantaranya (7,7%) mengalami gangguan fungsi kognitif. Terdapat 6 pasien yang mengalami krisis hipertensi dengan 3 diantaranya (50%) mengalami gangguan fungsi kognitif. Secara statistik, hipertensi memiliki pengaruh terhadap penurunan fungsi kognitif. Hasil ini bermakna secara signifikan, dimana p yang didapatkan adalah 0,045.

Simpulan: Terdapat hubungan antara hipertensi dengan terjadinya penurunan fungsi kognitif, dimana semakin berat derajat hipertensi, semakin besar penurunan fungsi kognitif yang dapat terjadi. Variabel lain dapat mempengaruhi hasil penelitian, seperti usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, kebiasaan merokok, serta aktivitas olahraga.

Kata Kunci: fungsi kognitif, hipertensi, *Mini-Mental Status Examination*

3. HUBUNGAN *RED-BLOOD-CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DENGAN *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE* (NIHSS) STROKE ISKEMIK AKUT PADA PASIEN YANG DIRAWAT DI UNIT STROKE RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. SARDJITO

Ade Mayashita*, Ahmad Asmedi**, Tommy Rachmat**, Siti Farida**

* Peserta PPDS I Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

** Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Stroke merupakan salah satu penyebab penting terjadinya morbiditas dan mortalitas. Beberapa studi terdahulu menunjukkan peran RDW sebagai prediktor luaran stroke. Studi mengenai hubungan RDW dengan derajat keparahan stroke iskemik akut masih sedikit dilakukan di Indonesia padahal pemeriksaan RDW rutin dan murah untuk dikerjakan, sehingga diharapkan dapat mengetahui prediksi keparahan stroke pada pasien.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan RDW terhadap skor NIHSS pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito.

Metode Penelitian: Metode penelitian menggunakan rancangan deskriptif analitik. Diagnosis stroke iskemik ditegakkan dengan pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-*scan* kepala. Data NIHSS diambil dari *Case Report Form*. Nilai RDW saat admisi diambil untuk mengetahui hubungan RDW dengan NIHSS.

Hasil: Sebanyak 51 orang subjek ikut serta dalam penelitian. Hasil analisis menunjukkan bahwa RDW serum berkorelasi terhadap NIHSS ($r = 0,296$; $p = 0,035$).

Simpulan: Terdapat korelasi positif antara kadar RDW dengan nilai NIHSS pada penderita stroke iskemik akut dengan kekuatan korelasi rendah, sehingga semakin tinggi kadar RDW semakin tinggi nilai NIHSS.

Kata Kunci: RDW, stroke iskemik akut, severitas, NIHSS, luaran klinis

4. LAPORAN KASUS: PERDARAHAN INTRASEREBRAL PADA ONSET AKHIR

ACQUIRED PROTHROMBIN COMPLEX DEFICIENCY (APCD)

Clarissa Tertia*, Kennytha Yoesdyanto*, Imam Irfani**, Herliana Sembiring***

*Dokter Internsip RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

**Spesialis Neurologi RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

***Spesialis Pediatri RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

Abstrak

Latar Belakang: *Acquired Prothrombin Complex Deficiency (APCD)* merupakan kelainan perdarahan pada pediatri yang disebabkan oleh kekurangan vitamin K. Manifestasi klinis sebagai perdarahan intraserebral spontan dan defisit neurologis lainnya. Angka kejadian berkisar antara 1 tiap 200-400 kelahiran pada neonatus tanpa profilaksis vitamin K di negara berkembang.

Kasus: Bayi laki-laki, hipoaktif, berusia 1 bulan datang dengan penurunan kesadaran, kejang, serta muntah menyemprot sejak 1 hari sebelumnya. Riwayat injeksi vitamin K, konsumsi ASI eksklusif, trauma dan riwayat diayun-ayun disangkal. Bayi tampak somnolen, pucat, ubun-ubun menonjol, anisokoria dan spastik. Laboratorium menunjukkan anemia (hemoglobin 6,8g/dL), leukositosis, trombotosis, glukosa darah dan elektrolit dalam batas normal, peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP 11 mg/L), *partial thromboplastin time* (PTT) memanjang (tidak terhingga), *activated partial thromboplastin time* (aPTT) 104,2 detik. Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-scan kepala menunjukkan perdarahan intraserebral multipel regio frontal, parietal, dan temporal kiri, perdarahan subaraknoid, perdarahan subdural pada temporoparietal kiri, iskemik luas pada oksipital kiri, dan adanya *fluid-fluid level* pada temporoparietal kanan. Pasien diberikan asam traneksamat, vitamin-K, dan antikonvulsan. Pasien dirujuk ke bedah saraf di rumah sakit lain untuk tatalaksana selanjutnya.

Diskusi: Diagnosis APCD ditegakkan dengan adanya pemanjangan protrombin dan perdarahan spontan yang ditunjang oleh CT-scan kepala. Peningkatan tekanan intrakranial diakibatkan oleh perdarahan sehingga terjadi massa desak ruang sesuai dengan doktrin Monro-Kellie yang menekan saraf sehingga menyebabkan perubahan ukuran dan reaksi pupil terhadap cahaya. Pada pemeriksaan CT-scan terdapat perdarahan intraserebral dengan *fluid-fluid level* menunjukkan koagulopati.

Simpulan: Kasus APCD memiliki tingkat mortalitas dan sekuel yang tinggi sehingga profilaksis vitamin K pada semua bayi baru lahir sangat berperan penting. Pada kasus APCD, injeksi vitamin K dan evakuasi pendarahan merupakan tatalaksana utama.

Kata kunci: *APCD*, defisiensi vitamin-K, perdarahan intraserebral, koagulopati, neonates

5. SERIAL KASUS: STROKE KARDIOEMBOLI PADA PASIEN DENGAN ATRIAL FIBRILASI

Kennytha Yoesdyanto*, Clarissa Tertia*, Imam Irfani**, Mario G.B. Nara***

*Dokter Internsip RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

**Spesialis Neurologi RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

***Spesialis Penyakit Dalam RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung

Abstrak

Latar Belakang: Atrial fibrilasi (AF) meningkatkan 4-5 kali terjadinya stroke iskemik. Insiden stroke terkait AF berkisar 15-20%, dengan prevalensi antara 5-10 kasus per 1.000 populasi usia 65 tahun ke atas.

Kasus:

Kasus 1: Seorang wanita, penderita diabetes, berusia 85 tahun, datang dengan mengalami keluhan kelemahan anggota gerak kanan mendadak dan kesulitan bicara sejak 1 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat AF persisten tanpa mengkonsumsi terapi antikoagulan rutin. Pemeriksaan neurologis menunjukkan hemiparesis dekstra dan disartria. Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menunjukkan atrium fibrilasi dengan normoventrikular-respons. Pemeriksaan *Computed Tomography (CT)-scan* kepala menunjukkan infark serebri multipel di daerah ganglia basalis bilateral terutama sisi kiri. Pasien diberikan *angiotensin-receptor blocker*, antiplatelet, insulin, dan neuroprotektor. Setelah 10 hari perawatan, pasien dipulangkan.

Kasus 2: Seorang wanita, penderita hipertensi, berusia 87 tahun, datang dengan kesulitan menelan dan bicara serta kelemahan anggota gerak kanan secara tiba-tiba sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat AF persisten tanpa mengkonsumsi terapi antikoagulan rutin. Pemeriksaan neurologis menunjukkan adanya disfagia, afasia global, dan hemiparesis dekstra. Pemeriksaan EKG menunjukkan atrium fibrilasi normoventrikular-respons. Pemeriksaan *CT-scan* kepala menunjukkan multipel infark di daerah ganglia basalis bilateral dan substansia alba periventrikuler lateralis bilateral. Pasien diberikan obat antihipertensi, antiplatelet, dan neuroprotektor. Setelah 10 hari perawatan, pasien dipulangkan.

Diskusi: Beberapa faktor risiko terutama AF sebagai risiko utama terjadinya stroke kardioemboli dapat dilihat pada kedua pasien. Pada AF, terdapat penyebaran listrik ektopik sehingga kontraksi jantung cenderung irreguler yang menghasilkan stasis darah, sehingga dapat terbentuk trombus yang sewaktu-waktu dapat lepas menjadi emboli pada arteri serebral.

Simpulan: Manajemen yang tepat terhadap faktor risiko dapat mengurangi kejadian stroke iskemik dan memperbaiki prognosis pasien.

Kata kunci: atrium fibrilasi, stroke iskemik, kardioemboli

6. KORELASI ANTARA *NUMERIC RATING SCALE* DENGAN PENINGKATAN MONOSIT PADA PASIEN *HERNIA NUCLEUS PULPOSUS* LUMBAL

Sili Putri Adisti*, Subagya **, Yudiyanta**, Rinaras**

* Peserta PPDS I Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito

** Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito

Abstrak

Latar Belakang: Inflamasi merupakan kunci terjadinya nyeri pada degenerasi intervertebral diskus (IVD). Pemeriksaan patologi jaringan IVD pada pasien *hernia nucleus pulposus* (HNP) memperlihatkan terjadinya peningkatan ekspresi beberapa sitokin proinflamasi diantaranya *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, prostaglandin E2 (PGE2), *nitric oxide* (NO), serta interferon- γ (IFN- γ). Sitokin-sitokin tersebut dipicu oleh peningkatan infiltrasi makrofag yang berasal dari sel monosit. Adanya inflamasi dan derajat keparahan nyeri pada HNP diharapkan meningkatkan persentase jumlah monosit pada hitung jenis leukosit darah tepi.

Tujuan: Untuk mengetahui korelasi antara *numeric rating scale* (NRS) dengan peningkatan monosit pada pasien HNP.

Metode Penelitian: Metode pada penelitian ini menggunakan rancangan retrospektif *cross sectional*. Subjek penelitian adalah pasien dengan nyeri punggung bawah yang didiagnosis dengan HNP melalui pemeriksaan penunjang *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Analisis bivariat dengan menggunakan Pearson's-Test. Hasil dianggap signifikan secara statistik apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Didapatkan 34 pasien HNP lumbal yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito dan memenuhi kriteria eligibilitas. Proporsi jenis kelamin responden adalah 15 (44,1%) subjek berjenis kelamin laki-laki, sedangkan perempuan berjumlah 19 (55,9%). Rerata usia subyek adalah 59 tahun (SD \pm 13,33). Pemeriksaan darah tepi menunjukkan rerata persentase jumlah monosit 5,38 % (SD \pm 2,60; CI 4,48-6,29). Derajat nyeri diukur dengan NRS dengan rerata 4,74 (SD \pm 2,66; CI 3,81-5,66).

Simpulan: Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara persentase jumlah monosit dan NRS dengan kekuatan korelasi kuat ($r = 0,955$; $p < 0,001$).

Kata Kunci: *Hernia nucleus pulposus*, monosit, nyeri punggung bawah, inflamasi, *numeric rating scale*

7. HUBUNGAN PERBEDAAN LUARAN FUNGSIONAL (*BARTHEL INDEX*) PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN HIPOALBUMIN DAN TANPA HIPOALBUMIN
Dewa Ayu Citra Mahardina*, Ismail Setyopranoto**, Kusumo Dananjoyo**,
Anton Darmawan**

* Peserta PPDS I Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr.
Sardjito, Yogyakarta

** Staf Pengajar Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr.
Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Hipoalbumin dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas pasien dengan stroke iskemik. Rendahnya kadar albumin serum ditemukan pada 19% kasus stroke. Pasien yang memiliki hipoalbuminemia saat masuk rumah sakit berisiko tinggi mengalami komplikasi, luaran fungsional yang buruk, dan berhubungan dengan peningkatan risiko kematian. Penilaian luaran fungsional dengan *Barthel index* dianggap sensitif untuk menilai disabilitas serta mudah untuk dikerjakan.

Tujuan: Untuk membandingkan luaran fungsional pasien stroke akut dengan kondisi hipoalbumin dan tanpa hipoalbumin.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian diambil dari rekam medis pasien-pasien stroke infark dengan hipoalbumin dan tanpa hipoalbumin. Diagnosis stroke ditegakkan berdasarkan dengan hasil *Computed Tomography (CT)-scan*. Analisis statistik untuk membandingkan luaran fungsional pada pasien stroke iskemik akut dengan hipoalbumin dan tanpa hipoalbumin menggunakan *Mann Whitney Test*. Hasil signifikan secara statistik jika nilai $P < 0,05$.

Hasil: Nilai rerata *Barthel index* pada kelompok pasien dengan kondisi hipoalbumin adalah $40,33 \pm 24,81$, sedangkan rerata *Barthel index* pada kelompok pasien tanpa hipoalbumin adalah $87,67 \pm 24,1$ dengan nilai $p = 0,000$.

Simpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara penurunan nilai luaran fungsional (*Barthel Index*) pada pasien stroke akut dengan hipoalbumin jika dibandingkan dengan pasien tanpa hipoalbumin.

Kata Kunci: stroke iskemik, hipoalbumin, albumin, luaran fungsional, *barthel index*

8. HUBUNGAN TEKANAN DARAH PASIEN SAAT MASUK RUMAH SAKIT
TERHADAP MORTALITAS PASIEN DENGAN STROKE PERDARAHAN
Dyanne Paramita Arindra Putri*, Paryono**, Indarwati Setyaningsih**,
Rinaras Anggraeni***

*Peserta PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas
Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito

**Staf Pengajar Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas
Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito

*** Staf Pengajar Klinik Progran Studi Neurologi RSUD Soeradji Tirtonegoro
Klaten

Abstrak

Latar Belakang: Stroke adalah penyebab utama kematian dan disabilitas. Peningkatan tekanan darah umum terjadi pada fase akut stroke dan berhubungan dengan luaran klinis yang buruk. Hasil yang bervariasi ditunjukkan oleh studi terhadap tekanan darah pada fase akut stroke sebagai prediktor luaran klinis pasien.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan tekanan darah pasien saat masuk rumah sakit terhadap mortalitas pasien dengan stroke perdarahan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr Sardjito.

Metode Penelitian: Metode penelitian menggunakan rancangan kohort retrospektif dengan analisis *independent sample T-Test* dan Mann Whitney. Subjek penelitian adalah pasien yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada Januari 2017 hingga Juni 2017. Subjek penelitian didiagnosa sebagai stroke perdarahan berdasarkan hasil pemeriksaan *Computed Tomography (CT)-scan* kepala.

Hasil, Diskusi: Terdapat 69 subjek penelitian dengan proporsi terbanyak laki-laki (60,8%). Analisis bivariat menunjukkan nilai rerata sistolik ($190,5(\pm 30)$, $p=0,00$), rerata diastolik ($109(\pm 19,6)$, $p=0,00$), rerata *Mean Arterial Pressure (MAP)* ($136(\pm 21,1)$, $p=0,00$) dan median Glukosa Darah Puasa (GDP) ($115(67-298)$, $p=0,032$) bermakna secara statistik terhadap kematian pasien dengan stroke perdarahan. Uji multivariat menunjukkan MAP memiliki korelasi positif dengan mortalitas ($r=0.274$; $p=0,000$).

Simpulan: Nilai MAP berhubungan dengan mortalitas pada pasien dengan stroke perdarahan.

Kata Kunci: stroke perdarahan, tekanan darah masuk rumah sakit, mortalitas, *Mean Arterial Pressure*

9. HIPONATREMIA SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSIS KEMATIAN PASIEN
TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR.
SARDJITO YOGYAKARTA

Mariesta Kusumaningtyas*, Atitya Fithri Khairani**, Indarwati Setyaningsih**

* Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta

** Staf Pengajar Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Insiden *traumatic brain injury* (TBI) berkisar 3% pada populasi umum dengan angka mortalitas yang mencapai 25%. Hiponatremia adalah komplikasi gangguan elektrolit yang paling sering terjadi pada pasien TBI dengan insiden sekitar 33%. Hiponatremia pada kasus TBI dapat memperburuk kondisi dan dapat menjadi salah satu penyebab disabilitas/mortalitas bila tidak segera terdiagnosa dan diobati.

Tujuan: Untuk menilai hubungan kondisi hiponatremia terhadap prognosis kematian pasien TBI di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* analitik dengan subjek penelitian adalah semua pasien yang terdiagnosis TBI di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Desember 2016 berdasarkan data rekam medis. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi terdiagnosis TBI sesuai *The International Classification of Diseases* (ICD-10), sudah dilakukan *Computed Tomography* (CT)-*scan* kepala, dinilai tingkat kesadaran dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS) serta pemeriksaan elektrolit natrium pada awal masuk. Pada hasil CT-*scan* kepala dengan adanya tumor atau massa akan dieksklusi. Kadar natrium yang dilihat dengan pembagian hiponatremia ringan (131-135 mmol/L), hiponatremia sedang (120-130 mmol/L), dan hiponatremia berat (<120 mmol/L). Usia, jenis kelamin, serta tindakan operatif juga dicatat. Data yang didapat kemudian akan diolah menggunakan SPSS 16.0.

Hasil: Didapatkan 52 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Dengan proporsi jumlah pasien laki-laki lebih banyak (76,9%) dan perempuan (23,1%). Rerata usia subjek 32 tahun, dengan proporsi hiponatremia derajat sedang yang terbanyak (61,5%), hiponatremia ringan (28,8%), dan hiponatremia berat (5%). Rerata nilai tingkat kesadaran 11,2, dengan jumlah pasien meninggal sebanyak 13,5%. Pengolahan data menggunakan analisis bivariat menunjukkan bahwa kadar natrium berpengaruh terhadap prognosis kematian pada pasien TBI ($p=0,031$).

Simpulan: Hiponatremia mempengaruhi prognosis kematian pasien dengan TBI di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

Kata Kunci: Hiponatremia, Cedera Otak, *Traumatic Brain Injury*, Prognosis

10. UJI RELIABILITAS KUESIONER *GAME ADDICTION SCALE7*-VERSI BAHASA INDONESIA

Alfi Rizky Medikanto*, Cempaka Thursina Srie**, Sri Sutarni**, Anton Darmawan**

*Residen Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

**Staf Pengajar Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas GadjahMada Yogyakarta

Abstrak

Latar belakang: permainan *video game* di Indonesia meningkat pesat seiring perkembangan teknologi. Penggunaan *video game* yang berlebihan menimbulkan fenomena yang disebut dengan *Game Addiction Disorder*. Dibutuhkan alat untuk mengukur tingkat ketergantungan *video game* yang andal, valid, dan mudah digunakan dalam praktik klinis maupun penelitian di Indonesia. Kuesioner *Game Addiction Scale-7* merupakan salah satu instrumen yang sering dipakai pada kasus remaja dengan ketergantungan *video game* namun belum ada versi Bahasa Indonesia.

Tujuan: Menguji reliabilitas kuesioner *Game Addiction Scale-7* versi bahasa Indonesia pada populasi siswa SMA di Indonesia.

Metode: Penelitian ini menggunakan uji reliabilitas kedua penilai (inter-rater) dalam menggunakan kuesioner *Game Addictive Scale-7* versi Indonesia yang terdiri dari 7 pertanyaan dengan tiga tingkat ketergantungan *video game*. Penelitian ini dilakukan di *Game Center* kota Yogyakarta pada populasi siswa SMA selama bulan Juli 2017.

Hasil: Didapatkan 15 sampel dengan nilai koefisien Kappa pada rentang 0,61-0,84 sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian menunjukkan kesepakatan yang baik dari kedua penilai. Berdasarkan uji korelasi Pearson dengan mengukur total nilai kuisisioner dari penilai 1 dan 2 didapatkan nilai $r = 0,953$ dengan $p < 0,01$.

Simpulan: Alat ukur kuesioner *Game Addiction Scale 7*-versi bahasa Indonesia memiliki reliabilitas yang baik antar penilai untuk menilai tingkat ketergantungan *video game* pada anak SMA di Indonesia.

Kata Kunci: *video game*, ketergantungan, reliabilitas, remaja, Indonesia

11. PROFIL PEMERIKSAAN CAIRAN SEREBROSPINAL (CSS) DAN SENSITIVITAS ANTIBIOTIK PADA INFEKSI SISTEM SARAF PUSAT DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO

Resa Budi Deskianditya*, Sekar Satiti**, Atitya Fithri Khaerani**

*Residen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

**Staf Pengajar Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Diagnosis dan terapi yang cepat dan tepat pada kasus infeksi sistem saraf pusat (SSP) memberikan dampak yang berbeda terhadap pemulihan, kecacatan menetap, maupun kematian pasien. Inisiasi terapi sedini mungkin sangatlah penting guna menghindari dampak buruk yang berat. Pungsi lumbal memiliki peran dalam penegakan diagnosis dan mengidentifikasi organisme penyebabnya.

Tujuan: Untuk mengetahui prevalensi organisme penyebab infeksi SSP berdasarkan hasil pemeriksaan CSS serta tes sensitivitas antibiotik pada kasus infeksi bakteri di SSP, sehingga dapat digunakan sebagai terapi empiris di RSUP Dr. Sardjito.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif dengan menyajikan data hasil pemeriksaan dan tes sensitivitas antibiotik pada CSS berdasarkan rekam medis pasien RSUP Dr. Sardjito periode Januari-Juni 2017. Diagnosis infeksi SSP ditegakkan berdasarkan klinis dan/ atau pemeriksaan penunjang. Hasil pemeriksaan CSS non infeksius dieksklusikan.

Hasil: Dari 48 subjek, 22 kasus hasil pemeriksaan CSS menunjukkan infeksi virus, 19 kasus infeksi bakteri, 2 kasus infeksi jamur, dan 5 dalam batas normal. Bakteri penyebab diidentifikasi sebagai: Staphylococcus (21%), dicurigai Tuberculosis (21%), *Cryptococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* (10%), *Brevundimonas* (5%).

Uji sensitivitas antibiotik menunjukkan tingkat sensitivitas antibiotik tertinggi pada: Vancomycin (100%), Ceftobriple (100%), Amikacin, Rifampicin (83%), dan Gentamicin (80%). Tingkat resistensi tertinggi antibiotik pada: Cefazolin (100%), Cefotaxime (100%), Penisilin G (100%), Ciporfloxacin (70%), dan Ceftriaxon (67%).

Simpulan: Hasil pemeriksaan CSS didominasi infeksi virus, diikuti infeksi bakteri. Sebanyak 27% infeksi bakteri tidak teridentifikasi. Hasil uji kepekaan antibiotik menunjukkan Vancomycin dan Ceftobriple memiliki nilai sensitivitas antibiotik tertinggi, sedangkan antibiotik Cefazolin, Cefotaxime, Penisilin G memiliki resistensi tertinggi.

Kata kunci: infeksi SSP, CSS, pungsi lumbal, uji sensitivitas antibiotik

12. ANGKA KEJADIAN ISKEMIK TUNGKAI AKUT PADA PASIEN STROKE ISKEMIK
AKUT DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO

Mirza Taftazani*, Ismail Setyopranoto**, Abdul Ghofir**, Siti Farida***

*Peserta PPDS I Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/ RSUP Dr.
Sardjito Yogyakarta

**Staf Pengajar Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr.
Sardjito Yogyakarta

*** Staf Pengajar Klinik Bagian Neurologi Rumah Sakit Umum Daerah
Banyumas

Abstrak

Latar Belakang: Iskemik tungkai akut didefinisikan sebagai penurunan mendadak perfusi anggota gerak yang mengancam viabilitas dari anggota gerak tersebut. Insidennya sebanyak 1,5 kasus per 10.000 orang dalam setahun. Penyebab iskemik tungkai akut umumnya adalah emboli atau trombosis yang sebagian besar terjadi di jantung secara menetap. Patofisiologi iskemik tungkai akut ini serupa dengan patofisiologi dari stroke iskemik akut.

Tujuan: Untuk mengetahui angka kejadian iskemik tungkai akut pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito.

Metode: Penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan potong lintang terhadap rekam medis yang diambil dari bulan Juli 2016 hingga Juni 2017 di RSUP Dr. Sardjito. Subjek penelitian adalah pasien yang telah didiagnosis dengan stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan hasil *Computed Tomography (CT)-scan* kepala yang mengalami iskemik tungkai akut.

Hasil: Sejumlah 424 pasien memenuhi kriteria inklusi, yang terdiri atas 57% pasien laki-laki, dan 23% pasien perempuan, dengan rerata umur pasien adalah 62,7 ($\pm 11,19$) tahun. Insiden iskemik tungkai akut pada kasus stroke iskemik akut adalah 9,9%.

Simpulan: Insiden iskemik tungkai akut pada kasus stroke iskemik akut cukup besar. Klinisi harus memperhatikan munculnya kejadian iskemik tungkai akut pada pasien yang dirawat rutin sebagai pasien stroke iskemik akut.

Kata Kunci: Insiden, iskemik tungkai akut, stroke iskemik akut

13. UJI RELIABILITAS *TREMOR RATING SCALE* VERSI INDONESIA PADA PETANI TERPAPAR PESTISIDA DI KECAMATAN NGABLAK KABUPATEN MAGELANG
Aprilia Dyah Kusumawati*, Subagya**, Tommy Rachmat Setiawan**,
Wahyu Wihartono***

*Residen Bagian Neurologi FK UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf Pengajar Bagian Neurologi FK UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

*** Staf Pengajar Klinik Bagian Saraf RSPAU dr.S.Hardjo Lukito Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Paparan pestisida organofosfat akan mempengaruhi fungsi saraf melalui penghambatan kerja enzim kolinesterase. Efek keracunan pestisida dapat berupa neuropati dan tremor. Dibutuhkan suatu alat penapis yang mudah dilakukan guna menilai gejala tremor pada petani yang terpapar pestisida. *Tremor Rating Scale* (TRS) merupakan alat penapis sederhana untuk menilai tremor yang telah teruji validitasnya.

Tujuan: Menguji reliabilitas *Tremor Rating Scale* versi bahasa Indonesia sebagai alat penapis gejala tremor.

Metode: Penelitian ini merupakan suatu uji reliabilitas kedua penilai (inter-rater) dalam menggunakan kuesioner TRS versi bahasa Indonesia. Pengukuran reliabilitas TRS dengan uji Kappa tingkat kesepakatan dari dua penilai. Penelitian dilakukan di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang terhadap petani yang terpapar pestisida dan berisiko mengalami tremor.

Hasil: Semua pertanyaan kuesioner TRS didapatkan hasil koefisien Kappa dalam rentang 0,81–1,00, sehingga dapat disimpulkan bahwa tingkat kesepakatan dari kedua penilai adalah sangat baik.

Simpulan: Kuesioner TRS versi bahasa Indonesia memiliki reliabilitas yang sangat baik antar penilai untuk menilai tremor pada petani yang terpapar pestisida.

Kata kunci: *Tremor rating scale*, tremor, reliabilitas, pestisida, petani

14. LAPORAN KASUS: EFEKTIVITAS *NEURODYNAMIC MOBILIZATION* PADA
PENDERITA *RADICULAR LOW BACK PAIN*

Made Hendra Satria Nugraha, S.Ft.* Gede Parta Kinandana, S.Ft.*

*Program Studi Fisioterapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Abstrak

Pendahuluan: *Radicular Low Back Pain* masih menjadi salah satu masalah kesehatan terbesar yang menjadi penyebab disabilitas dalam kehidupan sehari-hari. Salah satu teknik intervensi yang digunakan pada kasus *radicular low back pain* adalah *neurodynamic mobilization* yang bertujuan untuk memobilisasi jaringan saraf perifer terhadap struktur jaringan di sekitarnya sehingga mempengaruhi sifat mekanis pada saraf perifer tersebut.

Presentasi Kasus: Studi kasus terhadap 3 pasien yang telah terdiagnosis *Radicular Low Back Pain*. Ketiga pasien mengeluhkan gejala yang sama yaitu nyeri tajam (di punggung bawah dan bokong) yang menjalar hingga ke bagian postero-lateral tungkai bawah. Dua pasien mengeluhkan nyeri yang disertai kesemutan pada kaki, sedangkan seorang pasien menunjukkan tanda adanya kelemahan pada saraf motoris tanpa disertai gangguan sensoris.

Temuan klinis pada ketiga pasien berupa penurunan *Range of Motion* (ROM) pada *Lumbar Spine* dan *Hip Joint* untuk melakukan gerakan fleksi. Ketiga pasien menunjukkan nilai *Visual Analog Scale* (VAS) yang cukup tinggi yaitu 7,4; 8,2; dan 7,6. Pemeriksaan fisik menunjukkan semua pasien mengeluhkan nyeri saat melakukan gerakan fleksi lumbar. Semua pasien menunjukkan hasil positif *Straight Leg Raising* (SLR) test pada sudut $\pm 35^\circ$, dan positif memiliki *Crossed Lasegue Sign*. Dua pasien memiliki nilai 1 pada *Sensory Testing* namun tanpa keluhan motoris dan *Deep Tendon Reflex* (DTR) baik, sedangkan seorang pasien memiliki nilai sensoris normal namun mengalami penurunan *Manual Muscle Testing* (MMT) pada otot *Extensor Hallucis Longus* (EHL) dengan skor 3 disertai penurunan DTR. Ketiga pasien menunjukkan hasil yang positif *Valsalva Maneuver*. Pemeriksaan fisik disertai pemeriksaan penunjang *Magnetic Resonance Imaging* dan Elektromyografi menyimpulkan bahwa semua pasien mengalami *Radicular Low Back Pain*. Intervensi yang diberikan pada ketiga pasien tersebut menggunakan teknik *Neurodynamic Mobilization*. Namun secara umum, pemberian *Neurodynamic Mobilization* memiliki prinsip yang sama diawali dengan pemberian *Opening & Closing Technique* yang ditujukan untuk mengurangi iritasi oleh *mechanical interface*, yang dilanjutkan oleh pemberian mobilisasi saraf untuk meningkatkan fungsi mekanis daripada jaringan saraf. Hasil terapi mengindikasikan bahwa keseluruhan pasien memiliki penurunan skor rerata VAS dari 7,73 menjadi 3,26 disertai perbaikan skor *Oswestry Disability Index* (ODI) dari rerata 49,67 menjadi 31,67.

Simpulan: Intervensi terapi *neurodynamic mobilization* efektif untuk menurunkan nyeri dan disabilitas punggung pada penderita *radicular low back pain*.

Kata kunci: *neurodynamic mobilization, radicular, low back pain*

15. HUBUNGAN ANTARA OSMOLARITAS PLASMA TERHADAP MORTALITAS PASIEN DENGAN PERDARAHAN INTRASEREBRAL SPONTAN YANG DIRAWAT DI UNIT STROKE RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO

Imeinar Anggita Wulandari*, Abdul Gofir**, Cempaka Thursina**

* Peserta PPDS I Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

** Staf Pengajar Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Monitoring dan stabilisasi terhadap parameter fisiologis seperti tekanan darah, suhu, gula darah, saturasi oksigen, status hidrasi, dan kadar elektrolit pada kondisi stroke akut telah menjadi standar penanganan stroke. Osmolaritas plasma dapat dijadikan biomarker status hidrasi pasien. Defisit neurologis pada kasus perdarahan intraserebral spontan diyakini berkaitan dengan volume hematoma, ketidakseimbangan elektrolit, status hidrasi, dan parameter fisiologis lainnya. Hubungan status hidrasi terhadap mortalitas dan morbiditas pasien pada studi terdahulu masih kontroversial.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara osmolaritas plasma terhadap mortalitas pasien perdarahan intraserebral spontan yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik menggunakan rancangan kohort prospektif. Subjek penelitian adalah pasien dengan perdarahan intraserebral spontan yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Diagnosis perdarahan intraserebral spontan ditegakkan berdasarkan pemeriksaan penunjang *Computed Tomography Scan* kepala tanpa kontras. Hubungan antara nilai osmolaritas plasma terhadap mortalitas pasien dengan perdarahan intraserebral spontan diuji korelasi Pearson. Hasil: Subjek penelitian sebanyak 53 pasien, dengan 22 pasien yang meninggal selama masa perawatan di rumah sakit, dan 31 pasien yang pulang dalam kondisi hidup. Rerata osmolaritas plasma pasien saat masuk ialah $286 \text{ mOsm/Kg} \pm 11,4$. Osmolaritas plasma secara signifikan berkorelasi dengan mortalitas pasien dengan perdarahan intraserebral spontan ($r=0,652$, $p=0,001$). Pasien dengan perdarahan intraserebral spontan yang meninggal selama masa perawatan memiliki nilai osmolaritas plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan perdarahan intraserebral spontan yang hidup ($p=0,023$).

Simpulan: Semakin tinggi nilai osmolaritas plasma akan semakin meningkatkan risiko mortalitas pada pasien dengan perdarahan intraserebral spontan.

Kata Kunci: osmolaritas plasma, mortalitas, perdarahan intraserebral spontan

16. GAMBARAN DEFISIT NEUROLOGIS PASIEN SINDROM KORONER AKUT
SETELAH TINDAKAN *PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION* DI RSUP DR
SARDJITO TAHUN 2016-2017

Emi Tamaroh* Ahmad Asmedi** Ismail Setyopranoto**

*Peserta PPDS I Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UGM / KSM
SARAF RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf Pengajar Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UGM / KSM
SARAF RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Komplikasi neurologis setelah tindakan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) jarang terjadi, namun berkaitan dengan mortalitas dan morbiditas tinggi. Defisit neurologis berupa gangguan gaya berjalan dan cacat visual akibat infark pada lobus oksipital dan serebelar dikatakan paling sering terjadi yang terkadang tidak disadari oleh para ahli jantung.

Tujuan: Untuk mengetahui gambaran defisit neurologis yang terjadi pada pasien Sindrom Koroner Akut (SKA) setelah tindakan PCI di RSUP Dr Sardjito.

Metode Penelitian: Rancangan deskriptif menggunakan data rekam medis. Subjek penelitian adalah pasien yang terdiagnosis SKA yang mengalami defisit neurologis durante dan setelah prosedur PCI yang dikonsulkan ke bagian neurologi RSUP DR. Sardjito Yogyakarta pada Januari 2016 hingga Juni 2017.

Hasil: Terdapat 1.409 pasien yang menjalani prosedur PCI hanya 34 (2,4%) pasien yang mengalami defisit neurologis dan didiagnosis sebagai stroke. Diagnosis terbanyak adalah stroke infark pada 33 (97,1%) pasien. Sebanyak 25 (73,5%) pasien mengeluhkan gejala multipel, sedangkan 9 (26,5%) pasien bergejala tunggal. Defisit neurologis tersering adalah defisit motorik (25 pasien) dan penurunan kesadaran (11 pasien). Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-*scan* kepala menunjukkan lesi multipel pada 21 (61,8%) pasien. Lokasi lesi terbanyak terjadi di lobus parietalis pada 11 pasien. Sirkulasi anterior (74%) lebih banyak terlibat dibandingkan sirkulasi posterior (26%).

Simpulan: Defisit neurologis setelah tindakan PCI bervariasi, terbanyak adalah defisit motorik dan penurunan kesadaran.

Kata Kunci: defisit neurologis, stroke, sindrom koroner akut, *percutaneous coronary intervention*

17. GAMBARAN *NEUROIMAGING* PASIEN HIV/AIDS PERIODE TAHUN 2015-2016
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Putri Andhini*, Sekar Satiti**, Yudiyanta**

* Peserta PPDS I Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr.
Sardjito, Yogyakarta

** Staf Pengajar Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr.
Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) merupakan sekumpulan gejala penyakit akibat turunnya sistem imun yang disebabkan oleh infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), di seluruh dunia pada tahun 2015 ada 70 juta orang terinfeksi HIV dan 35 juta orang meninggal akibat HIV. Estimasi sebanyak 0,8% (0,7-0,9%) penderita berada dalam rentang usia 15-49 tahun. Pasien dengan HIV/AIDS akan menunjukkan gejala defisit neurologis dan sebagai konsekuensinya pemeriksaan *neuroimaging* berperan penting dalam manajemen pasien dengan HIV/AIDS.

Tujuan: Untuk mengetahui gambaran *neuroimaging* pasien HIV/AIDS di RSUP Dr. Sardjito.

Metode: Data merupakan gambaran *computed tomography* (CT)-*scan* kepala pertama yang didapatkan melalui rekam medis pasien HIV/AIDS dewasa yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito sejak Januari 2015 hingga Desember 2016. Diagnosis HIV/AIDS ditegakkan melalui anamnesis dan tes *rapid*.

Hasil: Tiga puluh empat pasien dewasa dengan seropositif HIV dilakukan pemeriksaan CT-*scan* kepala. Didapatkan 41,2% gambaran edema serebri, 38,2% gambaran massa fokal, dan 20,6% gambaran infark.

Simpulan: Edema serebri merupakan gambaran terbanyak yang dijumpai pada CT-*scan* kepala pasien HIV/AIDS dewasa. Pemeriksaan CT-*scan* kepala merupakan modalitas untuk mendiagnosis lesi otak pada pasien HIV/AIDS, namun tidak mampu menjelaskan etiologi penyebab gambaran tersebut.

Kata Kunci: AIDS, *Head CT-scan*, *seropositive* HIV

18. KARAKTERISTIK HERNIA NUKLEUS PULPOSUS DI RUMAH SAKIT PUSAT
ANGKATAN UDARA (RSPAU) HARDJO LUKITO YOGYAKARTA
Afiah Efedra*, Kusumo Dananjoyo**, Cempaka Thursina**, Wahyu
Wihartono***

*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP
Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah
Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

***Ahli Neurologi RSPAU Hardjo Lukito Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Hernia Nukleus Pulposus (HNP) adalah suatu kejadian protrusi dari nukleus pulposus melalui anulus fibrosus diskus intervertebra. Insiden pada umumnya terjadi pada dewasa usia antara 30-50 tahun dan puncaknya pada 40-45 tahun. Rasio antara pria dan wanita adalah 2 berbanding 1. Kondisi HNP pada umumnya ditemukan pada vertebra lumbal, dan hanya terdapat persentase kecil pada regio servikal.

Tujuan: Untuk mengetahui karakteristik HNP di RSPAU Hardjo Lukito, Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif dengan mengambil data dari rekam medis pasien yang didiagnosis HNP berdasarkan pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan ekspertise dokter radiolog selama periode Januari hingga Juni 2016 di RSPAU Hardjo Lukito, Yogyakarta.

Hasil: Terdapat 108 pasien HNP yang terdiri dari 51 pasien pria (47,2%) dan 57 pasien wanita (52,8%) dengan rentang usia antara 22-78 tahun. Rata-rata usia pasien adalah 54,2 tahun. Terdapat 15 pasien (13,9%) dengan HNP tunggal dan 93 pasien (86,1%) dengan HNP multipel. Lesi terbanyak adalah protrusi pada vertebra lumbal L4-5 dan *bulging* pada vertebra lumbal L3-4, L5-S1.

Simpulan: HNP dijumpai lebih banyak pada wanita dengan rentang usia bervariasi. Tingkat HNP terbanyak terdapat pada vertebra lumbal, dengan lokasi tersering adalah L4-5.

Kata Kunci: Hernia Nukleus Pulposus (HNP), Lumbal, *Cervical*, MRI

19. STROKE PERDARAHAN PADA KEHAMILAN DI UNIT STROKE RUMAH SAKIT
UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO YOGYAKARTA PERIODE 2016-2017: SERIAL
KASUS

Ditha Praritama Sebayang*, Ismail Setyopranoto**, Yudiyanta**, Indarwati
Setyaningsih**

* Peserta PPDS I Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran
UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

** Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran
UGM/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Kehamilan dan periode pasca persalinan dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke. Beberapa penyebab stroke yang unik pada masa kehamilan dan post partum, seperti preeklampsia, eklampsia, emboli cairan amnion, angiopati pascapartum, dan kardiomiopati postpartum. Data mengenai gambaran tiap individu ini masih terbatas sehingga pencegahan dan penanganan akut stroke terkait kehamilan masih menjadi permasalahan bagi klinisi.

Tujuan: Merangkum data insiden, faktor risiko, etiologi, serta strategi pengobatan pasien hamil dengan stroke perdarahan.

Deskripsi Kasus: Kasus 1. Ny. S, 38 tahun, G3P2A0, 35 minggu dengan klinis sindroma peningkatan tekanan intrakranial (PTIK) disertai kelemahan anggota gerak kanan, pelo, dan perot yang terjadi mendadak. Disangkal riwayat hipertensi, diabetes melitus, stroke, dislipidemia, atau penyakit jantung. Kesadaran pasien somnolen, E3V1M5 dan mengalami perdarahan intrakranial dengan lokasi lesi pada temporoparietalis sinistra dan jumlah perdarahan 42,5 cm³. Kasus 2. Ny. A, 36 tahun, G2P1A0, 33 minggu dengan klinis sindroma PTIK, kesulitan berkomunikasi, serta kelemahan anggota gerak kanan yang terjadi mendadak. Didapatkan riwayat hipertensi tidak terkontrol, dislipidemia, dan penggunaan KB suntik. Kesadaran pasien compos mentis, E4V5M6, perdarahan pada lobus temporalis sinistra dengan volume 21 cm³.

Diskusi: Kedua pasien tersebut mengalami perdarahan intraserebral (PIS). Kontroversi masih terjadi mengenai manajemennya apakah terapi medikamentosa atau tindakan pembedahan. Etiologi dinilai dari *Secondary Intracerebral Hemorrhage Score*, kecurigaan etiologi pada kedua pasien terkait lesi vaskuler sekunder (malformasi arteriovenosa (AVM) atau aneurisma). Tatalaksana pada kedua pasien menggunakan *guideline* PIS dan menyesuaikan kondisi ibu dan janin.

Simpulan: Perdarahan intraserebral merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada kehamilan dan masa postpartum. Penatalaksanaan stroke selama kehamilan memerlukan perawatan interdisipliner dari bedah saraf, neurologi, dan obstetri. Prinsip terapi stroke adalah serupa pada kondisi hamil maupun tidak hamil. Perhatian khusus diberikan dalam pilihan terapi.

Kata kunci: stroke, perdarahan intraserebral, kehamilan

20. KORELASI ANTARA KUALITAS TIDUR DENGAN TINGKAT DEPRESI, CEMAS,
DAN STRES PADA MAHASISWA KEDOKTERAN PRE-KLINIK DI UNIVERSITAS
UDAYANA, BALI

I Putu Hendri Aryadi*, I Gusti Agung Ayu Andra Yusari*, Ida Ayu Dewi
Dhyani*, I Putu Eka Kusmadana*, Putu Gede Sudira**

*Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Udayana

** Staf Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Udayana

Abstrak

Latar belakang: Mahasiswa dihadapkan dengan berbagai kegiatan akademik maupun non akademik, serta dituntut untuk tetap sehat secara fisik dan psikis. Kegiatan tersebut terkadang menyita waktu tidur. Studi menunjukkan bahwa tidur berperan dalam menjaga kestabilan emosi.

Tujuan: Untuk mengetahui adanya hubungan antara kualitas tidur dengan masalah emosional, yang meliputi tingkat depresi, cemas, dan stres pada mahasiswa pre-klinik Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana.

Metode: Studi potong lintang dilakukan pada mahasiswa kedokteran pre-klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Sampel yang menyatakan persetujuan untuk berpartisipasi dalam studi diminta untuk mengisi kuesioner yang terdiri atas data demografik, kuesioner *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), dan kuesioner *Depression, Anxiety, and Stress Disorder Scale* (DASS). Analisis data dilakukan dengan analisis univariat dan bivariat (*Spearman correlation test*).

Hasil: Sebanyak 132 responden terlibat dalam studi ini. Proporsi mahasiswa berjenis kelamin pria adalah 37,1% dan 62,9% berjenis kelamin perempuan. Rentang usia responden 18-22 tahun. Global PSQI *Score* yang digunakan meliputi 7 buah komponen yang spesifik menggambarkan kualitas tidur dalam aspek tertentu. Indeks kualitas tidur secara umum yang digambarkan dengan Global PSQI *Score* berhubungan secara signifikan dengan tingkat depresi ($r=0,32$; $p<0,001$), tingkat kecemasan ($r=0,26$; $p=0,002$), dan tingkat stres ($r=0,36$; $p<0,001$). Hasil penelitian menyatakan bahwa semakin buruk kualitas tidur, maka semakin tinggi tingkat depresi, cemas, dan stres pada mahasiswa.

Simpulan: Kualitas tidur secara umum berhubungan signifikan dengan tingkat depresi, cemas, dan stres pada mahasiswa kedokteran pre-klinik di Universitas Udayana, Bali. Penting bagi pihak universitas maupun badan kemahasiswaan untuk lebih menekankan program yang mendukung kualitas tidur dan kesehatan psikis pada mahasiswa.

Kata kunci: kualitas tidur, depresi, kecemasan, stres, mahasiswa kedokteran

21. HUBUNGAN *THRIVE SCORE* TERHADAP *BARTHEL INDEX* PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI UNIT STROKE RUMAH SAKIT UMUM PUSAT (RSUP) DR. SARDJITO

Jhon Kenedi*, Paryono**, Ismail Setyopranoto**

*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang: Prediktor awal yang akurat terhadap luaran fungsional sangat diperlukan dalam manajemen pasien dengan stroke iskemik akut. *Thrive score* telah divalidasi dan telah digunakan sebagai sebagai prediktor luaran pasien stroke iskemik akut yang akan menjalani prosedur endovaskuler maupun *recombinant-Tissue Plasminogen Activator* (r-TPA) intavena.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan *Thrive score* terhadap skor *Barthel Index* pada pasien dengan stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP Dr Sardjito.

Metode: Metode penelitian menggunakan rancangan deskriptif analitik. Diagnosis stroke iskemik ditegakkan dengan pemeriksaan *Computed Tomography*(CT)-*scan* kepala. Data *Thrive score* yang meliputi data *The National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), usia, riwayat menderita diabetes melitus, dan hipertensi diambil melalui *Case Report Form*. Nilai Skor *Barthel Index* diambil 7 hari setelah pasien masuk rumah sakit (admisi).

Hasil: Subjek penelitian berjumlah 53 dengan proporsi 33 subyek laki-laki (60%) dan 20 perempuan (40%). Uji korelasi Pearson menunjukkan adanya korelasi signifikan antara tingginya *Thrive score* dengan rendahnya skor *Barthel Index* dengan nilai $p=0,001$ ($p < 0,05$).

Simpulan: *Thrive score* saat admisi yang tinggi berhubungan dengan skor *Barthel index* yang rendah saat keluar rumah sakit (*discharge*).

Kata kunci: Stroke iskemik akut, luaran klinis, *Thrive score*, *Barthel Index*.

22. *BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO* KANALIS HORIZONTAL PADA PEREMPUAN DENGAN G₄P₁A₂ UMUR KEHAMILAN 37-38 MINGGU: SEBUAH KASUS MENGENAI FENOMENA ESTROGEN DAN PROGESTERON

Ni Wayan Kertiasih*, Henry Sugiarto**

*Dokter Umum Rumah Sakit Tingkat II Udayana, Denpasar

**Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Tingkat II Udayana, Denpasar

Abstrak

Latar Belakang: *Benign paroxysmal positional vertigo* (BPPV) merupakan kelainan vestibular yang dicetuskan oleh perubahan posisi kepala atau badan terhadap gaya gravitasi. Sebagian besar kasus bersifat idiopatik dan sebagian kecil disebabkan oleh trauma kepala, infeksi, migren, pembedahan, *bed rest* berkepanjangan, serta kelainan vaskular, dan metabolik. Namun, informasi mengenai adanya gejala ini terkait kehamilan masih terbatas.

Kasus: Nyonya FN, seorang perempuan 28 tahun dengan G₄P₁A₂ umur kehamilan 37-38 minggu, datang ke unit gawat darurat Rumah Sakit Tingkat II Udayana Denpasar dengan keluhan pusing berputar yang terjadi secara tiba-tiba disertai mual dan muntah. Pemeriksaan fisik ditemukan adanya nistagmus apogeotropik pada *head roll test* sisi kanan, dengan periode latensi 2-4 detik dan menetap selama 10 detik. Hasil pemeriksaan darah menunjukkan anemia ringan. Status kehamilan pasien dalam batas normal. Pasien kemudian didiagnosis dengan BPPV kanalis horizontal dan *maneuver barbecue* dikerjakan pada pasien ini. Pasien dirawat inap karena keluhan yang menetap dan diberikan infus ringer laktat 20 tetes per menit, ondansentron intravena 8 mg, dan betahistin mesilat 6 mg per oral setiap 12 jam. Dua hari kemudian pasien menunjukkan perbaikan dan dipulangkan.

Diskusi: Dugaan adanya perubahan kadar estrogen dan progesteron selama kehamilan merupakan faktor predisposisi munculnya gejala BPPV pada pasien ini. *Bed rest* berkepanjangan dan perubahan metabolisme kalsium dan vitamin D merupakan kemungkinan mekanisme lainnya.

Simpulan: Seorang perempuan hamil dengan BPPV kanalis horizontal yang terjadi pertama kali selama kehamilan dengan dugaan perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan sebagai pemicu munculnya BPPV.

Kata kunci: BPPV, kehamilan, estrogen, progesteron

23. LAPORAN KASUS: PERUBAHAN HASIL PEMERIKSAAN ELEKTROMYOGRAFI
PADA PARALISIS NERVUS FASIALIS PERIFER

Putri Rosyana Dewi*, Dian Kusumastuti AP**, AANB Widya Putra**

*Dokter Umum RSUD Mangusada Badung

**SMF Neurologi RSUD Mangusada Badung

Abstrak

Latar Belakang: Insiden paralisis nervus fasialis perifer berkisar antara 10-40 per 100.000 individu. Kasus ini menyebabkan perubahan elektrofisiologis tubuh. Pelaporan kasus ini untuk mengetahui perubahan amplitudo potensi bangkitan otot pada paralisis nervus fasialis perifer.

Kasus: Pasien laki-laki, 58 tahun datang ke poliklinik dengan keluhan mata kanan tidak bisa tertutup dan bibir tertarik ke kanan sejak seminggu yang lalu. Pasien tidak langsung datang memeriksakan ke dokter saat itu. Pemeriksaan neurologis menunjukkan gejala akibat lesi nervus VII infranuklear kanan. Pasien diterapi dengan kortikosteroid oral dan fisioterapi. Pemeriksaan elektromyografi dilakukan karena belum adanya perbaikan gejala saat *follow up*. Hasil elektromyografi menunjukkan tidak adanya respons nervus fasialis *orbicularis oculi* dan *orbicularis oris* kanan, sedangkan pada bagian kiri, latensi distal dan amplitudo tampak normal.

Diskusi: Perubahan hasil pemeriksaan elektromyografi pada paralisis nervus fasialis perifer akibat penurunan eksitasi akson pasca degenerasi serabut saraf. Degenerasi ini menyebabkan hilangnya amplitudo. Pemeriksaan ini dapat menentukan prognosis pasien. Perubahan amplitudo dan latensi distal lebih dari 90% menunjukkan prognosis buruk.

Simpulan: Perubahan hasil pemeriksaan elektromyografi pada kasus paralisis nervus fasialis perifer ditandai dengan penurunan amplitudo dan latensi distal dari serabut saraf yang mempersarafi wajah yang dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam menentukan prognosis.

Kata Kunci: Paralisis nervus fasialis perifer, elektromyografi, prognosis

24. PERBEDAAN LATENSI *VISUAL EVOKED POTENTIAL* PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS YANG TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL DI RSUP
SANGLAH DENPASAR

Sri Indrayani IA*, Purna Putra IGN**, Purwa Samatra DPG***

Staf Pengajar Divisi Neuro-Oftalmologi dan Neuro-Otologi

Staf Pengajar Divisi Neurofisiologi

Staf Pengajar Divisi Neuro-Oftalmologi

Bagian/SMF Neurologi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

Latar Belakang : Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik sistemik kronis yang menyebabkan komplikasi vaskular dan non vaskular. Mekanisme gangguan penglihatan terjadi akibat komplikasi mikroangiopati, neuropati, atau kombinasi keduanya. Gangguan penglihatan pada jaras visual di otak dapat dideteksi dengan metode sederhana dan non invasif, yaitu *Visual Evoked Potentials* (VEP).

Tujuan : Mengetahui adanya perbedaan rerata latensi P100 VEP pada penderita DM dengan kontrol glikemik yang baik dan tanpa kontrol glikemik yang baik.

Metode Penelitian : Penelitian dengan metode potong lintang terhadap 68 penderita DM yang rawat jalan di Poliklinik Saraf dan Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah periode April-Juli 2016. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu dengan kontrol glikemik yang baik dan tanpa kontrol glikemik yang baik. Dilakukan pengukuran latensi VEP (latensi O1 dan O2) di kedua mata pada masing-masing subjek.

Hasil Penelitian : Rerata usia pada penderita DM terkontrol $55,87 \pm 4,9$ dan pada penderita DM tidak terkontrol $45 \pm 7,7$. Didapatkan laki-laki lebih banyak pada masing-masing kelompok. Sebagian besar penderita mengalami DM kurang dari 5 tahun sebanyak 13,5% pada DM terkontrol dan 26,5% pada DM tidak terkontrol. Hasil uji t tidak berpasangan didapatkan perbedaan rerata latensi VEP gelombang O2 pada mata kiri paling besar dan hasil yang bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,035$ ($p < 0,05$). Perbedaan latensi gelombang P100 yang lain didapatkan memanjang pada kedua kelompok, namun tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

Simpulan: Pada penelitian ini didapatkan latensi gelombang P100 pada penderita DM terkontrol dan tidak terkontrol.

Kata kunci : *visual evoked potential*, diabetes melitus

SINDROM NYERI MIOFASIAL
Jimmy Barus, Octavianus Darmawan
Atma Jaya Neuroscience and Cognitive Center (ANCC)
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya Jakarta

Pendahuluan

Sindroma miofasial merupakan bagian dari spektrum klinis gangguan nyeri muskular kronik/mialgia kronik yang ditandai dengan adanya *trigger point* (TrP) sebagai ciri khasnya. Tidak hanya sensitisasi lokal, diperkirakan faktor sensitisasi sentral juga berperan dalam patofisiologinya sehingga mirip dengan fibromialgia. Kedua sindroma ini merupakan bentuk terbanyak dari nyeri muskular kronis (mialgia) dengan pendekatan terapi yang berbeda. Makalah ini akan berfokus pada pemaparan tentang sindroma miofasial.

Definisi

Nyeri miofasial merupakan nyeri yang berasal dari otot dan fascia yang melingkupinya. Fokus hipersensitif pada otot dan fascia yang menjadi sumber nyeri dikenal sebagai *trigger point* (TrP). Terdapat dua jenis TrP yaitu (1) TrP aktif, yang menimbulkan nyeri meski otot beristirahat; dan (2) TrP laten, yang bukan merupakan pemicu nyeri spontan. Keduanya, baik TrP aktif maupun laten ikut menyebabkan berkurangnya *range of movement* otot yang terkait. Keberadaan kedua TrP secara subjektif dapat menyebabkan sensasi kelemahan otot. Nyeri yang semakin memberat saat pergerakan akibat TrP aktif akan menimbulkan fenomena *pseudo-muscle weakness*.¹

Epidemiologi

Sebanyak 14,4% populasi umum mengalami nyeri muskuloskeletal kronis di Amerika. Sekitar 21-93% mengalami nyeri regional disertai nyeri miofasial, dan sekitar 25-54% memiliki TrP laten. Tidak terdapat perbedaan signifikan kejadian nyeri miofasial berdasarkan usia, jenis kelamin, maupun ras. Kondisi ini tidak mengancam nyawa, tetapi kejadiannya yang cukup banyak patut mendapat perhatian.^{1,2}

Selain data epidemiologis di atas, terdapat faktor etiologis yang meski mekanismenya belum diketahui pasti, tetapi berhubungan dan dianggap berperan dalam kejadian sindrom nyeri miofasial:³

1. Faktor fisik/mechanis
 - a. Skoliosis
 - b. Ketidak-seimbangan panjang tungkai (*leg-length inequality*)
 - c. Spondilosis
 - d. Osteoarthritis
 - e. Pasca operasi penggantian sendi
 - f. Stres mekanis/postural terkait pekerjaan
 - g. Cedera *strain* repetitif
 - h. Hipermobilitas

2. Faktor metabolik
 - a. Hipometabolik misal hipotiroid
 - b. Defisiensi besi
 - c. Defisiensi vitamin D dan B12
3. Penyakit infeksi
 - a. *Lyme disease*
 - b. Infeksi kandida vaginal
4. Kompresi saraf
 - a. Radikulopati
 - b. *Nerve entrapment*

Karakteristik Trigger Point Miofasial (MTrP)

Trigger Point Miofasial (MTrP) berada dalam *taut band* otot. MTrP aktif akan menimbulkan rasa nyeri saat dipalpasi dengan teknik yang benar. Palpasi MTrP aktif juga akan membangkitkan sensasi nyeri dengan penjalaran khas sesuai yang dirasakan pasien. Sensasi nyeri tidak hanya lokal, tetapi menjalar ke area sekitar yang dikenal sebagai fenomena *referred pain*. Stimulasi MTrP juga akan membangkitkan kontraksi lokal otot-otot sekitar fokus MTrP yang dikenal sebagai fenomena *Local Twitch Response* (LTR). Gambaran MTrP secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran terkait MTrP

Ciri utama MTrP
<ul style="list-style-type: none"> • adanya <i>taut band</i> pada otot • nyeri tekan pada area <i>taut band</i> • dibangkitkannya sensasi nyeri yang menyerupai keluhan pasien
Ciri lain MTrP
<ul style="list-style-type: none"> • adanya <i>local twitch response</i> • <i>referred pain</i> • kelemahan • keterbatasan <i>range of motion</i> • tanda otonom seperti eritema, piloereksi, sensasi hangat

Anamnesis, Pemeriksaan Fisik, Dan Pemeriksaan Penunjang

Taut band dan MTrP aktif biasanya muncul setelah cedera otot akibat gerakan yang berlebihan, terutama kontraksi isometrik berulang (repetitif). Sensasi nyeri yang dirasakan biasanya disertai kekakuan otot yang bersangkutan, dan selanjutnya akan berpengaruh pada *range of movement* otot tersebut. Nyeri dalam otot dapat disertai *referred pain* dalam bentuk kesemutan, atau rasa tidak nyaman yang terkadang sulit dibedakan dengan nyeri radikuler. Nyeri juga dapat dipicu akibat gerakan otot yang terkena, stres psikologis, ansietas, cuaca dingin, dan ketidakseimbangan postural.

Temuan MTrP merupakan kunci utama pemeriksaan fisik dalam mendiagnosis sindrom nyeri miofasial. Teknik yang benar dapat secara jelas membangkitkan nyeri yang biasa dirasakan pasien, disertai fenomena *referred pain* dan LTR. Tekanan ekuivalen dengan kekuatan 3 kg pada area otot untuk melokalisasi MTrP, disertai gerakan sirkuler atau teknik *snapping* (seperti

mencubit) dapat membangkitkan LTR, terutama pada otot kecil yang letaknya superfisial. Teknik palpasi MTrP perlu dilatih karena bukan merupakan bagian dari pemeriksaan klinis rutin. Pemeriksaan ROM, kekuatan otot, dan evaluasi adanya perubahan otonom lokal juga perlu dilakukan.

Pemeriksaan penunjang untuk membuktikan adanya MTrP dapat dilakukan dengan pencitraan MRI maupun USG resolusi tinggi. Pemeriksaan ini bukan merupakan keharusan karena mahal dan tidak praktis, kecuali jika klinisi hendak menyingkirkan diagnosis banding seperti bursitis, tendinitis, rematik, dan lain-lain.^{3,4,5}

Mekanisme Terbentuknya MTrP

Komponen utama dari MTrP adalah *taut band*, suatu struktur noduler dalam otot dengan konsistensi yang lebih kenyal dan membangkitkan nyeri jika ditekan. Mekanisme terbentuknya *taut band* dan TrP hingga saat ini belum diketahui pasti. Teori *integrated hypothesis* dari Mense dan Simons merupakan model yang paling banyak diterima saat ini. Trauma otot akibat *overuse* akan memicu produksi dan pelepasan asetilkolin dari *terminal motorneuron*, meski dalam keadaan istirahat (*dysfunctional endplate*). Pelepasan persisten asetilkolin akan membangkitkan depolarisasi membran *postjunctional* serabut otot. Hal ini kemudian mencetuskan pelepasan dan *intake* ion kalsium inadekuat secara terus menerus dari retikulum sarkoplasma, sehingga terjadi pemendekan sarkomer. Jika fenomena ini berkepanjangan, akan terjadi hipoksia jaringan otot diikuti pelepasan substansi vasoaktif dan algogenik seperti CGRP, substansi P, bradikinin, sitokin, dan proton. Nyeri lokal, sensitisasi perifer, dan sentral akan terjadi sebagai konsekuensi dilepaskannya zat-zat tersebut. Siklus ini akan terus berlanjut jika tidak diperbaiki. TrP yang terbentuk melalui siklus ini dikenal sebagai TrP primer.⁵

Sensitisasi sentral yang terjadi akibat pelepasan zat algogenik juga dapat mencetuskan pembentukan TrP pada otot lain, yang secara anatomis berada di segmen neurogenik yang sama dengan fokus pembentukan zat-zat tersebut. Tidak hanya otot, sensitisasi sentral yang dipicu oleh nyeri viseral dan nyeri somatik dalam juga dapat membangkitkan terbentuknya TrP. TrP yang terbentuk melalui proses sensitisasi sentral ini dikenal sebagai TrP sekunder. Contoh nyeri somatik dalam yang dapat memicu pembentukan TrP sekunder melalui mekanisme sensitisasi sentral adalah inflamasi radiks (radikulopati). Radikulopati dapat memicu pembentukan TrP di sepanjang segmen miotomal radiks yang bersangkutan. TrP sekunder juga banyak ditemukan pada kasus nyeri kepala kronis, fibromialgia, bahkan nyeri viseral. Hal ini dapat menjelaskan mengapa fenomena *referred pain* ditemukan pada sindrom miofasial.^{5,6,7,8}

Penatalaksanaan

Prinsip penatalaksanaan sindrom nyeri miofasial adalah menonaktifkan TrP dan memelihara biomekanis tubuh normal, disertai tatalaksana faktor yang ikut berperan seperti faktor mekanis, faktor metabolik, infeksi, dan gangguan neurologis yang telah disebutkan sebelumnya. Modalitas terapi yang berfokus pada TrP, baik melalui terapi farmakologis maupun non-farmakologis bertujuan untuk mengurangi inflamasi dan sensitisasi yang merupakan sumber timbulnya

nyeri. Oleh karena itu, penatalaksanaan sindrom nyeri miofasial sebaiknya bersifat multimodal.

Pemberian analgetika dan pelemas otot dapat mengurangi nyeri secara signifikan, tetapi tidak serta-merta mengembalikan fungsi. Manipulasi TrP secara manual non-invasif dengan teknik pijat *myofascial release* dapat mengurangi TrP secara signifikan, tetapi sebaiknya dilakukan tenaga terlatih. Teknik manual lainnya seperti *spray and stretching* serta *strain/counterstrain* dianggap cukup efektif. Teknik non-manual non-invasif seperti stimulasi elektrik, TENS, *ultrasound*, terapi laser, dan terapi magnet dapat menjadi alternatif. Terapi invasif yang sering dilakukan adalah injeksi lokal TrP dengan menggunakan kortikosteroid, toksin botulinum, atau *dry needling*.^{4,9}

Penutup

Sindroma miofasial adalah suatu fenomena multiaspek. Selain faktor utama berupa stres postural dan *overuse* banyak faktor lain yang perlu dipertimbangkan seperti faktor mekanis, psikologis, metabolik, infeksi, dan neurogenik. Hal ini tentu penting menjadi bahan pertimbangan dalam penatalaksanaan. Modalitas tatalaksana juga beragam, sehingga klinisi perlu selektif dalam menentukan modalitas pilihan sesuai dengan kondisi pasien. Sindroma miofasial merupakan sebuah entitas klinis yang unik karena pendekatan diagnosis dan terapinya sebaiknya multimodal dan multidisiplin.

Daftar Pustaka

1. Bennet R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):427-445.
2. Finley JE. *Physical Medicine and Rehabilitation for Myofascial Pain*, 2017. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/313007-overview#a6>
3. Gerwin RD. Myofascial Trigger Point Pain Syndromes. *Semin Neurol*. 2016;36:469-473.
4. Gerwin RD. Diagnosis of Myofascial Pain Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;25:341-355.
5. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Constantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:185-198.
6. Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia—factors that promote their persistence. *Accupunct Med*. 2005;23(3):121-134.
7. Alonso-Blanco C, Fernandez-de-las-Penas C, Morales-Cabezas M, Zarco-Moreno P, Ge HY, Florez-Garcia M. Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity. *Clin J Pain*;27(5):405-413.
8. Sari H, Akarirmak U, Uludag M. Active myofascial trigger points might be more frequent in patients with cervical radiculopathy. *Eur J Phys Med*. 2012;48(2):237-244.

9. Desai MJ, Saini V, Saini S. Myofascial Pain Syndrome: A Treatment Review. *Pain Ther.* 2013;2:21-36.

APLIKASI *DRY NEEDLING* PADA MANAJEMEN SINDROM NYERI MYOFASIAL

I Putu Eka Widyadharm
Divisi Nyeri dan Nyeri Kepala
Bagian/SMF Neurologi

FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

Sindrom nyeri myofascial (SNM) merupakan nyeri miogenous regional yang ditandai dengan jaringan otot yang hipersensitif dan area lokal keras yang disebut *trigger point*. Pengobatan untuk SNM meliputi terapi medikamentosa dan non medikamentosa. *Dry Needling* (DN) merupakan salah satu terapi non medikamentosa terbukti efektif dalam mengurangi berbagai tipe keluhan nyeri myofascial. Efek terapi yang ditimbulkan adalah vasodilatasi dan melalui jalur saraf memproduksi opioid natural yang mereduksi persepsi nyeri dan meningkatkan relaksasi otot. DN murah, mudah, efek samping minimal dan sangat efektif dalam mengobati SNM.

Kata kunci: Sindrom nyeri myofascial, *trigger point*, *Dry needling*

Pendahuluan

Sindrom nyeri miofasial (SNM) merupakan nyeri miogenous regional yang ditandai dengan jaringan otot yang hipersensitif dan area lokal keras yang disebut *trigger point*. Hal ini merupakan kelainan yang belum sepenuhnya dimengerti, tetapi biasa terjadi pada pasien dengan keluhan myalgia.^{1,2}

Jaringan otot pada area ini, perlekatan tendon, atau keduanya seringkali dirasakan sebagai *taut band* yang ketika dipalpsi, akan menghasilkan nyeri. Asal dari *trigger point* tidak diketahui, namun diperkirakan karena adanya ujung saraf di otot yang tersensitisasi oleh substansi algogenik sehingga menghasilkan zona hipersensitif. Pada *trigger point* dapat terjadi peningkatan suhu lokal yang menunjukkan adanya peningkatan *metabolic demand*, peningkatan aliran darah, atau keduanya.^{1,2,3}

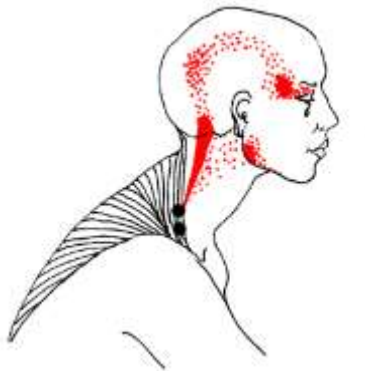
Penting untuk mengetahui sumber nyeri sebagai langkah awal untuk pemilihan terapi yang optimal. *Dry needling* (DN) merupakan salah satu pilihan terapi yang efektif dalam manajemen SMN. Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan khusus tentang teknis aplikasi DN pada manajemen SNM.

Sindrom Nyeri Myofasial (SNM)

Penyebab SNM sangat kompleks dan bersifat multifaktor. Travell dan Simons menggambarkan faktor lokal dan sistemik yang diperkirakan berhubungan dengan nyeri seperti trauma, hipovitaminosis, kondisi umum yang buruk, kelelahan, dan infeksi viral. Faktor lain yang penting antara lain adalah stres emosional dan nyeri. Gejala klinis yang paling umum dari nyeri myofasial adalah adanya jaringan otot yang keras dan hipersensitif. Meskipun palpasi dari *trigger point* akan menghasilkan nyeri, sensitivitas otot lokal bukanlah keluhan umum

pasien. Keluhan yang paling umum biasanya berhubungan dengan efek eksitasi sentral yang dihasilkan oleh *trigger point*.^{2,3}

Seringkali, pasien hanya menyadari *referred pain* dan bahkan tidak menyadari *trigger points*. Contohnya adalah pasien yang memiliki *trigger point* nyeri myofasial pada otot trapezius yang menghasilkan *referred pain* ke regio temporal. Keluhan utamanya adalah nyeri temporal, dengan sedikit kesadaran pada *trigger point* di bahu (Gambar 1). Presentasi klinis dapat mengalihkan perhatian dokter dari sumber masalah yang sebenarnya. Pasien akan mengarahkan perhatian dokter ke daerah nyerinya yaitu temporal dan bukan sumbernya sehingga manajemen nyeri menjadi kurang optimal. Pengobatan akan efektif jika langsung diarahkan pada sumber nyeri.^{2,4}



Gambar 1. TP dan *referred pain* pada muskulus Trapezius⁴

(●: TP, warna merah: *referred pain*)

Oleh karena *trigger points* dapat menyebabkan efek eksitatori sentral, sangat penting untuk menyadari semua kemungkinan manifestasi klinisnya. Efek eksitatori sentral dapat muncul sebagai *referred pain*, hiperalgesia sekunder, kontraksi protektif, atau respon anatomik. Kondisi ini harus diperhatikan saat mengevaluasi pasien.⁴

Gejala klinis yang penting dari *trigger point* adalah keadaannya dapat aktif atau laten. Pada keadaan aktif, *trigger point* menghasilkan efek eksitatori sentral, sehingga seringkali dirasakan nyeri. Karena *referred pain* tergantung pada sumbernya, palpasi dari *trigger point* yang aktif seringkali meningkatkan rasa nyeri. Meskipun tidak selalu ada, karakteristik ini sangat membantu dalam diagnosis. Pada keadaan laten, *trigger point* tidak lagi sensitif terhadap palpasi, maka tidak menghasilkan *referred pain*. Ketika *trigger point* berada dalam keadaan laten, sumber ini tidak dapat ditemukan dengan palpasi dan pasien tidak mengeluhkan nyeri. Pada beberapa keadaan, dokter perlu meminta pasien untuk kembali jika nyeri muncul sehingga konfirmasi mengenai nyeri dapat diverifikasi dan dapat ditegakkan diagnosis.^{3,4}

Pengobatan untuk SNM disamping penggunaan obat-obatan oral seperti NSAID juga dengan melakukan terapi fisik, injeksi *trigger point*, terapi *stretch-and-spray*, dan kompres iskemik. Injeksi toksin botulinum juga telah

digunakan, meskipun prosedur ini telah menuai pendapat yang beragam dalam literatur.^{2,3}

DN juga terbukti efektif dalam mengurangi berbagai tipe keluhan nyeri.⁵ Penelitian oleh Lewit terhadap 312 orang pasien nyeri kronis yang diterapi dengan DN. Diperoleh hasil secara total 74% pasien merasakan pengurangan nyeri dengan hanya 1 sesi terapi DN. Pengurangan durasi nyeri secara permanen terjadi pada 32% pasien, pengurangan nyeri beberapa bulan pada 20% pasien dan beberapa minggu pada 22% pasien.⁶

Dry Needling

Dry needling (DN) melibatkan penetrasi melalui kulit tanpa mengenalkan obat apapun. Menggunakan jarum padat tanpa lubang pusat (gambar 2). Terdapat 3 efek dari DN yaitu: 1) lokal, 2) segmental dan 3) ekstra segmental. Efek lokal berupa pengurangan nyeri berkaitan dengan intensitas nyeri yang diakibatkan oleh *zone* TP dan presisi dari penempatan jarum pada lokasi nyeri yang maksimal.⁶ Pada kulit dan otot yang ditusuk jarum, aferen nosiseptor akan melepaskan neuropeptida (substansi P dan CGRP) yang berakibat terjadi peningkatan vasodilatasi lokal dan memodulasi respon imunitas. Menggunakan teknik mikrodialisis pada *upper trapezius* ditemukan bahwa TP yang aktif mengandung peningkatan kadar neuropeptida seperti substansi P, CGRP, senyawa kimia pro inflamasi seperti serotonin dan bradikinin, TNF- α , interleukin-interleukin. Setelah terjadi *local twitch response* (LTR), kadar substansi P dan CGRP secara signifikan mengalami penurunan kemungkinan melalui sebuah respon "*flushing out*" pembuluh darah.⁷

Efek segmental. Melalui penelitian yang intensif diketahui bahwa stimulasi dengan frekuensi rendah dan intensitas tinggi memicu pelepasan peptida opioid endogen. Jarum akan menginduksi input A δ dan selanjutnya memblokir aktivitas serabut C TP melalui interneuron penghambat enkefalinergik pada batas antara lamina I dan II kornu dorsalis.⁸ Penusukan jarum mengaktifkan serabut saraf mekanoreseptor yang besar yaitu A β yang mengaktifkan efek *pain gate theory*. Inhibisi di lamina 1 dan 2 dari A δ dan serabut C melalui sistem GABA menyebabkan pengurangan transmisi sinyal nosisepsi ke otak.⁹

Efek ekstrasegmental. *Descending Inhibitory System*, stimulus yang frekuensi tinggi atau rendah akan menginduksi analgesia yang dimediasi oleh peptida opioid melalui efek reseptor yang berbeda.^{10,11} Pada frekuensi rendah, efek dimediasi oleh reseptor opioid mu/delta sedangkan frekuensi tinggi dimediasi oleh reseptor kappa.¹² Akibat insersi jarum pada otot, sistem serotonin juga akan terstimulasi untuk meningkatkan kadar serotonin pada SSP. Efek terhadap serotonin ini tidak dipengaruhi oleh tinggi atau rendah, kuat atau lemah stimulasi elektrik yang diberikan. Pada sistem saraf otonom, terjadi penurunan aktivitas sistem saraf parasimpatis.¹³

Aspek penting dari DN adalah tidak ada efek samping dan komplikasi. Sebagian pasien akan mengalami ketidaknyamanan singkat tetapi sebagian besar merasakan efek relaksasi dan menenangkan. Untuk terapi untuk pertama kali, dianjurkan jumlah TP yang ditangani dibatasi jumlahnya.⁶

Ketika melakukan palpasi pada TP dan respons kedutan, otot yang akan diuji diletakkan dengan sedikit peregangan. Metode Palpasi secara *flat*, *smudging* dan *pincer*. Otot dikontraksikan dan direlaksasikan untuk mengaktifkan *trigger point*.¹⁴ Gerakan yang dihasilkan oleh otot yang mengandung TP dapat menyakitkan, terasa kaku dan terbatas.¹⁵

Untuk jarum yang digunakan, terbuat dari *stainless steel*. Memiliki tabung aplikator, panjang jarum berkisar 7-125mm dan diameter 0,20-0,35mm (Gambar 2). Rekomendasi insersi jarum yang umum adalah: kulit kepala 15 mm, leher 30-50 mm, lumbal dan pantat 50-75 mm. Pasien saat dilakukan tindakan dapat dalam posisi terlentang, miring ke samping, tengkurap atau duduk.



Gambar 2. Contoh Jarum DN

Pertimbangan Untuk Menjalani Terapi

- Trimester 1 dan 3 kehamilan
- Jaringan yang terinfeksi, kulit yang rusak dan keganasan
- Phobia terhadap jarum dan sensitif terhadap logam
- Penyakit hemorragik, epilepsi, fungsi sistem imun yang rendah
- Terapi antikoagulan
- Puting susu, umbilikus dan genitalia eksternal
- Kosmetik implan

Teknik Insersi

Insersi jarum sekitar area servikal bagian atas, toraks, supraklavikula dan iga ke-12 memiliki potensi berbahaya. Perhatian lebih juga diberikan pada pasien dengan asma dan penyakit saluran nafas yang kronis. Proses insersi dapat dibantu dengan *plastic guide tube*.

- TP spesifik dapat dilokalisasi dengan teknik palpasi
- TP berukuran lebar hanya 1-2mm
- Jarum ditancapkan pada kulit. Sudut jarum ditancapkan sangat mempengaruhi kemudahan insersi. Sekali ditancapkan akan sulit untuk merubah arah insersi. Untuk merubah arah dapat dilakukan dengan menarik jarum secara hampir penuh (seperti saat melakukan teknik kipas)
- Insersi jarum secara lambat (1mm/detik) lebih nyaman untuk pasien dan kecepatan saat mencabut sangat bervariasi. tanyakan pada pasien, kecepatan seperti apa yang dirasakan lebih nyaman

Dapat digunakan sistem *grade*. Mulai dengan derajat 2 dan tergantung efek, dapat dilakukan perubahan derajat.

- Derajat 2 (sampai 1 menit)
Insersi jarum dan biarkan selama 1 menit. selanjutnya lakukan evaluasi ulang, jika reduksi tidak mencapai 50-70%, jarum diinsersikan kembali dan lanjut pada derajat 3
- Derajat 1 (insersi dan cabut)
Gunakan ini jika setelah perawatan awal (derajat 2), klien kembali mengalami reaksi yang berlebihan
- Derajat 3 (sampai 5 menit)
Gunakan stimulasi yang lembut menyerupai kipas, memutar, menjentikkan
- Derajat 4 (sampai 10 menit)
- Derajat 5 (menggunakan elektrostimulasi)

Efek Samping

Efek samping dapat terjadi pada sekitar 6-10% yaitu: 1) Peningkatan rasa sakit karena rangsangan berlebihan. 2) terjadi relaksasi/ kelelahan setelah terapi. Pertimbangkan pada pasien yang berasal dari luar daerah. 3) Kemungkinan keluar darah dan terbentuk memar meski sangat kecil.

Kesimpulan

DN merupakan salah satu terapi yang cukup efektif pada SNM. Efek yang ditimbulkan adalah vasodilatasi dan melalui jalur saraf DN memproduksi opioid natural yang mereduksi persepsi nyeri dan meningkatkan relaksasi otot.

Daftar Pustaka

1. Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: GoodgoldJ, editor. Rehabilitation Medicine. St Louis: Mosby, 1988. p.686-723.
2. Duyur Cakit B, Genc H, Altuntas V, et al. Disability and related factors in patients with chronic cervical myofascial pain. Clin Rheumatol. 2009;Feb 18.
3. Phillips D. Cervical Myofascial Pain. Medscape Reference, 2012. Diakses dari: <http://emedicine.medscape.com/article/305937>. Tanggal akses 3 Mei 2013.
4. Travell JG, Simons DG. Myofascial Pain and Dysfunction. vol 2. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins, 1992.
5. Sun Y, Gan TJ, Dubose JW, Habib AS. Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2008;101:151-160.
6. Lewit K. The needle effect in the relief of myofascial pain. Pain 1979;6:83-90.
7. Shah JP, and Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. J Bodyw Mov Ther 2008;12:371-384.
8. Baldry PE. Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
9. Stux G, Pomeranz B. Basics of acupuncture. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
10. Kawakita K, Gotoh K. Role of polymodal receptors in the acupuncturemediated endogenous pain inhibitory systems. Prog Brain Res. 1996;113:507-523.

11. Kawakita K, Okada K. Mechanisms of action of acupuncture for chronic pain relief--polymodal receptors are the key candidates. *Acupuncture in Medicine*. 2006;24:58-66.
12. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004;361:258-261.
13. Wang JD, Kuo TBJ, Yang CCH. An alternative method to enhance vagal activities and suppress sympathetic activities in humans. *Autonomic Neuroscience*. 2002;100: 90-95.
14. Travell JG, Simon DG. *Myofascial pain and dysfunction; the trigger point manual* (vol 1). Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
15. Macdonald AJ. Abnormally tender muscle regions and associated painful movements. *Pain*. 1980;8:197-205.

OVERVIEW BOTULINUM TOKSIN (BOTOX)
D.P.G. Purwa Samatra
Bagian/SMF Neurologi
FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Toksin botulinum (BOTOX/ BTX/ BoNT) adalah bahan yang telah dikenal selama lebih dari satu abad dan digunakan untuk tujuan medis selama lebih dari 50 tahun. BOTOX dapat digunakan sebagai pengobatan dalam banyak bidang medis, baik dalam bidang neurologi maupun non-neurologi. Dalam bidang neurologi, BOTOX paling sering digunakan pada kasus-kasus gangguan gerak, seperti distonia, spasme hemifasial, dan blefarospasme. Namun, beberapa penelitian terbaru melaporkan BOTOX dapat digunakan sebagai terapi pada nyeri neuropatik.

Toksin botulinum (BOTOX) adalah protein dan neurotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *clostridium botulinum*. BOTOX juga disebut sebagai *miracle poison* dan merupakan salah satu racun yang dikenal paling mematikan (LD-50) dari 1,3-2,1 ng/kg intravena atau intramuskular dan 10-13 ng/kg ketika dihirup. Bakteri *clostridium botulinum* merupakan bakteri gram positif, bersifat anaerob, membentuk spora batang yang biasa ditemukan pada tanaman, tanah, air, dan saluran usus hewan. BOTOX dapat menyebabkan botulisme, yaitu suatu penyakit serius dan mengancam jiwa pada manusia dan hewan.

Toksin botulinum (BOTOX) ini dibagi menjadi 7 neurotoksin (tipe A, B, C (C1 dan C2), D, E, F, dan G) yang mempunyai antigen dan serologi berbeda, tetapi secara struktural mempunyai persamaan. Botulisme pada manusia disebabkan terutama oleh tipe A, B, E, dan F (namun sangat jarang). Tipe C dan D menyebabkan toksisitas hanya pada hewan.

Mekanisme Kerja

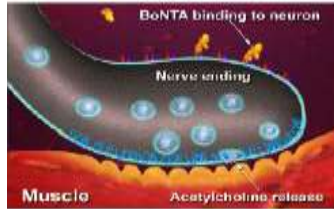
Toksin botulinum (BOTOX) bekerja dengan pengikatan presinaptik pada terminal saraf kolinergik, menyebabkan penurunan pelepasan asetilkolin (Ach) dan menyebabkan efek blok neuromuskular. Mekanisme ini merupakan dasar bagi perkembangan toksin sebagai alat terapi. Pemulihan terjadi melalui *sprouting* aksonal proksimal dan persarafan otot kembali dengan pembentukan taut neuromuskular yang baru. De-Paiva et al., menunjukkan bahwa terjadi regenerasi dari taut neuromuskular yang asli. Mekanisme kerja BOTOX dibagi menjadi 2 tahap, yaitu:

Tahap I. Blok Komunikasi Otot-Saraf

Toksin botulinum (BOTOX) memblokir transmisi impuls saraf yang terlalu aktif ke otot yang ditargetkan secara selektif, mencegah pelepasan neurotransmitter Ach pada taut neuromuskular, mencegah kontraksi otot sementara. Efek yang terjadi hanya bersifat lokal. Pada distonia servikal, BOTOX juga dapat mencegah pelepasan neuropeptida karena stimulasi nyeri dalam saraf perifer.

A. Pengikatan (*Binding*)

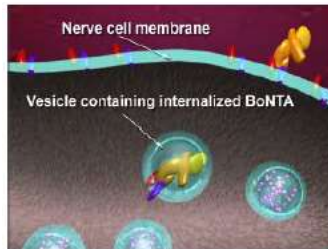
Neurotoksin bagian *heavy chain* (H) dalam bahan aktif yang terkandung dalam BOTOX berikatan ke membran sel saraf motorik melalui molekul akseptor afinitas tinggi yang tidak dikenal. Tindakan pengikatan afinitas tinggi ini memungkinkan untuk pengambilan yang efisien dari BOTOX oleh saraf motorik dan secara selektif memfasilitasi target pengobatan pada tempat suntikan.



Gambar 1. Proses pengikatan

B. Internalisasi (*Internalizing*)

Setelah terjadi pengikatan, molekul protein BOTOX melewati membran sel saraf motorik dan masuk ke dalam sitoplasma melalui proses yang disebut endositosis. Di sinilah komponen enzimatik *light chain* dari molekul protein BOTOX diaktifkan.



Gambar 2. Proses internalisasi

C. Pemblokiran (*Blocking*)

Di dalam saraf motorik, *light chain* (L) dari molekul protein BOTOX memecah protein yang disebut SNAP25, menyebabkan vesikel yang menyimpan neurotransmitter Ach tidak dapat melekat dengan membran sel. Pembelahan protein SNAP25 mencegah vesikel bersatu dengan membran dan mencegah pelepasan Ach ke taut neuromuskular. Dengan demikian, impuls saraf yang mengontrol kontraksi otot diblokir sehingga aktivitas otot menurun. Pembelahan protein SNAP25 juga memblokir pelepasan neuropeptida yang terlibat dalam transmisi sensasi nyeri (substansi P, glutamat, CGRP), yang secara teori dapat mengurangi sensitivitas nyeri pada saraf perifer. Hal ini mungkin cara BOTOX

dalam mengurangi nyeri leher yang berhubungan dengan distonia servikal, meskipun mekanisme yang pasti belum diketahui.



Gambar 3. Proses pemblokiran

Tahap II. Pengembalian Komunikasi Otot-Saraf

Efek dari BOTOX secara umum hanya bersifat sementara. Aktivitas impuls saraf sebelumnya dan kontraksi otot yang terkait dimulai kembali setelah beberapa bulan, tergantung pada masing-masing individu dan indikasi pemberian pengobatan.

A. Pertumbuhan Saraf (*Nerve Sprouting*)

Ujung-ujung saraf baru tumbuh dan terhubung ke otot setelah ujung-ujung saraf asli diblok, memperbaharui kemampuan saraf yang menimbulkan kontraksi otot.



Gambar 4. Pertumbuhan saraf

B. Pembentukan Kembali Hubungan Saraf Utama

Pada tahap ini terjadi pertumbuhan kembali saraf baru dan ujung-ujung saraf asli mendapatkan kembali fungsinya, menunjukkan bahwa pengobatan dengan neurotoksin BOTOX tidak mengubah taut neuromuskular secara permanen.



Gambar 5. Pembentukan kembali saraf utama

Indikasi

Toksin botulinum (BOTOX) mempunyai peranan yang sangat signifikan dalam pengobatan berbagai kondisi medis, terutama strabismus, distonia fokal, spasme hemifasial, *tics*, tremor, dan berbagai kelainan akibat spastisitas. BOTOX ini dapat digunakan sebagai alternatif terhadap tindakan pembedahan.

Toksin botulinum (BOTOX) digunakan untuk meredakan gejala blefarospasme dan distonia servikal idiopatik (tortikolis spasmodik), pengelolaan hiperhidrosis aksila yang berat, dimana tidak merespons terhadap pengobatan topikal dengan antiperspiran atau antihidrotik, sebagai profilaksis sakit kepala pada orang dewasa dengan migren kronis (nyeri kepala setidaknya 15 hari per bulan, minimal terjadi selama 8 hari).

Pemberian BOTOX dalam pengelolaan disfungsi kandung kemih pada pasien dewasa yang tidak adekuat dengan pemberian antikolinergik, seperti kandung kemih yang terlalu aktif dengan gejala inkontinensia urin, urgensi, frekuensi, dan overaktivitas detrusor neurogenik dengan inkontinensia urin karena cedera tulang belakang (traumatik atau non-traumatik). Pemberian 100-200U BTX-A dapat digunakan untuk mengatasi overaktivitas detrusor neurogenik dan overaktivitas kandung kemih.

Toksin botulinum (BOTOX) juga diindikasikan untuk spastisitas fokal, termasuk pengobatan pada kelainan bentuk kaki ekuinus dinamis akibat spastisitas pada anak penyandang pasien *cerebral palsy*, cacat pergelangan tangan dan spastisitas ekstremitas atas berhubungan dengan stroke pada orang dewasa, cacat pada pergelangan kaki akibat spastisitas ekstremitas bawah berhubungan dengan stroke pada orang dewasa. Pada kasus spastisitas pasca stroke, BTX-A dengan dosis 90-350MU dan 360-1.500MU yang disuntikkan secara intramuskular, dilaporkan dapat mengurangi spastisitas pada ekstremitas atas, sedangkan dosis 100-400MU dan 400-1.500MU dapat digunakan untuk mengurangi spastisitas pada ekstremitas bawah.

Toksin botulinum (BOTOX) dapat digunakan sebagai terapi pada nyeri neuropatik seperti trigeminal neuralgia, neuralgia post herpetika, neuralgia pasca trauma, dan sindrom terowongan karpal. Pemberian 100U BTX-A intradermal dapat mengurangi neuralgia pasca trauma ($p < 0,001$). Sedangkan untuk trigeminal neuralgia dapat digunakan dosis BTX-A sebesar 40-60U secara subkutan ($p < 0,001$).

Kontraindikasi

Penggunaan BOTOX tipe A harus dihindari pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap produk BOTOX atau terhadap semua komponen yang ada dalam formulasi, adanya infeksi pada injeksi lokal. Pada injeksi intradetrusor, perlu diperhatikan jika ada infeksi saluran kencing atau retensi urin akut.

Toksin botulinum (BOTOX) merupakan kontraindikasi pada pasien yang menderita penyakit motor neuron yang sudah ada sebelumnya, misalnya miastenia gravis, sindrom Eaton-Lambert, ketidakstabilan psikologis, kehamilan dan perempuan yang sedang menyusui. Pemantauan hati-hati harus dilakukan pada anak-anak karena akan mengubah fungsi sel seperti pertumbuhan akson.

Beberapa obat mengurangi transmisi neuromuskular dan umumnya harus dihindari pada pasien yang diobati dengan BOTOX. Obat-obatan tersebut meliputi golongan aminoglikosida (dapat meningkatkan efek BOTOX), penisilamin, kina, klorokuin, dan hydroxychloroquine (dapat mengurangi efek BOTOX), penghambat kanal kalsium, dan warfarin atau aspirin (dapat mengakibatkan memar).

Tabel 1. Rekomendasi BOTOX dalam penanganan spasme hemifacial

Hemifacial spasm.										
Ref	AAN data	Design	N	Treatment (serotype/brand/dose)	Follow-up	Outcome measures (1-primary 2-secondary)	D/C	Safety	Efficacy	Comments
Placebo controlled										
Yoshimura et al., 1992a	II	DB, PC, prospective	11	A/Ona individualized doses (5-90 U) or PBO	1 mo	Blinded rating of videotapes and pt subjective scale	3	Facial weakness (90%), extracocular muscle weakness, diplopia, ptosis, blurred vision	Blinded videotape review: 84% improved in all dose groups vs. 11% in PBO group; 79% subjective improvement (72% substantial) over all doses vs. 11% in PBO group. Degree of response was dose related.	
Comparator: active comparator or multiple doses										
Sampaio et al., 1997	II	SB, R, parallel group	49	A/Abo 70 U, A/Ona 17.5 U; booster (similar doses) allowed at 1 mo	3-4 mo	1-Duration of effect, number of booster doses needed 2-Latency of effect, clinical efficacy	10	AEs: A/Abo 50%; A/Ona 47%; most common AE: facial paresis	Duration similar for both formulations; A/Abo 13 w, A/Ona 11 w (p NS).	Results not differentiated by indication (blepharospasm or hemifacial spasm); rater not blinded
Park et al., 1993	III	Open-label, PC	101	A/Ona (Oculineum; mean, 13.5 U/pt) or PBO	7-20 mo	Intensity of facial and orbicularis muscle spasm	N/A	Mild complications in 63%: dry eye (19.8%), mouth droop (19.8%), ptosis (10.9%)	Mean duration, 16.5 w; mean peak effect at 4 d, improvement in active but not in PBO group.	
Tinsch et al., 2007	III	SB, open-label	24	R/Btma 100, 200, 400, or 800 U, sequentially	88 d (range, 41-332)	1-Safety and treatment-emergent AEs (via pt social impairment VAS, pt severity of contraction VAS, physician- and pt-assessed HFS frequency and severity 2-Dose finding	2	9 treatment-emergent AEs	Reduction in all outcomes with doses >200 U but return to baseline 4-8 w postinjection. Social impairment mean scores higher than baseline at 8 vs. Physician-assessed HFS showed sustained decrease in 400 U and 800 U groups through 8 w.	

A/Abo, abobotulinumtoxinA; AAN, American Academy of Neurology; AE, adverse event; A/Ona, onabotulinumtoxinA; BL, baseline; Btma, rimabotulinumtoxinB; DB, double blind; D/C, discontinuation; HFS, hemifacial spasm; PBO, placebo; PC, placebo-controlled; R, randomized; SB, single blind; VAS, visual analog scale.

Tabel 2. Rekomendasi BOTOX dalam penanganan pada gangguan gerak

Table Summary table for botulinum toxin in the treatment of movement disorders							
Disorder	Class	No. of subjects	Outcome measures	Adverse events	Conclusions	Recommendations*	Limitations
Blepharospasm	2 Class II	17	Subjective, Fahn scale	Dry eye, tearing, ptosis, diplopia, lid edema, ecchymosis	Probably effective	B	Lack of controlled studies due to dramatic efficacy
Hemifacial spasm	1 Class II and 1 Class III	19	Clinical, video, subjective	Weakness, bruising, diplopia, ptosis, dry eye	Possibly effective	C	Lack of controlled studies due to dramatic efficacy; surgery major alternate Rx
Cervical dystonia	7 Class I	564	TWSTRS, Tasi, disability	Dysphagia, neck weakness, dry mouth, pain	Established safe and effective	A	No effective alternate Rx
Focal limb dystonia (UE)	3 Class II	47	Video, handwriting accuracy/speed	Focal weakness, pain	Probably effective	B	No effective alternate Rx
Focal limb dystonia (LE)	1 Class II	3	Video, subjective	Focal weakness, pain	Data inadequate	None	No effective alternate Rx
Laryngeal dystonia	1 Class I	13	Quant voice fx, patient ratings	Breathiness, bleeding	Adductor SD; probably effective; abductor SD; inadequate data	B	No effective alternate Rx
Motor tics	1 Class II	16	Tic frequency, urge scores, global disability	Focal weakness	Possibly effective	C	No comparative data with oral agents
Essential tremor (UE)	2 Class II	158	Tremor rating, subjective (MD/pt); SIP	Focal weakness	Probably effective	B	No comparative data with oral agents

*Classification of recommendations is available on the Neurology® Web site at www.neurology.org.

A = Should be offered; B = should be considered; C = may be considered; UE = upper extremity; LE = lower extremity; Rx = prescription; SD = spasmodic dysphonia; MD = physician; pt = patient; SIP = Sickness Impact Profile.

Tabel 3. Rekomendasi neurotoksin botulinum pada kelainan autonom dan nyeri

Table Botulinum neurotoxin (BoNT) for autonomic disorders and pain						
Disorder	Class	Outcome measures	Adverse events	Conclusions	Recommendations*	Limitations
Axillary hyperhidrosis	2 Class I	Gravimetry; responder rate; patient satisfaction	No difference between BoNT and placebo	Safe and effective	A	No head-to-head comparisons with other treatment options
Palmar hyperhidrosis	2 Class II	Gravimetry; nitrohydrin test; VAS	Injection pain, mild hand muscle weakness	Probably effective	B	No head-to-head comparisons with other treatment options
Gustatory sweating	5 Class III	Area of sweating; nitrohydrin test; self assessment	Injection pain	Possibly effective	C	No head-to-head comparisons with other treatment options
Drooling	4 Class II	Drooling scores; weight of dental rolls; VAS	Dry mouth	Probably effective	B	No head-to-head comparisons with other treatment options
Detrusor overactivity	2 Class I and 1 Class II	Urodynamic measures; QOL; frequency of incontinence	Urinary retention	Safe and effective	A	No head-to-head comparisons with other treatment options
DSD in spinal cord injury	2 Class II	PRUV	None known	Probably effective	B	No head-to-head comparisons with other treatment options
Low back pain	1 Class II	VAS; Oswestry low back pain questionnaire	None known	Possibly effective	C	Diverse aetiologies for low back pain
Epidemic migraine	2 Class I and 2 Class II	Change in frequency per month; proportion with 50% decrease in frequency compared with baseline	Praxis, local transient pain at the site of injection, bruising, diplopia	Probably ineffective	B	Suboptimal dose and muscle selection may account for treatment failures
Tension-type headache	2 Class I	VAS; area under the curve; proportion of severe headaches post treatment	Transient weakness of neck muscles; local skin reaction; praxis; bulka reaction	Probably ineffective	B	Suboptimal dose and muscle selection may account for treatment failures
Chronic daily headache	4 Class II	Change in headache-free days	Praxis; transient weakness of neck; bulka reaction	Insufficient evidence	U	Suboptimal dose and muscle selection may account for treatment failures

*Classification of recommendations is available on the Neurology® Web site at www.neurology.org.

VAS = visual analog scale; QOL = quality of life; DSD = detrusor sphincter dysynergia; PRUV = post void residual urine volume.

Efek Samping

Suntikan dengan BOTOX umumnya ditoleransi dengan baik dan mempunyai efek samping yang sedikit. Reaksi idiosinkrasi jarang terjadi, jika terjadi umumnya ringan dan bersifat sementara. Sakit ringan dapat terjadi akibat injeksi, edema lokal, eritema, mati rasa sementara, sakit kepala, malaise atau mual ringan. Efeknya berkurang dengan meningkatnya jarak dari tempat suntikan, tapi mungkin terjadi penyebaran ke otot-otot dan jaringan lain di dekatnya. Efek samping sementara yang paling ditakuti yaitu kelemahan atau kelumpuhan otot didekatnya yang disebabkan oleh aksi toksin. Ini biasanya sembuh dalam beberapa bulan dan pada beberapa pasien dalam beberapa minggu, tergantung pada lokasi, kekuatan suntikan, dan otot-otot yang dibuat lemah berlebihan.

Sekitar 1-3% dari pasien mungkin mengalami ptosis sementara. Hal ini terjadi karena migrasi BOTOX pada otot levator palpebralis superior. Pasien sering diperintahkan untuk tetap dalam posisi tegak selama 3-4 jam setelah penyuntikan dan menghindari manipulasi di daerah tersebut. Kontraksi aktif otot-otot di bawah pengobatan dapat meningkatkan penyerapan toksin dan mengurangi difusi. Ptosis biasanya berlangsung 2-6 minggu. Hal ini dapat diobati dengan obat tetes mata apraclonidine 0,5% yang merupakan agen alfa-adrenergik yang merangsang otot Müller dan segera mengangkat kelopak mata atas. Perawatan ini biasanya dapat meningkatkan kelopak mata 1-3 mm. Pengobatan yaitu dengan pemberian 1-2 tetes tiga kali sehari terus menerus sampai ptosis menghilang. Untuk menghindari ptosis, sebaiknya tempat suntikan berjarak 1 cm di atas alis dan tidak melewati garis tengah pupil. Fenilefrin 2,5% dapat digunakan sebagai alternatif apabila dijumpai pasien yang hipersensitif terhadap apraclonidine. Neosynephrine merupakan kontraindikasi pada pasien dengan glaukoma sudut sempit dan pada pasien aneurisma.

Pasien yang menerima suntikan dalam pada otot leher untuk tortikolis dapat terjadi disfagia karena difusi toksin ke dalam orofaring. Hal ini biasanya hanya berlangsung beberapa hari atau minggu. Beberapa pasien mungkin memerlukan makanan lunak. Meskipun kelemahan menelan tidak menimbulkan toksisitas sistemik, jika sangat parah dapat terjadi risiko aspirasi. Beberapa pasien mengalami kelemahan leher, yang terutama terlihat ketika mencoba untuk mengangkat kepala dari posisi terlentang. Hal ini terjadi karena kelemahan otot sternokleidomastoid, akibat injeksi langsung, atau difusi. Ini lebih sering terjadi pada wanita dengan leher yang panjang dan tipis. Efek jauh ditunjukkan oleh tes elektromiografi khusus dapat terjadi. Kelemahan otot yang jauh atau kelemahan umum muncul karena toksin menyebar ke dalam darah, tetapi sangat jarang terjadi. Namun, hindari injeksi intravaskular karena penyebaran dalam jumlah besar toksin dapat meniru gejala botulisme.

Memar dapat terjadi terutama jika vena kecil terkoyak atau pasien memakai aspirin, vitamin E, atau NSAID. Idealnya, pasien harus berhenti minum produk ini dua minggu sebelum prosedur. Sakit kepala dapat terjadi setelah suntikan BOTOX. Namun, dalam sebuah studi oleh Carruthers et al, kejadian ini tidak melebihi kelompok plasebo. Hal ini diduga disebabkan oleh trauma injeksi,

bukan sesuatu yang melekat dalam toksin. Sampai saat ini, tidak ada bahaya jangka panjang yang signifikan dari suntikan BOTOX.

Ringkasan

Toksin botulinum (BOTOX) adalah protein dan neurotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *clostridium botulinum*. BOTOX dibagi menjadi 7 neurotoksin (tipe A, B, C (C1 dan C2), D, E, F, dan G) yang mempunyai antigen dan serologis berbeda tetapi secara struktural mempunyai persamaan. BOTOX bekerja dengan pengikatan presinaptik pada terminal saraf kolinergik menyebabkan penurunan pelepasan Ach dan menyebabkan efek blok neuromuskular.

Toksin botulinum (BOTOX) tipe A mempunyai peranan yang sangat signifikan dalam pengobatan berbagai kondisi medis, terutama strabismus, distonia fokal, spasme hemifasial, kelainan akibat spastisitas, nyeri kepala, hiperhidrosis, disfungsi kandung kemih, overaktivitas detrusor neurogenik, dan nyeri neuropatik. Efek samping dari injeksi BOTOX yang terjadi biasanya ringan dan bersifat sementara.

Daftar Pustaka

1. Brown A, Schutz S, Simpson D. Botulinum toxin for neuropathic pain and spasticity: an overview. *Pain Manage*. 2014;4(2):129–151.
2. Hallet M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum. *Toxicon*. 2013;67:94–114.
3. Intioso D. Therapeutic Use of Batulinum Toxin in Neurorehabilitation. *Journal of Toxicology*. 2012;802-893.
4. Mittal S, Safarpour D, Jabbari R. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016;36:73-83.
5. Mullenberg C, Van H, Caroline, Lao, Kellie. History and Development Botox. Irvine: Allergan Inc, 2010.
6. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *India J Dermatol*. 2010;55(1):8-14.
7. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins*. 2015;7:3.127-3.154.
8. Orasanu B, Mahajan ST. The use of Botulinum toxin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Indian Journal of Urology*. 2013;29(1):2-11.
9. Santos-Silva A, da-Silva CM, Cruz F. Botulinum Toxin treatment for bladder dysfunction. *International Journal of Urology*. 2013;10:956-962.
10. Schmitz G, Lepper H. Farmakologi dan Toksikologi. Edisi 3. Jakarta: EGC, 2009. p.42-43.
11. Simpson DM, Gracies JM. Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity. *AAN Neurology*. 2008;70:1.691-1.169.

BOTULINUM TOKSIN
Jofizal Janis, Mursyid Bustami

Pengantar

Di bidang Neurologi injeksi toksin botulinum merupakan terapi pilihan untuk gerakan tidak terkontrol dan kelainan *upper motor neuron* pada penyakit-*penyakit serebral* seperti distonia, spasme hemifasial, dan spastisitas otot ekstremitas atas/bawah.

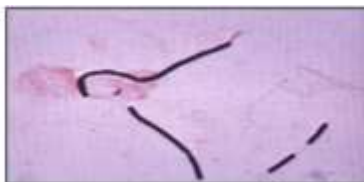
Pengobatan ini menjadi pilihan apabila sebelumnya telah dicoba pemberian obat-obat oral. Seandainya injeksi sudah dilakukan beberapa kali, respons obat minimal dan dosis semakin harus ditingkatkan untuk memperbaiki gerak tidak terkontrol, maka dipertimbangkan tindakan operatif *microvascular decompression* (MVD) bila penyebabnya jelas organik, seperti pada spasme hemifasial.

Overview

Toksin Botulinum Dan Mekanisme Kerja

Apa Itu Botulisme?

- Mengakibatkan paralisis flaksid otot
- Disebabkan oleh toksin yang dihasilkan oleh *C. botulinum*
- Tiga tipe cara penularan bakteri melalui makanan, bayu, dan luka
- Terjadi karena kejadian luar biasa makanan



- Sekarang dikenal sebagai bioterrorisme

Sejarah Botulinum Toksin

- Tahun 1700 dari Botulus (sosis) setelah kejadian luar biasa mengkonsumsi sosis yang dimasak
- Dipublikasi kasus pertama kali terjadi keracunan
- Terdapat gejala-gejala neurologi
- Pertama kali diperkenalkan sebagai terapi dengan toksin

Gejala-Gejala Botulism

Gejala dan Tanda Botulisme dari makanan dan luka	
Gejala	Tanda
<ul style="list-style-type: none"> - Gangguan visual (mata keluar, dislopa fotofobi) - Mulut kering - Disartria - Disfagia - Distonia - Suara parau 	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatasi pupil - Paresis otot mata, paralisis ekstraokular - Nistagmus - Membran mukosa kering - Eritema faringeal - Paresis otot

<ul style="list-style-type: none"> - Kesukaran mengunyah - Kelemahan umum - <i>Dizziness</i> dan atau vertigo - Nausea dan atau muntah - Nyeri abdominal kronis, rasa tidak enak - Diare - Konstipasi - Parestesia 	<ul style="list-style-type: none"> - Menurun/hilangnya refleks - Ataksia - Somnolens - Hipotensi - Masalah pernapasan - Demam - Defisit sensorik
--	---

Clostridium Botulinum

- Anaerob
- Gram positif
- Basil berbentuk batang
- Bermacam-macam di dalam lingkungan
- Faktor virulen=Botulinum toksin yang dilepaskan dalam keadaan tertentu



Hasil Riset Botulinum Toksin

- Fort Detrick (1946)-melakukan riset pertama kali
- Proses produksi tumbuh dan mengkristal
- 1972-mengakhiri semua riset itu dan mengatakan sebagai agen biologik
- Riset dilanjutkan tahun 1979-Schantz menghasilkan pada tahun 1979 dan digunakan tahun 1997
- 1991-beberapa merk dibuat pertama kali, botox

Jadi Apa Kepentingan Riset C. Botulinum?

- Bioterrorisme
- Kejadian luar biasa
- Kerner-menggunakan ide sebagai pengobatan
- Baru-baru ini botox sebagai terapi pada penyakit gangguan neuromuskular

Transmisi Botulinum Toksin

- Lebih sering terjadi melalui memasak yang tidak selayaknya
- Kondisi toksin tidak sepenuhnya dimengerti
- Perjalanan transmisi kompleks
 - o Termakan/injeksi
 - o Neurotoksin dihasilkan oleh kompleks progenitor
 - o Diabsorpsi dalam jaringan terus ke sirkulasi darah
 - o Berada pada reseptor neuron > transcytosis > terikat pada asetilkolin > paralisis

Kelas Dari Botulinum Toksin

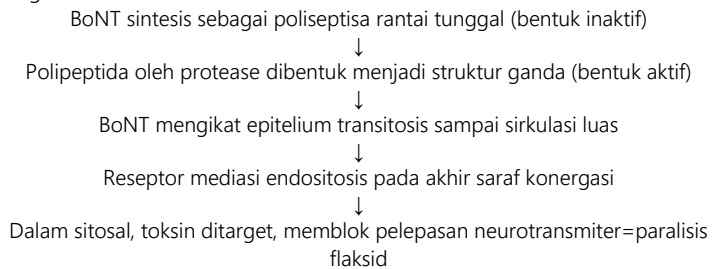
- Tujuh subtype (A, B, C1, D, E, F, dan G)
- Umumnya mekanisme melumpuhkan otot
- Bermacam-macam struktur target dan toksisitas, *target site*
- Hanya dua sub-tipe pabrik yang digunakan secara komersial (A dan B)

Toksin Botulina

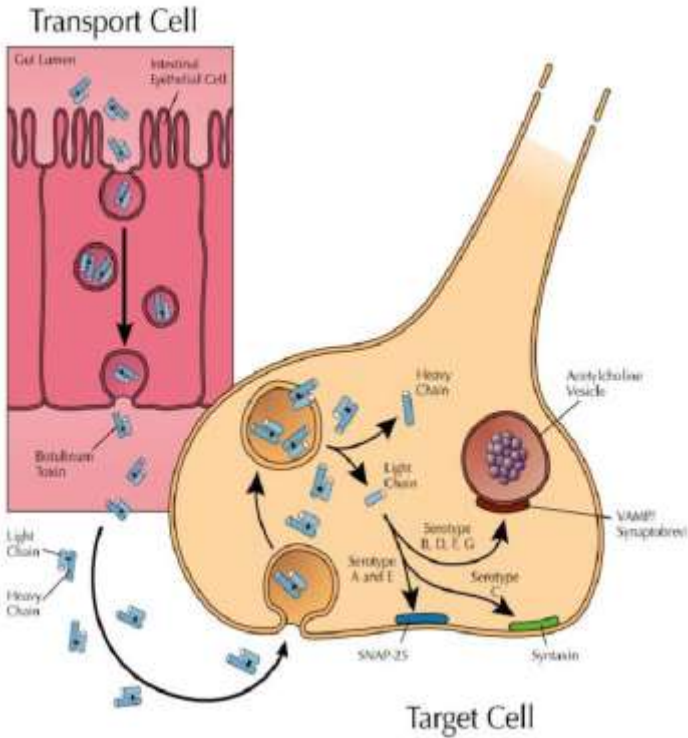
<i>Serotype</i>	<i>Cellular substrate</i>	<i>Target cleavage site</i>
A	SNAP-25	Gln197-Arg198

B	VAMP/synaptobrevin Cellubrevin	Gln76-Phe77 Gln59-Phe60?
C1	Syntaxin 1A, 1B SNAP-25	Lys253-Ala254 Lys252-253
D	VAMP/synaptobrevin (18, 181) Cellubrevin (181)	Lys59-Leu60 Ala67-Asp68 Lys42-Leu43?
E	SNAP-25(46)	Arg180-Ile181
F	VAMP/synaptobrevin (181, 182)	Gln58-Lys59 Gln41-Lys42?
G	VAMP/synaptobrevin	Ala81-Ala82

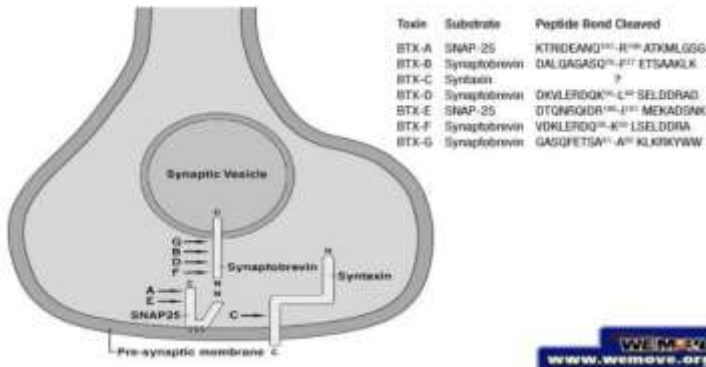
Patogenesis Molekular Dari Botox



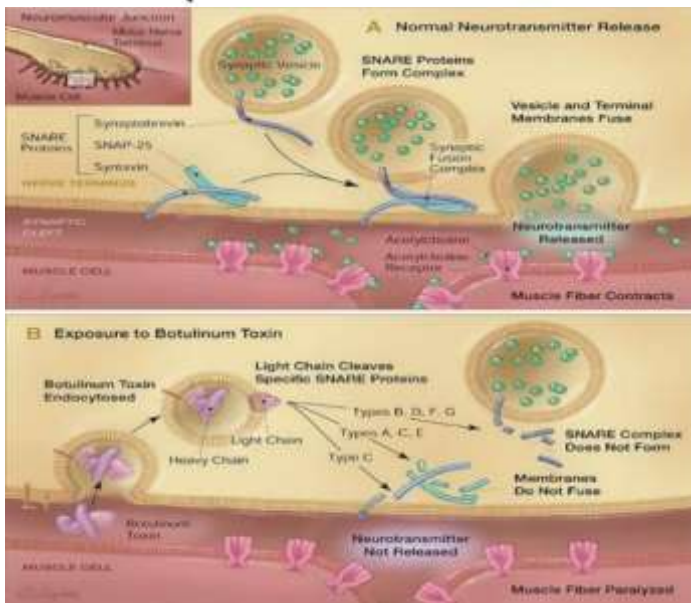
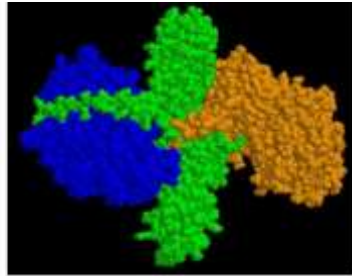
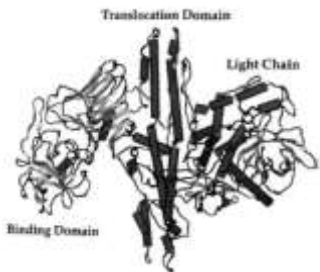
- Beberapa langkah kerja botox



- Target botox



- Tipe botox



Penggunaan Botox

- Agen bioterorisme
- Agen lokal parolitik
- Agen terapeutik
 - Gangguan neuromuskular
 - Manajemen nyeri

BoNT Sebagai Agen Parolitik Lokal

- Gunakan toksin botulinum tipe A
- Penggunaan kosmetik
- Beberapa efek samping yang timbul
- Respons cepat-6 jam post injeksi

- Efek kurang dari 3-6 bulan
- Serial injeksi dibutuhkan untuk mempertahankan hasil yang memuaskan
- BoNT/A Menyebabkan Paralisis Lokal
- Efek lokal= ketergantungan dosis
- Injeksi mempengaruhi hasil fisik

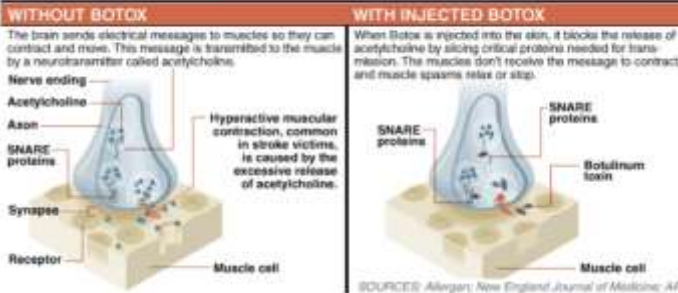
Sebelum Botulinum Toksin

Sesudah Botulinum Toksin

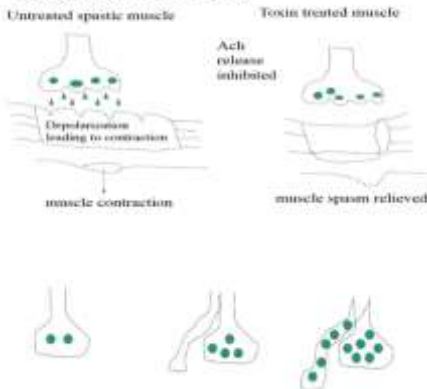


BoNT Sebagai Agen Terapeutik
Gangguan neuromuskular

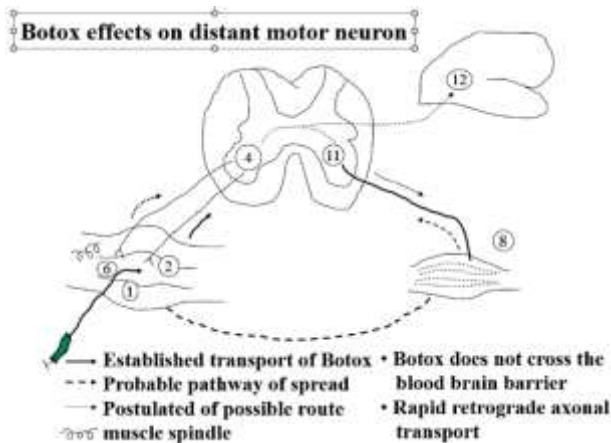
A study published in the *New England Journal of Medicine* found that Botox, used frequently in cosmetic medicine, can also relax the muscles of stroke victims whose hands and fingers often become clenched and rigid from overactive muscles.



Mode of action of Botox



- Botulinum toksin menyebabkan atrofi denervasi
- Bukti histologi membuktikan reinervasi mungkin dapat terjadi melalui non-kolateral *sprouting* dari *unmyelinated* akson terminal yang secara tiba-tiba pada palit otot proksimal seperti diperlihatkan Alderson (Neurologi 1991)
- Interaksi otot dan saraf di dalam orbikularis okuli mengikuti blefarospasme
- Mereka menemukan non-kolateral *sprouting* yang seringkali parallel dengan serabut otot dan berasal dari tiga sumber:
 - Nodus Ranvier
 - Terminal *unmyelinated*
 - Ultraterminal aksonal



Apa Keuntungan Dari Botox?

Memiliki dua keuntungan pada pasien:

- Dengan mengurangi *hypertonicity*, lebih mengatur pergerakan yang akan untuk durasi efek toksik
- Meningkatkan peregangan dari otot-otot yang rileks dan mengawali pertumbuhan memanjang, terdapat pengurangan insiden atau derajat pada konstruksi yang tepat

Pengenceran Botox (100U)

Pengenceran ditambahkan (NaCl 0,9%)	Hasil dosis/ 0,1cc
1cc	10U
2cc	5U
4cc	2,5U
8cc	1,25U

BoNT Sebagai Agen Terapeutik Pada Gangguan Neuromuskular

- Perawatan kondisi medis dikarakteristikan oleh otot yang hiperaktif
 - Blefarospasme, strabismus, servikal distonia, garis glabella, distonia spastik, spastisitas tungkai, tremor, fisura anal kronis, hiperhidrosis, dll.

- Saat ini hanya disetujui FDA untuk 4 gangguan
 - Blefarospasme (atau distonia fokal)
 - Strabismus
 - Distonia servikal
 - Hiperhidrosis

BoNT/A Dan Otot Hiperaktivitas Distonia Servikal (CD)

- CD-kontraksi diterima pada otot leher dan bahu
- Injeksi FDA diterima oleh BoNT/A (2000)
- BoNT/A adalah injeksi yang dipengaruhi otot untuk mengurangi kontraksi otot
- BoNT/A efektif mengurangi spastisitas otot dan nyeri pada CD

Studi Distonia Servikal Dengan Botox

- Fase 3 *randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study* pada terapi CD dengan BOTOX® (1998)
- 170 subjek (88 pada grup BOTOX®, pada grup plasebo), dianalisa hingga 10 minggu pasca injeksi
- Studi menyarankan mayoritas pasien memiliki keuntungan respons sampai minggu ke-6

Studi Distonia Servikal Dengan BoNT/A

Pada penelitian *multi-center, double blind, randomized, controlled trial* dengan Dysport® untuk terapi CD di AS (2005)

- Pasien (80) secara acak menerima Dysport® (500U) atau plasebo
- Signifikan menjadi lebih efektif dibandingkan plasebo pada minggu ke-4, 8, dan 12
- Grup Dysport® memiliki 38% respon efektif positif dengan durasi menengah pada 18,5 minggu

Efektif Injeksi Pada Botox Dalam Spasme Hemifasial Dan Spastisitas

(Jusuf Misbach, *Neurona* vo. 18, no. 2, Jan 2001)

Respons sukses pada perawatan menunjukkan:

- 14 pasien (70%) setelah tiga bulan, menjadi
- 18 pasien (90%) setelah empat bulan dan dikurangi
- 13 pasien (65%) tersisa setelah enam bulan
- Respons yang baik/respons akhir tiga sampai empat bulan setelah luka

Injeksi Botox Pada Spastisitas Pasca Stroke

(Jusuf Misbach, *Neurona*, Jan 2001)

- Injeksi botox pada spastisitas pasca stroke (25 pasien, 24 laki-laki dan 1 perempuan)

Evaluasi spastik diselesaikan oleh Mod Asthwood Scale (MAS)

Dlawasi selama 2, 4, dan 12 minggu setelah injeksi botox:

Hasil dari studi ini adalah terdapat kemajuan pada kriteria MAS. Ini adalah statis yang signifikan pada akhir pengawasan 12 minggu setelah injeksi

(Andriani R, Jannis J)

Dilaporkan kasus pasien berusia 4 tahun menderita sakit dari spastistas pada *cerebral palsy*

- Kedua tungkai lengan terbawah menunjukkan adanya peningkatan pada *resting tone an exaggeration* dan hasil kontraksi aduksi pada pinggangnya. Kontraksi ini membuat pasien kesulitan berjalan seperti biasanya. Pasien menerima tiga kali injeksi botox dengan jarak empat bulan. Injeksi telah diberikan pada kedua gastrocnemius dan otot adductor magnus dengan total dosis hampir 100U. Hasil yang didapatkan membuat pasien dapat berjalan seperti biasa dan adanya kemajuan fungsional.

(Andriani R, Jannis J)

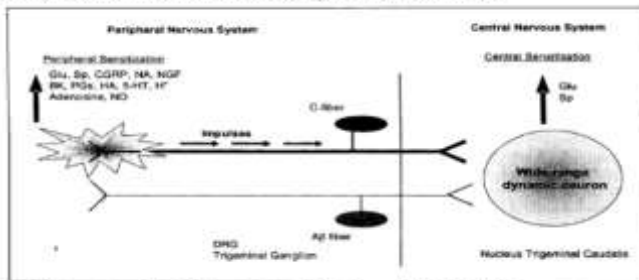
Dilaporkan pria berumur 47 tahun mengalami kontraksi yang sebentar-sebentar pada wajah sebelah kanannya. Ini bermula pada orbicularis oculi dan menyebar secara perlahan ke pipi dan ujung bibirnya. Ini diteruskan ketika tidur dan kemungkinan *trigger* pada saat berbicara, makan, dan pergerakan wajah lainnya. Setelah injeksi botox, pasien menunjukkan kemajuan klinikal signifikan. Bahkan setelah lebih dari enam bulan pertama, pasien tidak menunjukkan tanda-tanda dan gejala pada spasme hemifasial.

BoNT/A Dan Manajemen Nyeri

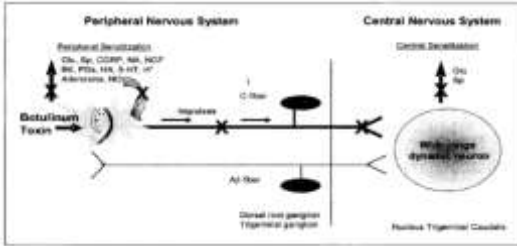
Percobaan BoNT menggunakan kontrol nyeri-gangguan yang dihubungkan

- Data menunjukkan BoNT *acts in complex manner*-tidak hanya mengontrol otot overaktif
- Memperlihatkan bahwa BoNT menghambat pelepasan neurotransmitter (glutamat dan susbtansi P) termasuk dalam transmisi nyeri.

Peripheral dan Central Nervous System Sensitization

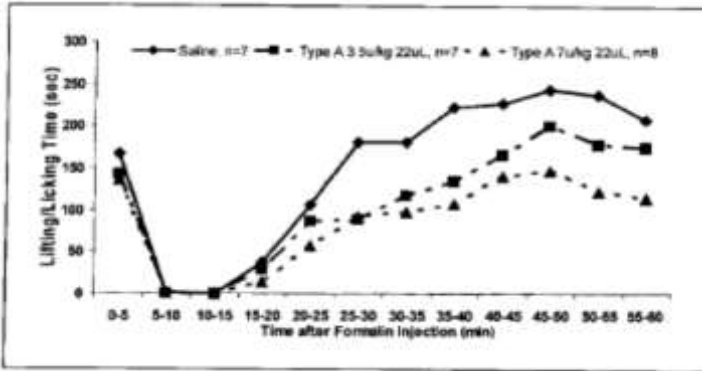


Botulinum Toxin A Affects Sensitization of PNS & CNS



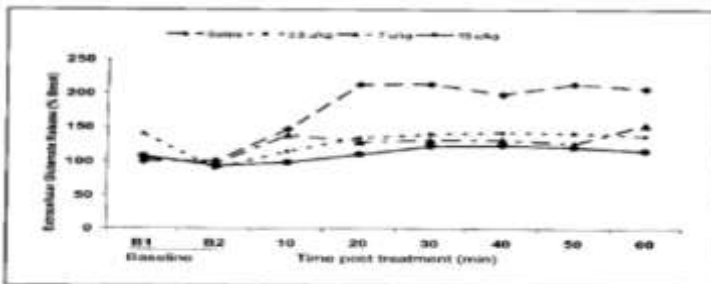
Aktivitas Antinosisseptif Pada BoNT/A

- Nyeri akut (fase I) tidak dilepaskan oleh BoNT/A
- Nyeri inflamasi (fase II) dilepaskan oleh BoNT/A
- Meningkatkan dosis mengurangi fase II nyeri yang berlebihan
- Aktivitas antinosisseptif dipertahankan dengan dosis yang panjang oleh BoNT/A



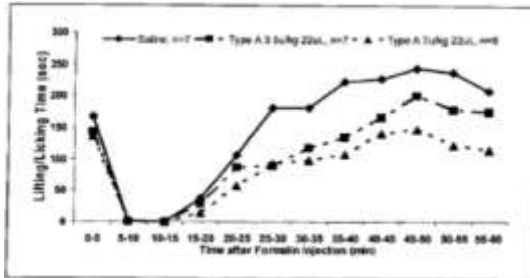
BoNT/A Injeksi Mengurangi Formalin-Nyeri

- Pada tantangan formalin 5 hari post-injeksi, dosis bergantung mengurangi Glut yang dilepaskan
- Injeksi BoNT/A melawan peningkatan pada *formalin-induced Glut*

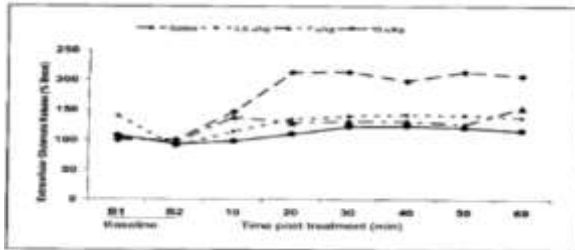


BoNT/A Mengurangi Nyeri

A. Aktivitas antinosisepatif pada BoNT/A dalam *formalin-challenged rats*.



B. Subkutan BoNT/A mengurangi injeksi *formalin-induced glutamate* dilepaskan dalam *rat paw* pada *formalin-challenged inflammatory pain animal model*



Hasil Terapeutik

- BoNT mekanisme= spesifik
 - Menggunakan cara yang berbeda
 - Paralisis flaksid lokal
 - Mengurangi spastisitas otot
 - Mengurangi nyeri
 - Saat ini, terapi BoNT pada gangguan otot dan nyeri
- Impediments In Treating WITH BoNT*
- FDA menyetujui penundaan pada banyak gangguan
 - *Fleeting effects*- memerlukan pengulangan injeksi
 - Sosioekonomik- lebih murah dibandingkan operasi tetapi tidak permanen
 - *Social constrain*-
 - *Not up to snuff on research*
 - *Stigma in using deadly toxin for good use*

Concluding Remarks

- Toxin= agen terapi yang baik
- Mencari untuk mengerti mekanisme pada BoNT dari *C. botulinum*
- Halangan pada terapi
- Masa depan dengan Botox® sangatlah bersinar

Dan ingatlah...



Terkadang menua tidaklah buruk!

Pengobatan Spasme Hemifasial Dengan Botulinum Toksin

Spasme Hemifasial



Spasme hemifasial merupakan gangguan neurologi fasial perifer ditandai oleh gerakan involunter sisi (unilateral) yang mendapat persarafan n. fasialis. Walaupun pernah dilaporkan bilateral (prevalensi 1/1.000). Tipe gerakan mungkin klonik dan dapat tonik atau keduanya. Awitan berkisar antara 20-80 tahun. Gejala awal spasme hemifasial diawali dengan pergerakan sekeliling m. orbikularis okuli dan kemudian akan mempengaruhi otot fasial yang lain.

Spasme sewaktu menutup mata dan gerakan elevasi mulut merupakan gejala yang paling sering dijumpai. Gejala masih tampak sewaktu tidur dan akan hebat apabila tegang, mengunyah, berbicara, cahaya, dan dingin. Perubahan patologis berasal dari n. fasialis intrakranial, yang umumnya disebabkan oleh kompresi saraf oleh cabang arteri atau vena serebelar. Dapat juga karena tumor, deformitas pembuluh darah dan infeksi/ inflamasi fokal.

Kompresi tergantung beratnya gejala hemifasial, kompresi vaskular sering melibatkan AICA (arteri anterior inferior serebelar), PICA (arteri posterior inferior serebelar), arteri vertebrobasilar, arteri auditorius interna yang berkelok-kelok. Biasanya bila terjadi akibat non-vaskular disebabkan oleh tumor di sudut serebelopontin.

Assesment Dan Investigasi

Bedakan dengan miokimia fasial yang sembuh sendiri dan tidak terlokalisasi di kelopak bawah. Biasanya gejala ini timbul merupakan awal tumor batang otak atau sklerosis multipel.

Gambaran Klinis/ Patofisiologi

- Gerakan involunter tonik-klonik otot-otot fasial
- Sering akibat kompresi vaskular di akar (*root*) n. fasialis dari tempat keluar di batang otak (povis verolii)
- Hampir unilateral terutama pada wanita usia 50 tahun
- Gerakan dimulai di periokular, menyebar ke otot pipi/ perioral dan sering disertai suara "klik" di telinga

- Pada blefarospasme esensial, kontraksi dapat timbul waktu tidur dan menyebabkan insomnia
- Kompresi AICA, cabang postero-inferior a. vertebrobasilar dan a. auditoria interna
- Penyebab non-vaskular jarang terjadi, dapat timbul karena demyelinisasi (sklerosis multipel) atau SOL di sudut serebelopontin. Ia-Galla et al menduga ada kecenderungan genetik
- Diagnosis banding termasuk blefarospasme miokimia fasial, distonia oromandibular, tics fasialis, dan sinkinesia pasca *bell's palsy*, dan kejang fokal

Diagnosis Banding Spasme Hemifasial

- Blefarospasme esensial biasanya bilateral
- Epilepsi parsial kontinyu
- Miokimia fasial
- Tics fasial
- *Bell's palsy* kerusakan lain saraf perifer yang menyebabkan regenerasi dan biasanya mempunyai riwayat kelumpuhan saraf

Terapi Spasme Hemifasial

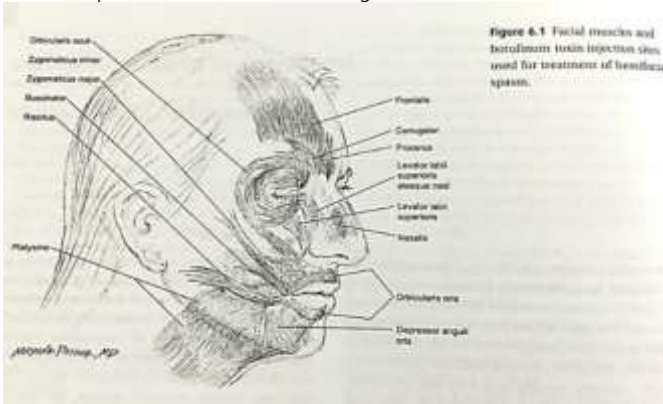
Sebelum memberi terapi, dijelaskan kepada pasien bahwa keadaan ini dapat disebabkan oleh kompresi n. fasialis oleh pembuluh darah unilateral. Gejala tidak segera hilang dan mengalami remisi. Pemberian obat sistemik seperti antikonvulsan, baclofen, dan sedative hampir tidak ada manfaatnya. Terapi lain yang lebih efektif termasuk injeksi lokal dengan botox atau tindakan dekompresi mikrovaskular yang merupakan pilihan akhir jika pengobatan lain tidak mempunyai pengaruh yang bermakna.

- Medikasi: antikonvulsan seperti karbamasepin, sodium valproat kadang-kadang efektif, dosis semakin ditingkatkan secara bertahap. Selain itu, pemberian obat seperti rilklona, gabapentin, baclofen juga dapat digunakan pada waktu yang bersamaan
- Terapi bedah (dekompresi mikrovaskular: MVD)
Tindakan ini merupakan terapi kuratif bila memang terbukti terdapat penekanan di sudut serebelopontin
- Terapi injeksi
Sebelum dilakukan injeksi sesuai dengan protokol, dijelaskan tentang tempat dan lokasi injeksi, efek samping yang mungkin terjadi. Seharusnya dipersiapkan juga lembaran *informed concern* agar memahami akibat-akibat yang dapat terjadi.
- Efek samping
 - Ptosis parsial disebabkan oleh difusi tosin ke m. elevator palpebral kelopak atas (3-10%) yang menyebabkan perubahan cairan lokal dan terjadi akumulasi cairan di dasar dan menyebabkan edema. Keluhan akan membaik dalam waktu 1-2 minggu
 - Mata kabur dan diplopia (1%)
 - Cedera kulit dan ekimosis dapat terjadi
- Pencegahan efek samping

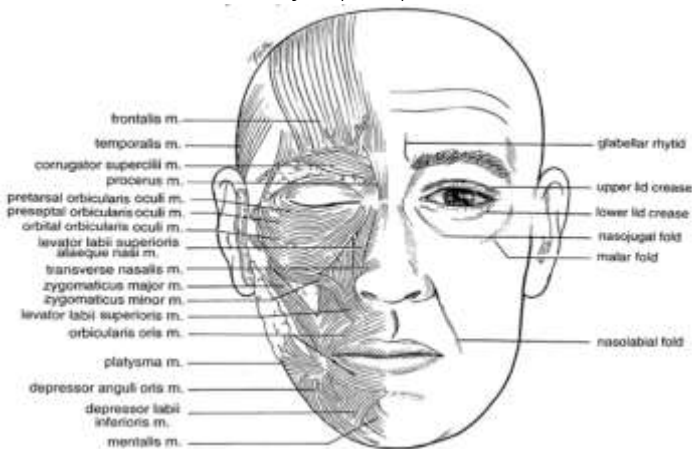
Bila dilakukan injeksi berulang pada sebagian pasien. Harus diketahui kecenderungan terjadi perdarahan kulit apalagi pada pasien yang menggunakan obat-obatan antitrombotik sehingga pemeriksaan PI, Aph mungkin perlu dilakukan

Anatomi Otot Wajah

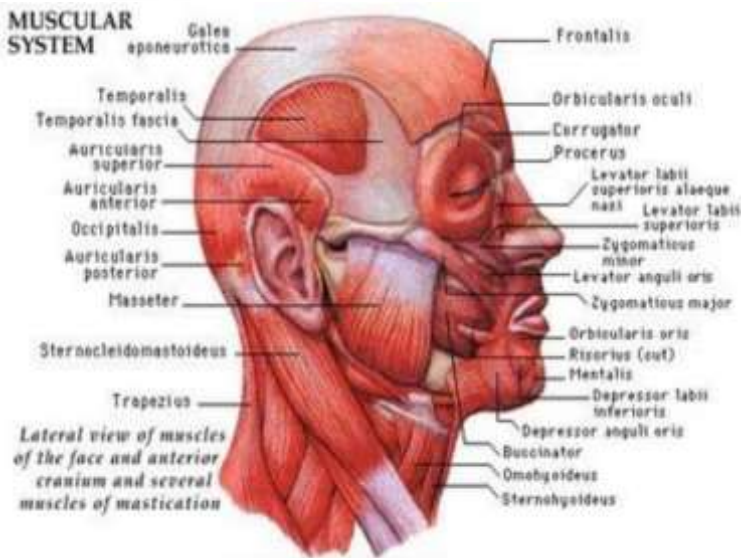
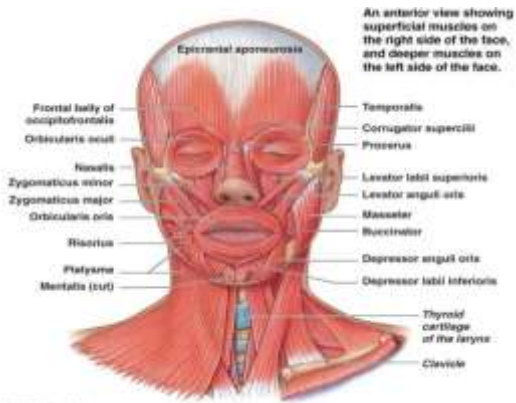
- Dapat dihafalkan letak otot yang sering disuntik pada distonia otot wajah termasuk blefarospasme, spasme hemifasial, dan distonia oromandibular
- Anatomi dapat dilihat letak-letak dan origo/insersi di bawah ini



Otot fasial dan lokasi injeksi pada spasme hemifasial



Otot superfisial sisi kanan regio fasialis dan otot dalam sisi kiri muka



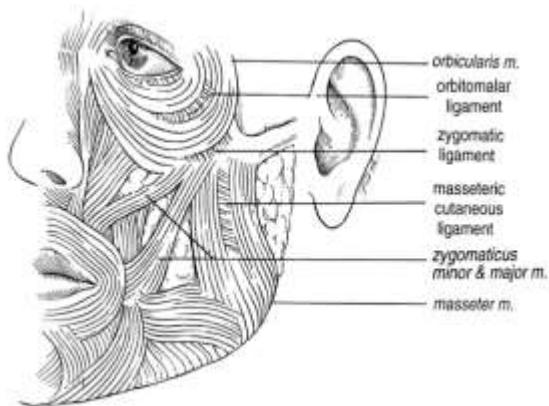
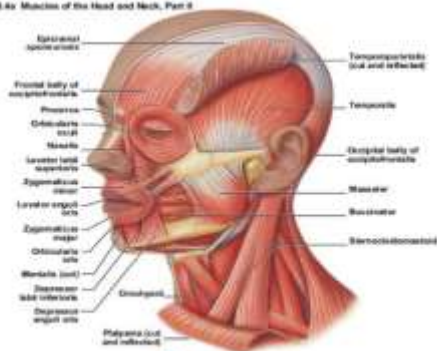


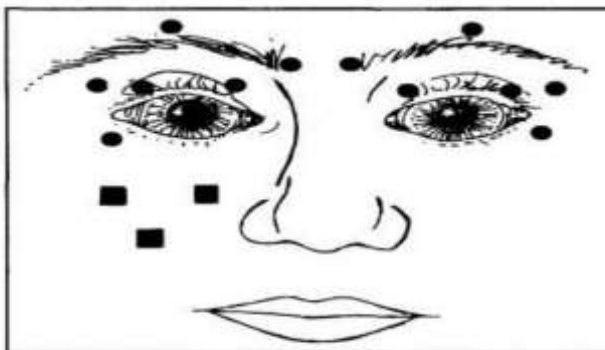
Figure 14.4a Muscles of the Head and Neck, Part 2



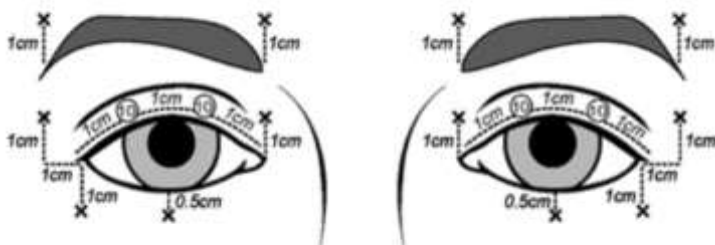
© 2011 Pearson Education, Inc.

A. Diagrammatic lateral view

Lokasi injeksi spasme hemifasial

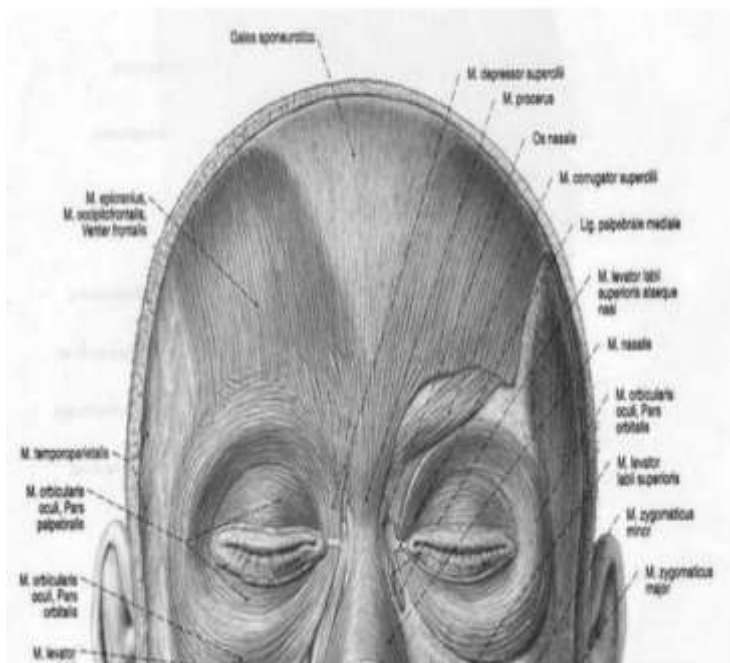
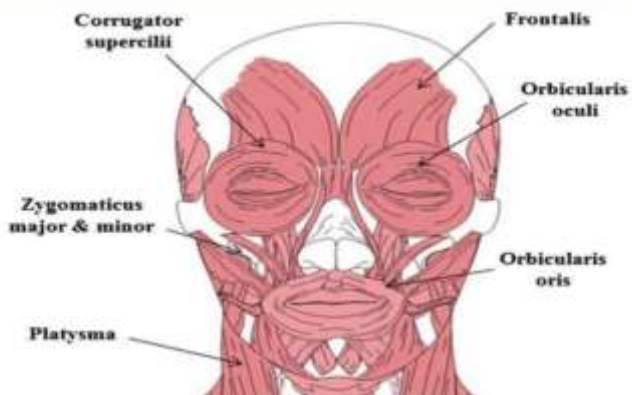


Lokasi Injeksi

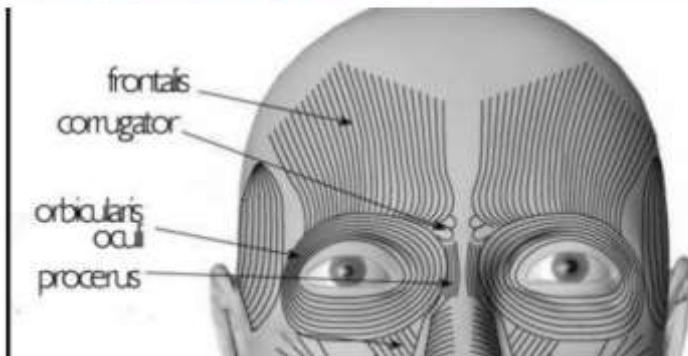
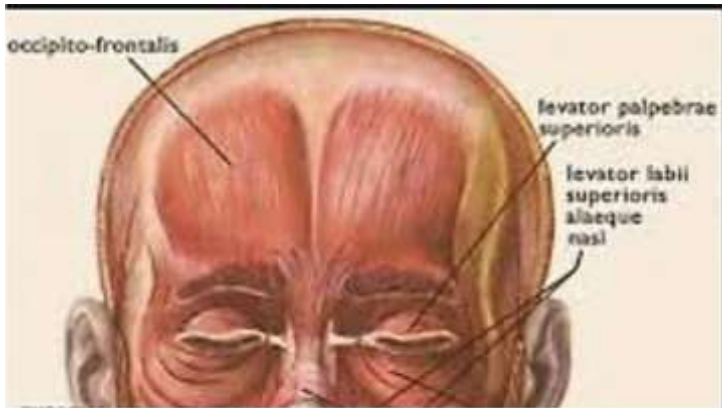


x = 20 units dysport

⑩ = 10 units dysport



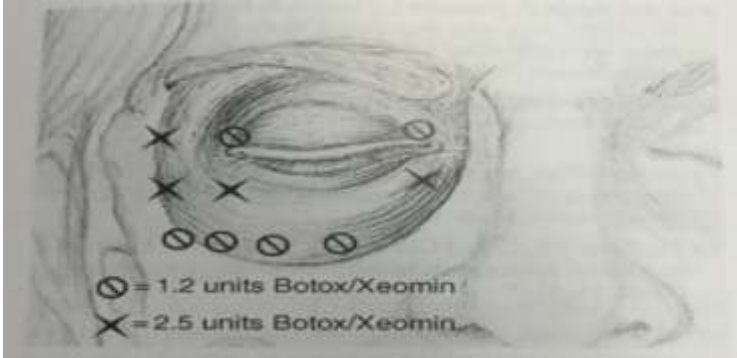
Otot-otot fasial



Metode Penyuntikan Botox Pada Spasme Hemifasial

- Otot-otot yang disuntik: m. orbikularis okuli, m. corrugator, m. frontalis, m. risorius, m. buccinator, dan m. depressor angulis oris
- M. orbicularis oris terdiri dari pars palpebralis (menutup mata biasa) dan pars orbitalis (menutup mata keras-keras)
- Pars palpebralis ada bagian pars preseptal dan pretarsal
- Penyuntikan dapat langsung pada 4 tempat pada bagian preseptal atau orbital m. orbikularis okuli
- Dapat ditambah dengan daerah lateral kantung
- Harus dihindari injeksi pada daerah tengah kelopak mata untuk menghindari ptosis
- Rata-rata jumlah botox yang disuntikkan antara 10-34U dengan standar dilusi/pengenceran 100U dalam 4cc
- Injeksi dimulai dengan dosis rendah pada daerah lateral batas orbita
- Interval terapi setiap satu bulan untuk menetapkan dosis injeksi berikutnya
- Pada spasme hemifasial berat umumnya melibatkan otot corrugator, procerus, dan kelemahan fasialis

- Biasanya ringan dan sementara, dan botox merupakan obat yang sangat dianjurkan dengan tingkat keberhasilan 90-95%
 - Efektivitas pada injeksi berulang, tidak didapati penurunan hasil terapi pada periode 10-18 tahun, 10-14 kali terapi (Calace et al., 2003)
- Anatomi m. orbikularis okuli dan injeksi botox untuk spasme hemifasial



Hal-Hal Yang Penting Diingat

- Injeksi pada tengah-tengah kelopak mata (pretarsal mid at lateral) atas hati-hati menyebabkan ptosis yang dapat normal kembali 2-3 minggu
- Injeksi pada m. zygomaticus dapat menyebabkan wajah dan mulut asimetris

Spastisitas

Pola Spastisitas Pada Ekstremitas

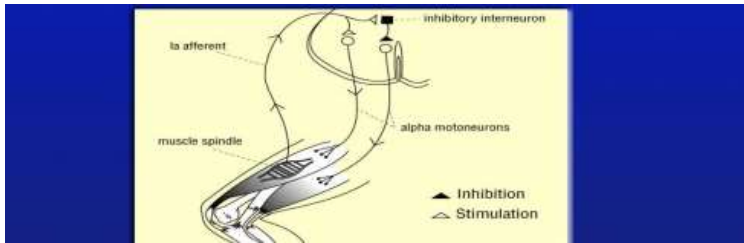


Spastisitas adalah gangguan yang ditandai dengan meningkatnya refleks regang tonus dengan peningkatan refleks tendon akibat hiperekstibilitas refleks sebagai komponen UMN yang bergantung pada kecepatan (Lance, 1980).

Resistensi terhadap regangan akan meningkatkan kecepatan dan arah pergerakan sendi.

Teori Patofisiologi Spastisitas

- Ketidakseimbangan antara impuls eksitatorik dan inhibitorik terhadap α motor neuron di medulla spinalis
 - Akibat hilangnya input inhibitorik desenden terhadap α motor neuron karena cedera di traktus kortikospinal
- Spastisitas dapat disebut sebagai kekakuan dari otot dipengaruhi.

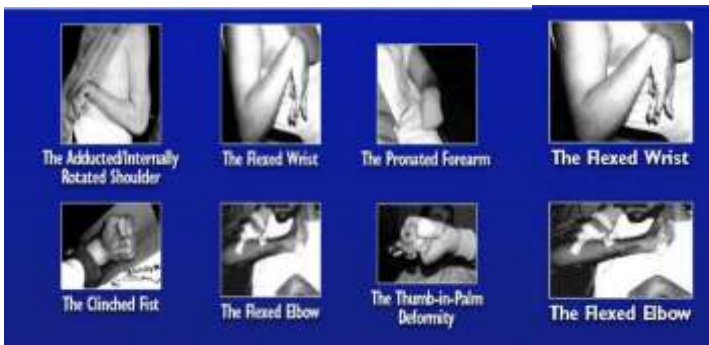


Spastisitas Ekstremitas Atas

- Meningkatnya kekakuan otot
 - Dinding dada → sukar mengangkat tangan dan mengambil pakaian
 - Fleksi siku → kesukaran meluruskan lengan sewaktu berpakaian
 - Fleksi sendi lengan
 - Fleksi jari → kesukaran membuka tangan disadari atau pasif

Otot Ekstremitas Atas Yang Terpengaruh Pada Stroke

- Adduksi/internal rotasi bahu (m. latissimus dorsi, m. teres major, m. subscapularis, dan m. pectoralis major)
- Fleksi pergelangan tangan (m. brakioradialis)
- Menggenggam tangan (m. fleksor digitorum superfisialis, m. digitorum profundus, dan m. palmar interosseous)
- Fleksi siku (m. biceps brachii, m. brakialis, dan m. brakioradialis)
- Ibu jari pada deformitas palmar (m. fleksor digitorum superfisialis, m. digitorum profundus, dan m. palmar interosseous)



Otot Ekstremitas Atas Yang Terpengaruh Pada Stroke

Pronasi lengan atas (m. brakioradialis), ibu jari deformitas palmar (m. fleksor digitorum superfisialis, m. digitorum profundus, dan m. palmar interosseous)

Spastisitas Ekstremitas Atas

Pola spastisitas

- Adduksi dan internal rotasi bahu
- Fleksi siku dan pergelangan tangan
- Pronasi lengan
- Fleksi jari-jari dan adduksi ibu jari



Pola spastisitas adduksi dan internal rotasi bahu

m. latissimus dorsi

Origo : T6 inferior, semua vertebra sakral dan lumbal, superior iliac crest

Inersio : medial intertubercular humerus

Fungsi : ekstensi bahu, adduksi, dan medial rotasi

m. teres major

Origo : bagian posterior skapula inferior

Inersio : bagian medial sulkus tuberkulus humerus

Fungsi : internal rotasi atau medial rotasi humerus

m. pektoralis mayor

Origo : skapula spinalis, inferior klavikula, sternum

Inersio : intertubukular humerus

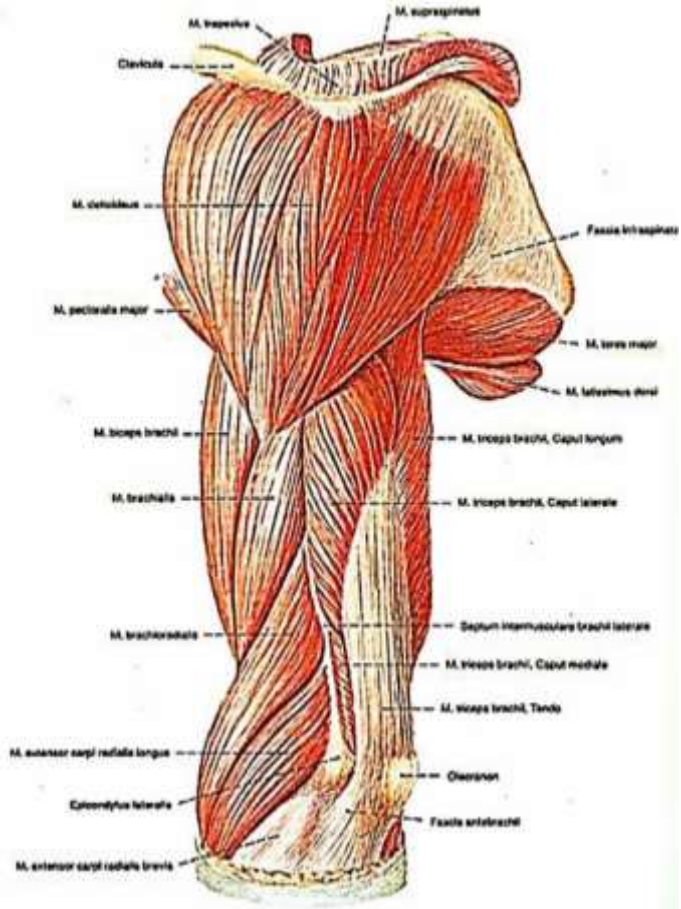
Fungsi : adduksi dan fleksi humerus

m. subscapularis

Origo : skapula (skapula fossa)

Inersio : humerus (lesser tubercle)

Fungsi : rotasi medial atau internal rotasi lengan

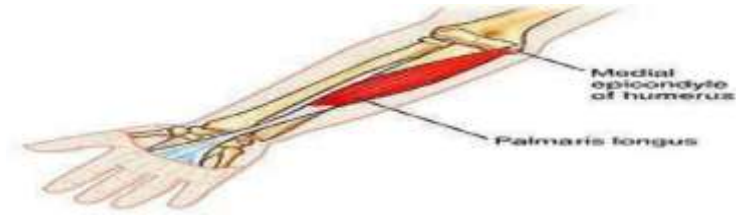


Pola Spastisitas Fleksi Siku Dan Pergelangan Tangan
 m. brakioradialis

- Origo : lateral distal humerus
- Inersio : prosesus styloid radial
- Fungsi : fleksi siku, pronasi lengan

m. biceps

- Origo : prosesus korakideus, bicipital aponeurosis
- Inersi : tuberositas radial
- Fungsi : fleksi siku, supinasi, fleksi bahu



m. brakialis

Origo : anterior humerus

Inersio : tuberositas ulnar

Fungsi : fleksi siku

m. palmaris longus

Origo : medial epikondile

Inersio : palmar aponeurosis

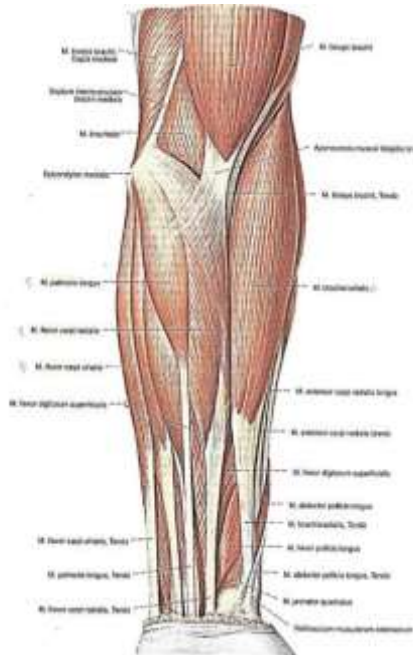
Fungsi : fleksi pergelangan tangan

m. ekstensor karpal radialis longus

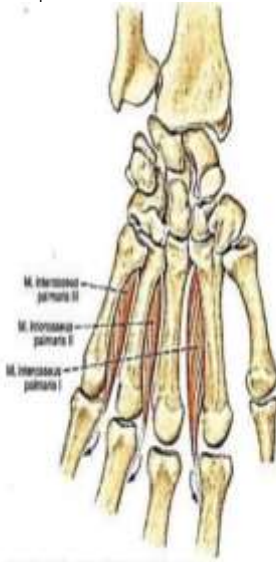
Origo : lateral epikondile

Inersio : metakarpal-II

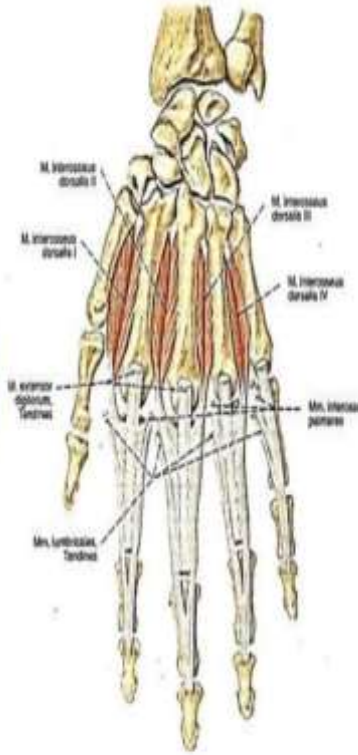
Fungsi : ekstensi pergelangan tangan dan deviasi radial



Pola Spastisitas Fleksi Jari-Jari Dan Adduksi Ibu Jari Tungkai Bawah



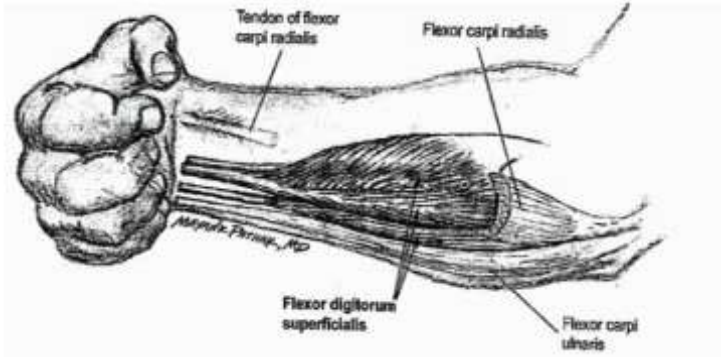
Gambar 386 Mm. interossei palmares; tampak palmar (di., 55%).
Mm. interossei palmares juga masuk ke Aponerosis dorsalis jari (paruh).



Gambar 387 Mm. interossei dorsales; tampak dorsal (di., 55%).
Otot flektor jari yang sesungguhnya maupun semua Mm. interossei dan lumbricales bergabung ke dalam Aponerosis dorsalis jari.

- m. flektor digitorum superfisialis
 - Origo : medial epikondile, proksimal radius dan ulna
 - Inersio : falang medial
 - Fungsi : fleksi sendi MP dan PIP
- m. flektor digitorum profundus
 - Origo : proksimal ulnar
 - Inersio : falang distal
 - Fungsi : fleksi sendi PIP dan DIP
- m. palmar interosseous
 - Origo : metakarpal II, IV, dan V
 - Inersio : tendon ekstensor falang proksimal
 - Fungsi : adduksi jari ke-II, III, dan V

Injeksi fleksor digitorum superficialis



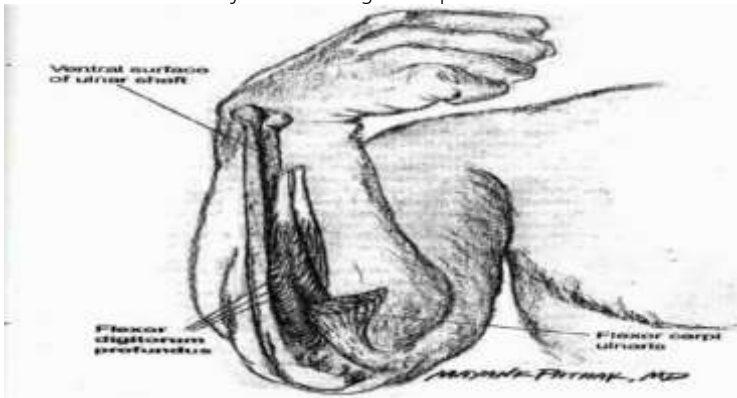
Fleksor digitorum superficialis

Origo : medial epikondile, radius dan ulna proksimal

Inersio : falang medial

Fungsi : fleksi sendi metakarpofalang, dan proksimal interfalang

Injeksi fleksor digitorum profundus



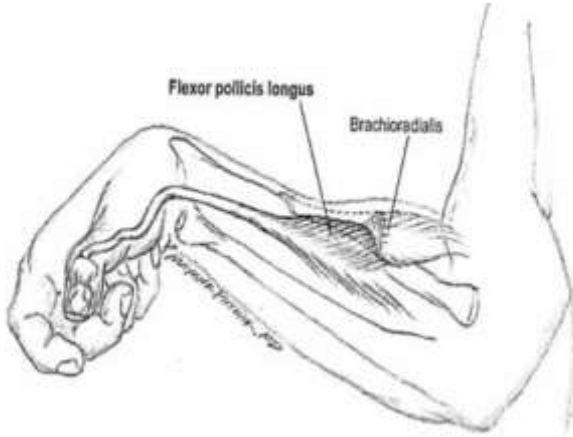
m. fleksor digitorum profundus

Origo : ulnar proksimal

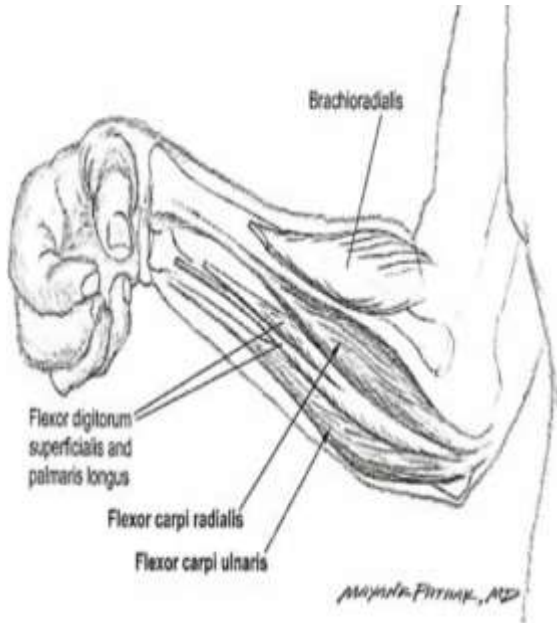
Inersio : falang distal

Fungsi : fleksi sendi proksimal interfalang dan distal interfalang

Injeksi fleksor polisis longus



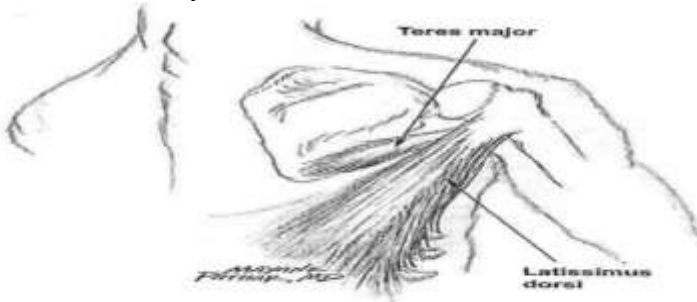
Injeksi fleksor sendi lengan bawah



Injeksi biceps dan brakialis



Injeksi latissimus dorsi et teres minor



Spastisitas ekstremitas bawah

Meningkatnya kekakuan otot

- Hamstrings → kesukaran meluruskan tungkai
- Kuadriseps → kaku gaya jalan pada lutut
- Betis → kesukaran melepaskan jari kaki bila berjalan (*tripping*), kaki berputar bila berjalan
- Paha dalam → tungkai menyilang setiap berjalan, sukar menarik tungkai

Otot Ekstremitas Bawah Yang Terpengaruh Pada Stroke

- Ekuinovarus (m. gastrocnemius, m. soleus)
- Ibu jari striatal (m. tibialis posterior, m. ekstensor halusis longus, dan m. digitorum longus)
- Lutut kaku (m. kuadriseps femoris)
- Lutut fleksi (m. biceps femoris, m. semimebranosus, dan m. semitendinosus)
- Adduksi paha (m. adduktor magnus)

Otot ekstremitas bawah yang terpengaruh pada stroke



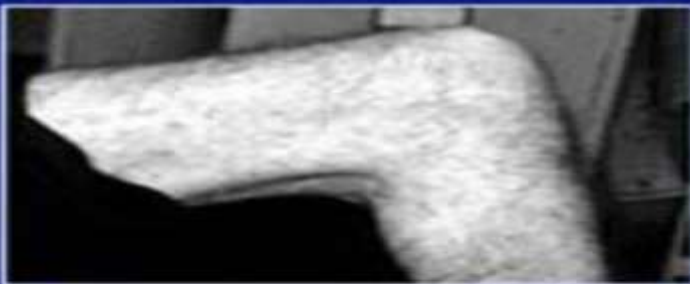
Equinovarus

Equinovarus (m. gastrocnemius, m. soleus)



Striatal Toe

Ibu jari striatal (m. tibialis posterior, m. ekstensor)

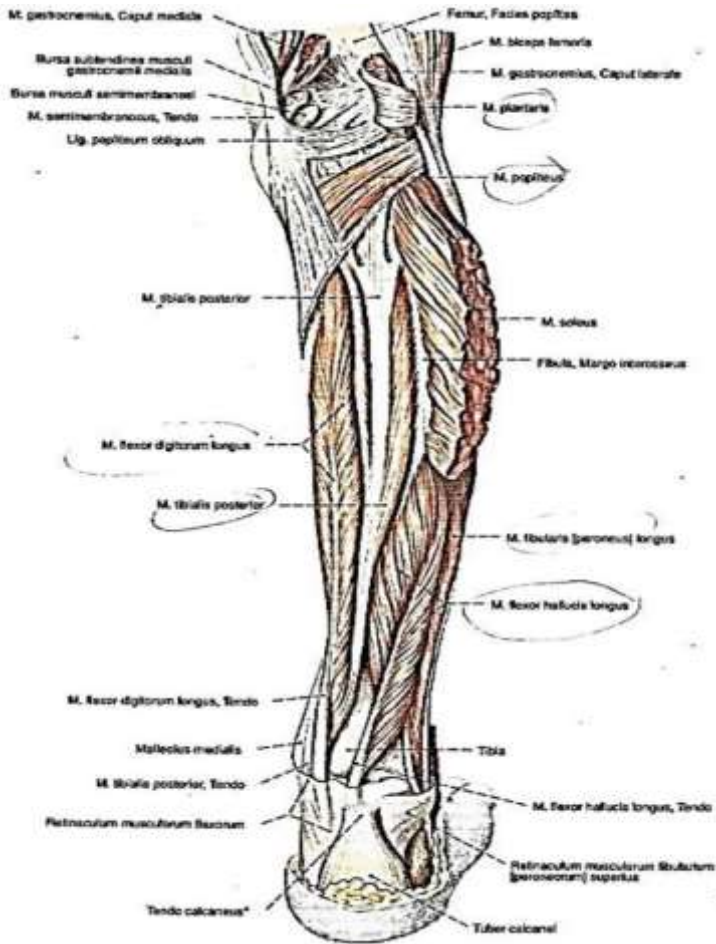


Flexed Knee

Fleksi lutut (m. biceps femoris, m. semimebranosus, dan m. semitendinosus)



Adapted from Corel Draw 9 Library



Pola spastisitas

- Adduksi dan fleksi panggul
- Fleksi lutut
- Plantarfleksi pergelangan kaki atau ekuinovarus

Spastisitas Ekstremitas Bawah

Pola spastisitas fleksor

m. adduktor magnus (adduktor panggul)

Origo : pubis (ramus inferior), ischium

Inersio : femur (linea aspera)

Fungsi : adduksi, rotasi medial

m. iliopsoas (iliak dan psoas mayor)

Origo : iliopubik eminensia ke muskular lakuna

Inersio : trokanter femur minor

Fungsi : fleksi pinggul

m. tibialis posterior

Origo : proksimal posterior tibia dan fibula

Inersio : maleolus medial

Fungsi : inversi, adduksi

Injeksi grup kuadrisep femoris

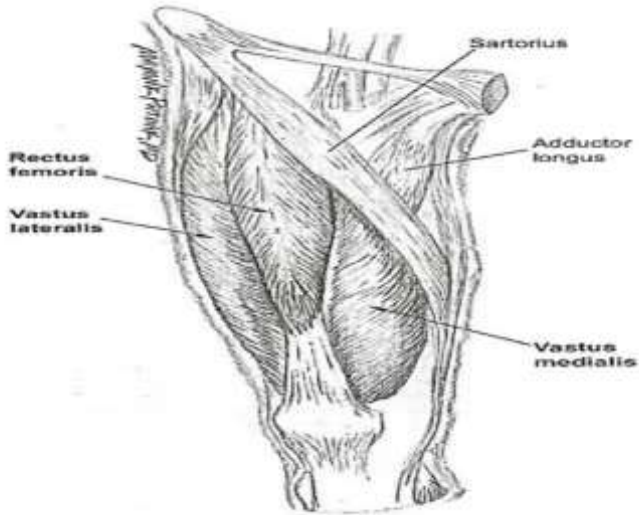
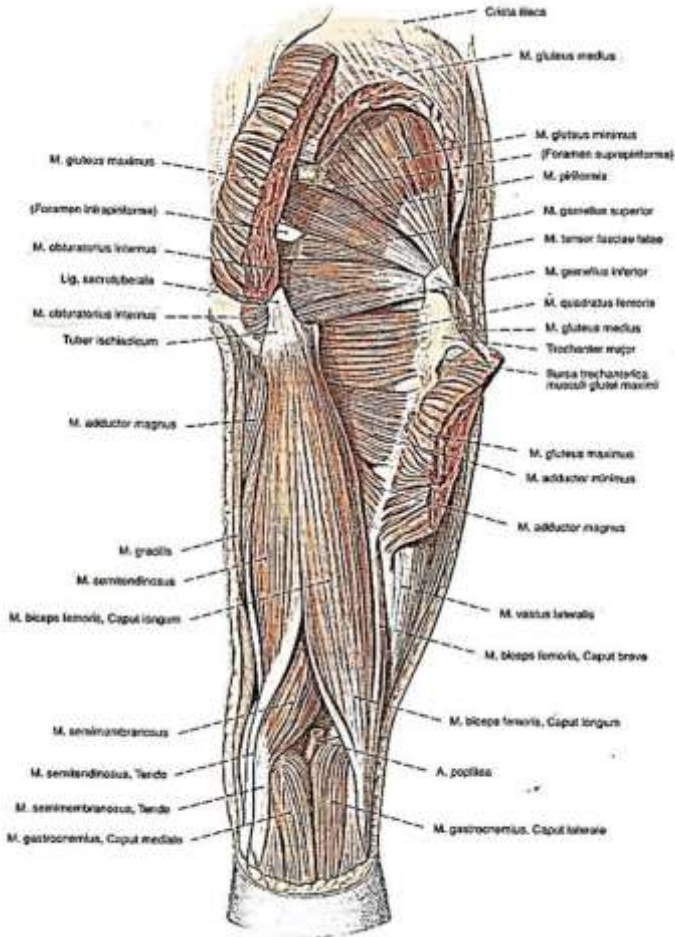


Figure 13.14 Injection of the quadriceps group.

m. hamstring (m. biceps femoris, m. semimembranosus, m. semitendinosus)



m. biceps femoris

Origo : long head ischium (tuberositas), short head femur (linea aspera)

Inersio : fibula

Fungsi : fleksi lutut, ekstensi pinggul, lateral rotasi tibial terhadap femur, lateral rotasi femur terhadap pinggul, elevasi vertebra

m. semimembranosus

Origo : ischium

Inersio : tibia (medial epikondilus)

Fungsi : fleksi lutut, rotasi medial tibia terhadap femur

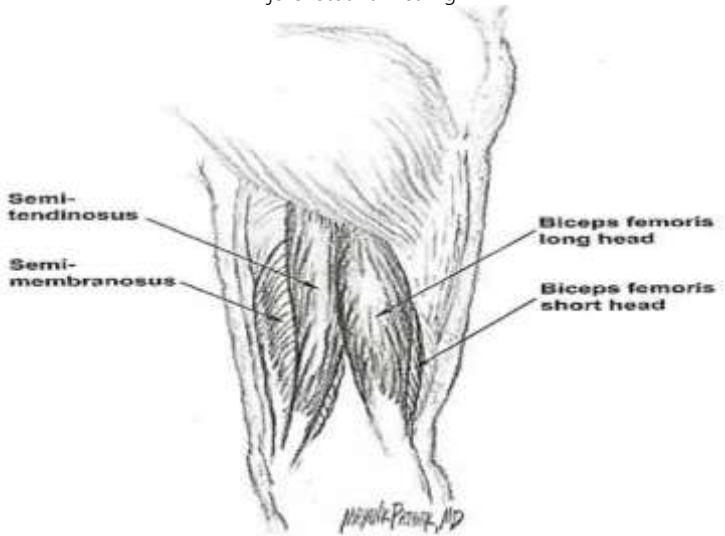
m. semitendinosus

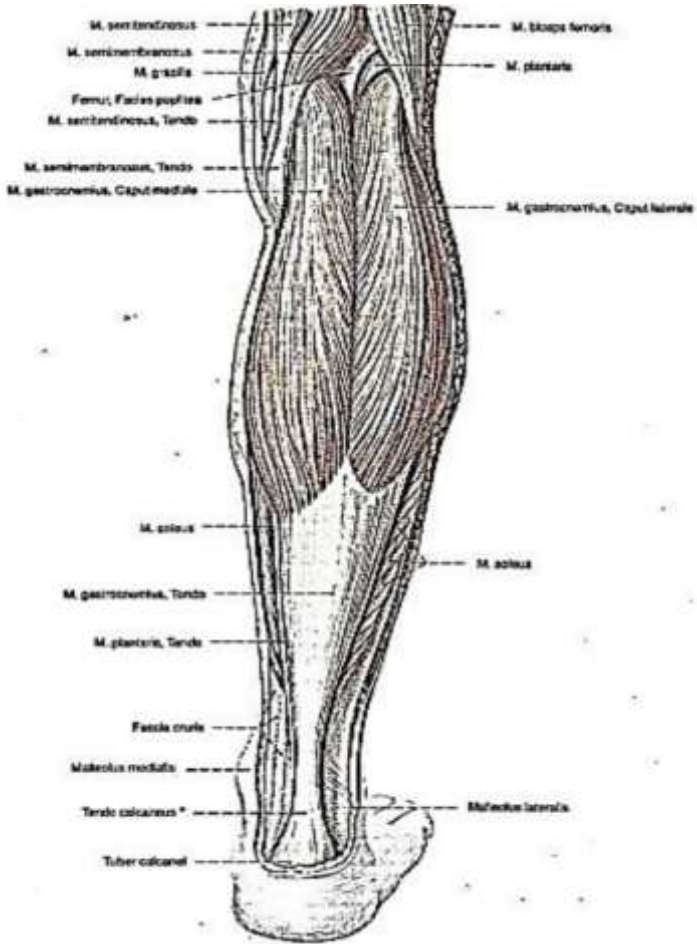
Origo : ischium

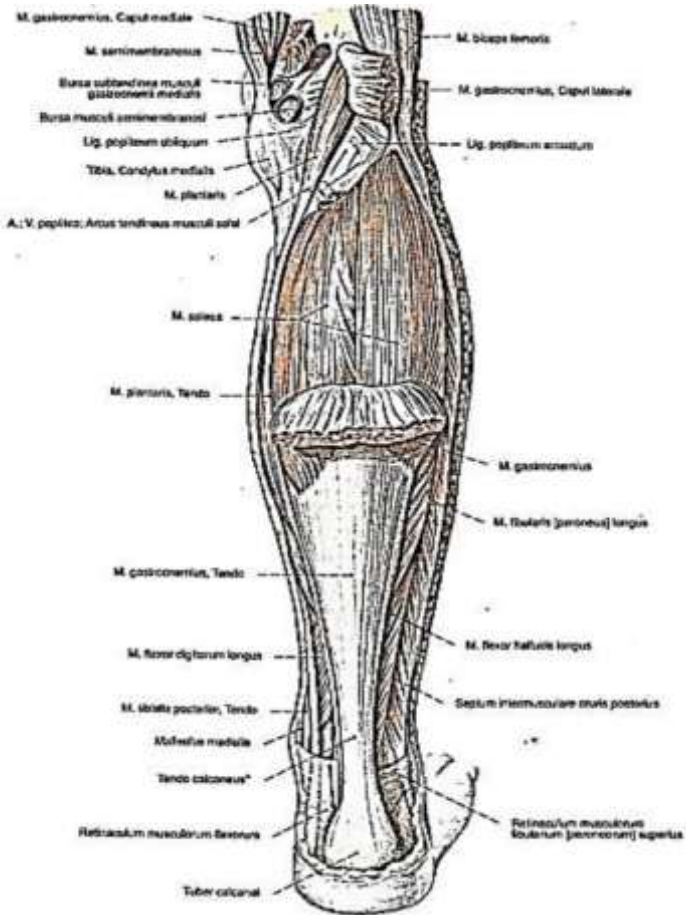
Inersio : tibia

Fungsi : fleksi tungkai pada lutut

Injeksi otot hamstring







m. soleus (ekstensor kaki)

Origin : fibula (posterior head, proksimal ¼), tibia (*shaft middle* ⅓), membran interossea

Inersio : kalkaneus

Fungsi : plantarfleksi kaki

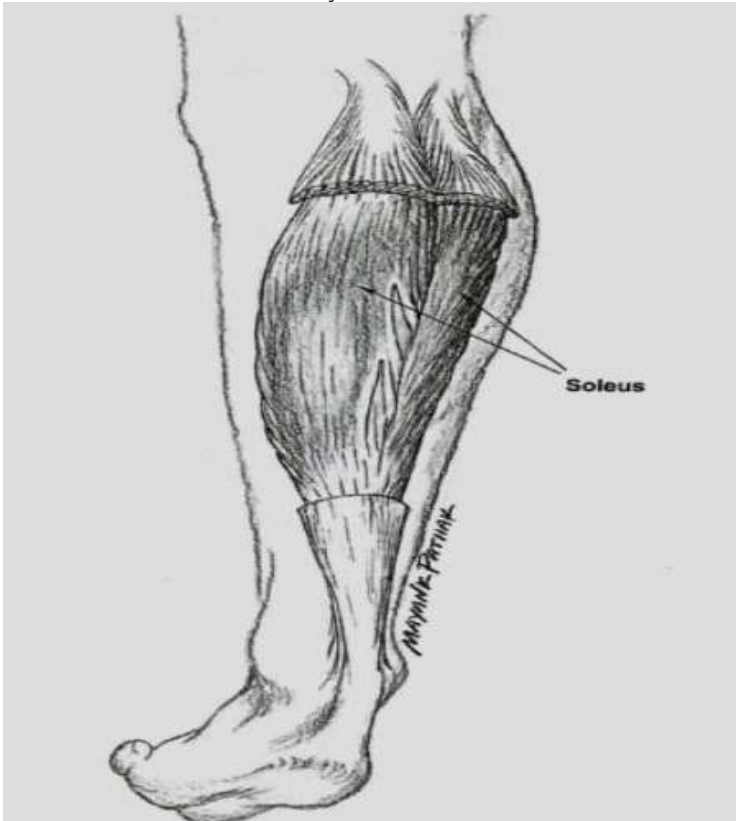
m. gastrocnemius (ekstensor kaki)

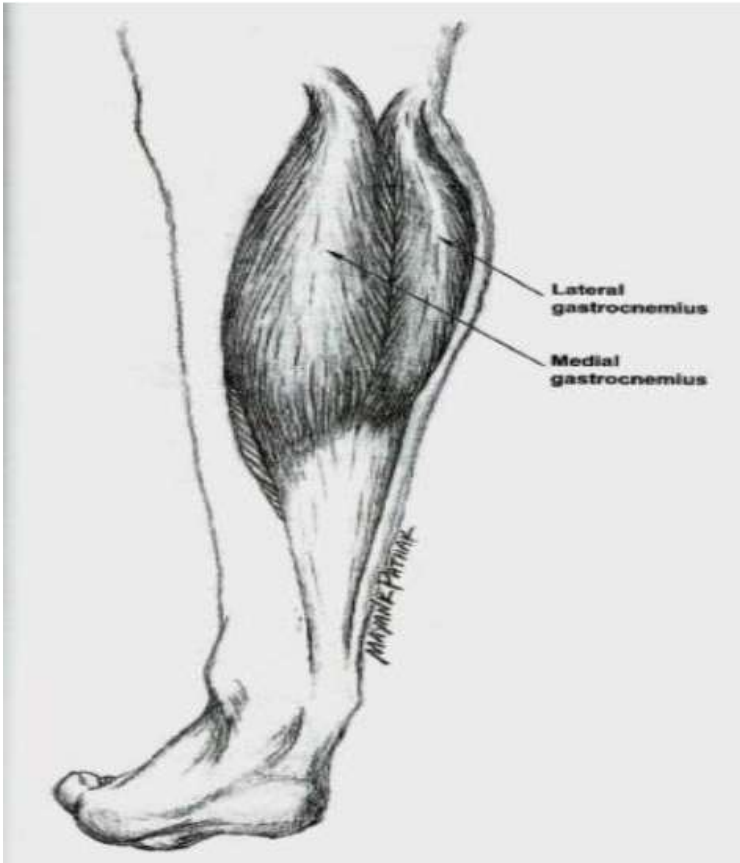
Origin : femur (kondile)

Inersio : kalkaneus

Fungsi : plantarfleksi kaki, fleksi lutut

Injeksi soleus





m. soleus (ekstensor kaki)

Origo : fibula (posterior head, proksimal $\frac{1}{4}$), tibia (shaft middle $\frac{1}{3}$), membran interosseous

Inersio : kalkaneus

Fungsi : plantarfleksi kaki

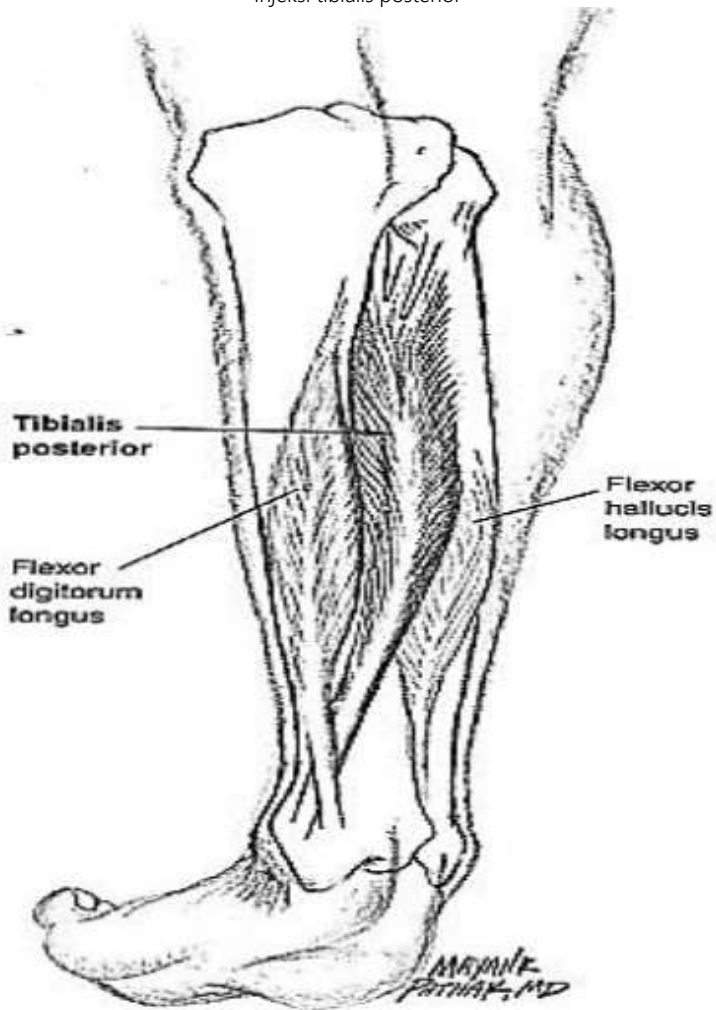
m. gastrocnemius (ekstensor kaki)

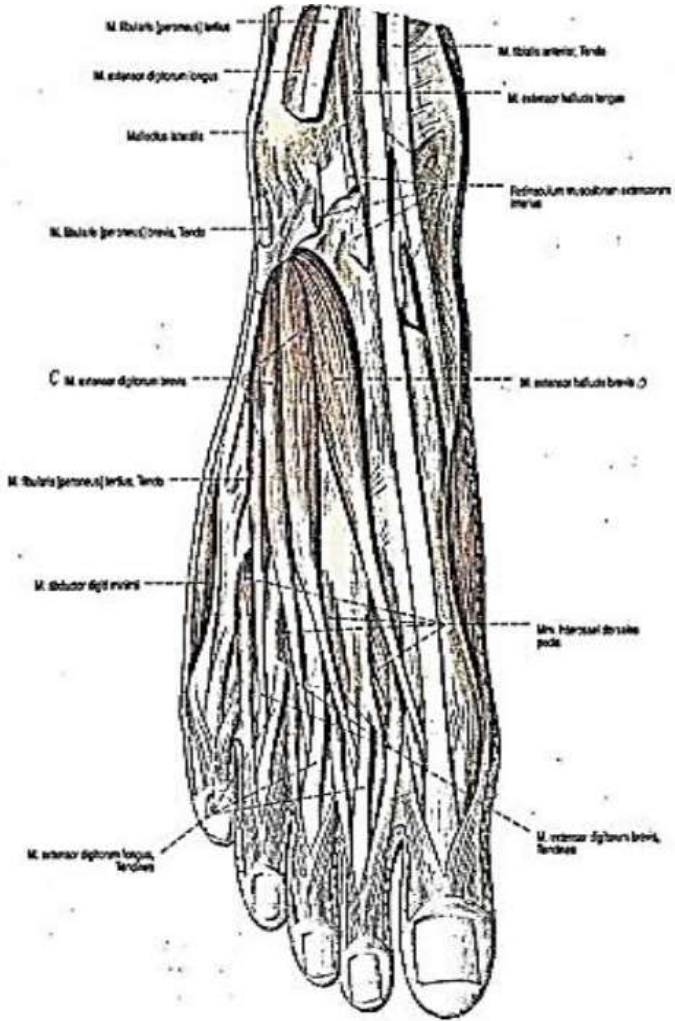
Origo : femur (kondile)

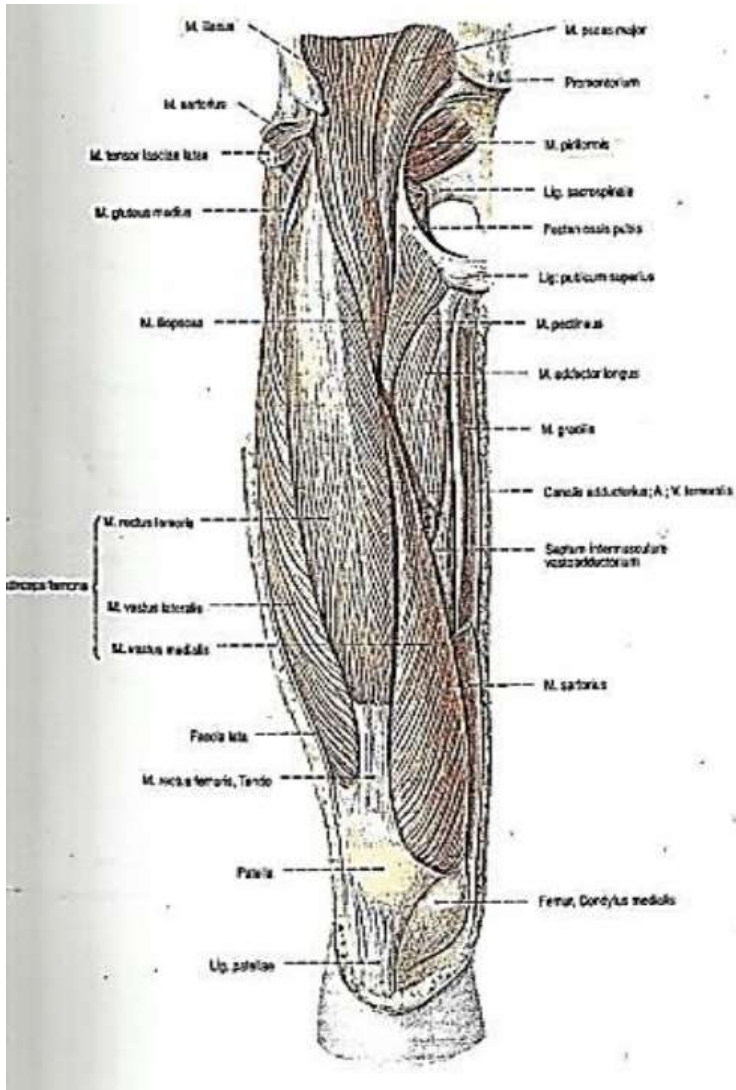
Inersio : kalkaneus

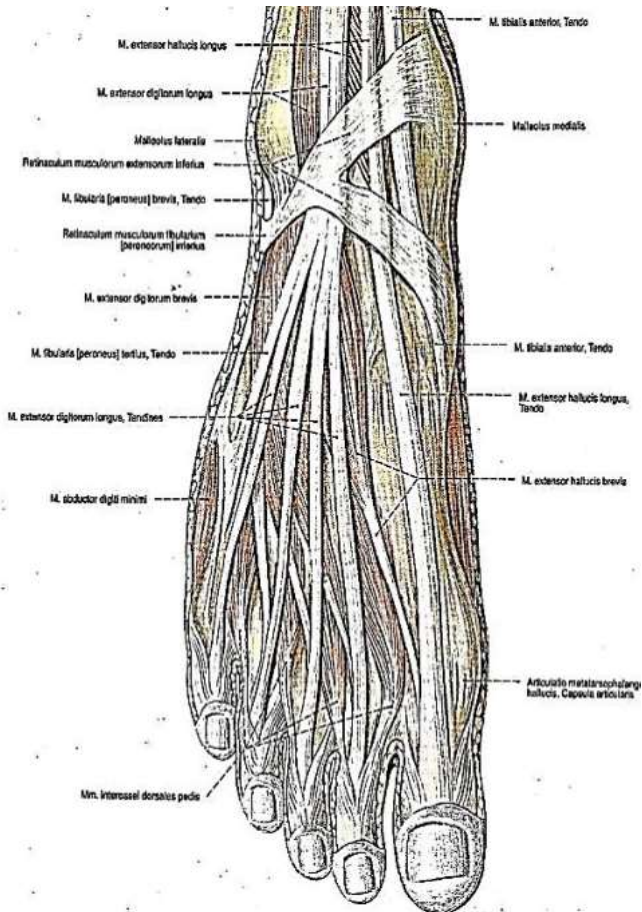
Fungsi : plantarfleksi kaki, fleksi lutut

Injeksi tibialis posterior









m. kuadriseps femoris

Origo : femur

Inersio : tibial *tuberosity*

Fungsi : ekstensi tungkai

m. medial hamstring

Origo : ischium

Inersio : tibia (medial epikondile), femur (lateral kondile)

Fungsi : fleksi lutut, rotasi medial tibia terhadap femur

m. gastroknemius

Origo : femur (kondile)

Inersio : kalkaneus

Fungsi : plantarfleksi kaki, fleksi lutut

m. tibialis posterior

Origo : proksimal posterior tibia dan fibula

Insertio : maleolus medial

Fungsi : inversi, adduksi

m. ekstensor halusis longus

Origo : middle half fibula

Insertio : dorsal distal falang ibu jari

Fungsi : ekstensi ibu jari, dorsofleksi pergelangan kaki

m. ekstensor digitorum longus

Origo : lateral kondile tibia

Insertio : empat tendon yang menghubungkan proksimal dan distal pada medial dan distal falang

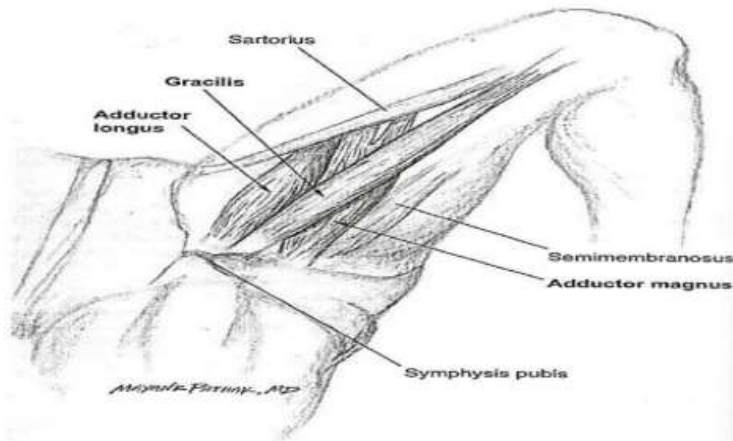
Fungsi : ekstensi semua persendian jari-jari kaki ke-II, III, IV, dan V (MTP, PIP, dan DIP)

m. peroneus longus

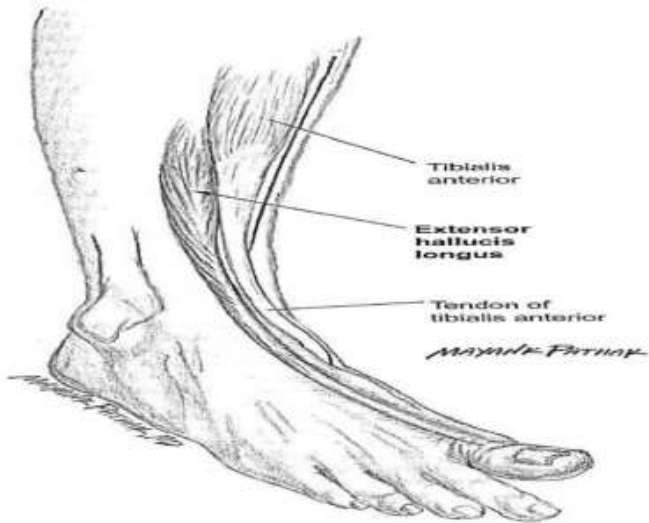
Origo : tibia, fibula

Insertio : tarsal, metatarsal

Fungsi : eversi, plantarfleksi



Injeksi ekstensor halusis longus



Penutup

- Stroke menyebabkan spastisitas karena terjadi ketidakseimbangan antar α -motor neuron dengan γ -motor neuron
- Spastisitas menurunkan kualitas hidup sehingga memerlukan tindakan intervensi seperti penyuntikan botox disusul oleh tindakan fisioterapi
- Otot-otot ekstremitas atas terjadi gangguan terutama fleksi sedangkan ekstremitas bawah mengalami gangguan ekstensi

Abstrak

Kelainan fungsi visual merupakan salah satu kelainan yang terjadi setelah cedera otak traumatik (COT). Pada awalnya, seringkali tidak dikeluhkan apabila terjadi pada satu mata. Kelainan fungsi visual umumnya diakibatkan oleh COT ringan atau *mild traumatic brain injury* (mTBI). Berat ringannya keluhan sesuai dengan lokasi traumatik di otak serta derajat cedera otak. Penilaian kelainan fungsi visual dan derajat cedera kepala dapat menjadi sulit, sehingga dibutuhkan tenaga kesehatan yang memiliki kemampuan klinis dasar dari aspek neuroophthalmologi. Pengenalan komprehensif tanda, gejala, kelainan fungsi visual, dan gejala lainnya terkait dengan COT pada dokter umum sebagai garda terdepan dalam pelayanan kesehatan primer di Indonesia diharapkan dapat membuat penentuan diagnostik yang tepat, mengusulkan pemeriksaan penunjang awal dan merujuk dengan cepat ke fasilitas pelayanan yang lebih tinggi.

Kata kunci: Cedera Otak Traumatik, TBI, gangguan fungsi visual

Pendahuluan

Di negara maju, cedera kepala merupakan penyebab utama kerusakan otak pada generasi muda dan usia produktif. Di negara berkembang seperti Indonesia, dengan meningkatnya pembangunan dan tingginya mobilitas masyarakat, yang salah satu segi diwarnai oleh peningkatan jumlah lalu lintas kendaraan bermotor, mengakibatkan kecelakaan lalu lintas makin sering terjadi dan korban cedera kepala semakin banyak.¹

Trauma merupakan penyebab terbanyak kematian pada usia di bawah 45 tahun dan lebih dari 50% merupakan trauma kepala.¹ Trauma kepala merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat menyebabkan gangguan fisik dan mental yang kompleks, defisit kognitif, psikis, intelektual yang dapat bersifat sementara ataupun menetap.^{2,3}

Cedera kranioserebral dapat mengakibatkan luka kulit kepala, fraktur tulang tengkorak, robekan selaput otak, kerusakan pembuluh darah intra maupun ekstraserebral dan kerusakan jaringan otaknya sendiri. Cedera ini dapat terjadi akibat kecelakaan lalu lintas (terbanyak), baik pejalan kaki maupun pengemudi kendaraan bermotor, akibat jatuh, peperangan (luka tembus peluru), dan lainnya.^{4,5} Akibat trauma dapat terjadi pada masa akut (kerusakan primer) dan sesudahnya (kerusakan sekunder), oleh karena itu manajemen segera dan intervensi lanjut harus sudah dilaksanakan sejak saat awal kejadian guna mencegah/ meminimalkan kematian maupun kecacatan pasien.^{4,5,6}

Setiap tahun, angka kejadian cedera kepala di Indonesia diperkirakan mencapai 500.000 kasus. Dari jumlah di atas, 10% penderita meninggal sebelum tiba di rumah sakit. Dari seluruh pasien yang sampai di rumah sakit, 80% dikelompokkan sebagai cedera kepala ringan, 10% termasuk cedera kepala sedang, dan 10% termasuk cedera kepala berat.⁷ Penderita cedera kepala ringan dan sedang hanya 3-5% yang memerlukan tindakan operasi dan sisanya dirawat secara konservatif. Prognosis pasien cedera kepala akan lebih baik bila penatalaksanaan dilakukan secara tepat dan cepat.⁸

Patofisiologi Dan Tatalaksana Cedera Kepala

Cedera kepala merupakan keadaan yang serius, sehingga diharapkan para dokter mempunyai pengetahuan praktis untuk melakukan pertolongan pertama pada penderita. Tindakan pemberian oksigen yang adekuat dan mempertahankan tekanan darah yang cukup untuk perfusi otak dan menghindari terjadinya cedera otak sekunder merupakan pokok-pokok tindakan yang sangat penting untuk keberhasilan kesembuhan penderita. Sebagai tindakan selanjutnya yang penting setelah survei primer adalah identifikasi adanya lesi massa yang memerlukan pembedahan dan yang terbaik adalah pemeriksaan dengan CT *Scan* kepala.⁷

Patofisiologi Cedera Kepala⁹

Dipandang dari sudut waktu dan berat ringannya cedera otak yang terjadi, proses cedera otak dibagi menjadi:

1. Proses primer

Ini adalah kerusakan otak tahap pertama yang diakibatkan oleh benturan/ proses mekanik yang membentur kepala. Derajat kerusakan tergantung pada kuatnya benturan dan arahnya, kondisi kepala yang bergerak/ diam, percepatan dan perlambatan gerak kepala. Proses primer mengakibatkan fraktur tengkorak, perdarahan segera dalam rongga tengkorak/ otak, robekan dan regangan serabut saraf dan kematian langsung neuron pada daerah yang terkena.

2. Proses sekunder

Merupakan tahap lanjutan dari kerusakan otak primer dan timbul karena kerusakan primer membuka jalan untuk kerusakan berantai karena berubahnya struktur anatomi maupun fungsional otak, misalnya meluasnya perdarahan, edema otak, kerusakan neuron berlanjut, iskemia fokal/ global otak, kejang atau hipertermi. Cedera sekunder pada otak berakhir dengan kerusakan otak iskemik yang dapat melalui beberapa proses, diantaranya:

a. Kerusakan otak berlanjut (*progressive injury*)

Terjadi kerusakan berlanjut yang progresif, terlihat pada daerah otak yang rusak dan sekitarnya serta terdiri dari 3 proses, yaitu:

- 1) Proses kerusakan biokimia yang menghancurkan sel-sel dan sitoskeletonnya. Kerusakan ini dapat berakibat:
 - Edema sitotoksik karena kerusakan pompa Natrium terutama pada dendrit dan sel glia.
 - Kerusakan membran dan sitoskeleton karena kerusakan pada pompa kalsium yang mengenai semua jenis sel.
 - Inhibisi sintesis protein intraseluler.
- 2) Kerusakan pada mikrosirkulasi seperti vasospasme, disfungsi membran kapiler disusul dengan edema vasogenik. Pada mikrosirkulasi, regio ini tampak pula "*sludging*" dari sel-sel darah merah dan trombosit. Pada keadaan ini terjadi kerusakan sawar darah otak.
- 3) Perluasan daerah hematoma dan perdarahan petekial otak, yang kemudian membengkak akibat proses kompresi lokal dari hematoma dan multipetekial. Proses ini menyebabkan kompresi dan bendungan pada pembuluh di sekitarnya yang pada akhirnya menyebabkan peninggian TIK.

Telah diketahui bahwa trauma otak primer menyebabkan depolarisasi neuronal yang luas disertai dengan peningkatan kalsium intraseluler dan meningkatnya kadar neurotransmitter eksitatorik. Peningkatan dan kebocoran neurotransmitter eksitatorik akan merangsang terjadinya kematian neuron. Selain itu, kerusakan dalam hemostasis ionik mengakibatkan meningkatnya kadar kalsium (Ca) intraseluler serta ion Natrium. Influx kalsium ke dalam sel disertai rusaknya sitoskeleton karena enzim fosfolipase dan merangsang terlepasnya radikal bebas yang memperburuk dan merusak integritas membran sel yang masih hidup.

b. Kerusakan otak sekunder berlanjut (*delayed secondary brain injury*)

Penyebab proses ini bisa intrakranial atau sistemik.

1) Intrakranial

Karena kenaikan TIK (TIK) secara berangsur-angsur, dimana suatu saat mencapai titik toleransi maksimal otak sehingga perfusi otak tidak cukup lagi untuk mempertahankan integritas neuron disusul oleh hipoksia/ hipoksemia otak dengan kematian akibat herniasi. Kenaikan TIK ini dapat juga akibat hematom berlanjut, misalnya pada hematoma epidural. Penyebab lain kenaikan TIK adalah kejang yang dapat menyebabkan asidosis dan vasospasme/ vasoparalisis karena oksigen tidak mencukupi.

2) Sistemik

Perubahan sistemik akan sangat mempengaruhi TIK. Hipotensi dapat menyebabkan penurunan tekanan perfusi otak berlanjut dengan iskemia global. Penyebab gangguan sistemik ini disebut oleh Dearden (1995) sebagai "*nine deadly Hs*" yaitu Hipotensi, Hipokapnia, Hiperglikemia, Hiperkapnia, Hiperpireksia, Hipoksemia, Hipoglikemia, Hiponatremia dan Hipoproteinemia.

Tatalaksana Konservatif Cedera Kepala

Penatalaksanaan awal penderita cedera kepala pada dasarnya memiliki tujuan untuk memantau sedini mungkin, dan mencegah cedera kepala sekunder, serta memperbaiki keadaan umum seoptimal mungkin, sehingga dapat membantu penyembuhan sel-sel otak yang mengalami cedera. Penatalaksanaan cedera kepala tergantung pada tingkat keparahannya, berupa cedera kepala ringan, sedang atau berat.^{6,10}

Cedera kepala traumatik ini sangat mengancam nyawa apabila tidak ditangani dengan baik. Selama beberapa dekade, sudah banyak perubahan dalam tatalaksana cedera kepala berat. Tatalaksana dimulai dari penanganan di lapangan, di rumah sakit, mulai dari Instalasi Gawat Darurat sampai ke ruang operasi, dan melibatkan berbagai pihak seperti paramedis, dokter umum, dokter spesialis saraf, bedah saraf, dan anestesi. Penanganan yang baik dimulai di tempat kejadian. Langkah ini tentu memerlukan evaluasi yang baik. Langkah ini dimulai dengan prioritas ABC (*Airway, Breathing, Circulation*). Idealnya paramedis atau dokter yang berada di lapangan seharusnya bisa menilai derajat cedera kepala tersebut, bila pasien memerlukan fasilitas yang baik sebaiknya dinilai sejak awal. Apabila memang memerlukan tindakan segera, diharapkan dalam 2-4 jam sudah dilakukan operasi.¹¹⁻¹⁶ Penanganan sebaiknya disertai dengan pemeriksaan penunjang seperti adanya CT-*scan*, pemeriksaan laboratorium, serta peralatan anestesi yang memadai, seringkali juga memerlukan ruang rawat intensif yang baik.^{11,12,13}

Prinsip penanganan awal meliputi survei primer dan survei sekunder. Pada survei primer, hal-hal yang diprioritaskan antara lain *airway, breathing, circulation, disability*, dan *exposure*, yang kemudian dilanjutkan dengan resusitasi. Pada penderita cedera kepala, khususnya cedera kepala berat, survei primer sangatlah penting untuk mencegah cedera otak sekunder dan menjaga homeostasis otak.¹⁷

Tidak semua pasien cedera kepala memerlukan tindakan rawat inap di rumah sakit. Indikasi rawat yaitu amnesia post traumatika jelas (lebih dari 1 jam), riwayat kehilangan kesadaran (lebih dari 15 menit), penurunan tingkat kesadaran, nyeri kepala sedang hingga berat, intoksikasi alkohol atau obat, fraktur tengkorak, kebocoran CSS, *otorrhea* atau *rhinorrhea*, cedera penyerta yang jelas atau CT *scan* abnormal.¹⁸

Terapi medikamentosa pada penderita cedera kepala dilakukan untuk memberikan suasana yang optimal untuk kesembuhan. Hal-hal yang dilakukan dalam terapi ini dapat berupa pemberian cairan intravena, hiperventilasi, pemberian manitol, steroid, furosemid, barbiturat, dan antikonvulsan. Pada penatalaksanaan cedera kepala beberapa kasus memerlukan tindakan operatif. Indikasi untuk tindakan operatif ditentukan oleh kondisi klinis pasien, temuan neuroradiologi dan patofisiologi dari lesi.¹⁸

Secara umum digunakan panduan (indikasi tindakan operatif) jika volume massa hematoma mencapai lebih dari 40 cc di daerah supratentorial atau lebih dari 20 cc di daerah infratentorial, kondisi pasien yang semula sadar semakin memburuk secara klinis, terdapat tanda neurologis fokal yang semakin berat, terjadi gejala sakit kepala, mual dan muntah yang semakin hebat, terdapatendorongan garis tengah sampai lebih dari 3 mm, terjadi kenaikan TIK lebih dari 25 mmHg, terjadi penambahan ukuran hematoma pada pemeriksaan ulang CT *scan*, dan terdapat gejala atau tanda-tanda terjadinya herniasi otak, terjadi kompresi atau obliterasi sisterna basalis.¹⁹

Tatalaksana Umum Cedera Kepala²⁰

Cedera intrakranial akut seringkali berkaitan dengan kerusakan neurologis yang berat. Seringkali pasien dibawa ke unit gawat darurat dalam keadaan koma, yakni "tidak dapat membuka mata, mengeluarkan kata-kata yang dapat dimengerti, atau mengikuti perintah". Penatalaksanaan awal cedera kepala yang berat adalah ABC, yang menjadi inti dari ilmu kegawatdaruratan medis modern. Langkah pertama pada ABC adalah *Airway*/ saluran napas (A) membebaskan jalan napas dari benda-benda obstruktif (seperti gigi palsu atau muntahan). Karena pasien mungkin mengalami cedera servikal, radiografi lateral servikal harus diperoleh terlebih dahulu sebelum leher dapat dimanipulasi untuk intubasi trakeal. Apabila pernapasan tampak terancam, intubasi nasotrakeal atau endotrakeal dengan leher pada posisi netral harus dilakukan dengan sangat hati-hati sesegera mungkin. Kadang kala trauma pada wajah mempersulit pemasangan intubasi dan krikotiroidotomi atau trakeostomi dapat menjadi pilihan jika diperlukan.

Setelah saluran napas dibebaskan, langkah berikutnya adalah *Breathing*/ pernapasan (B). Rata-rata dan ritme pernapasan, suara napas juga harus dievaluasi. Perubahan pola pernapasan dapat mencerminkan disfungsi sistem saraf pusat pada level tertentu. Lesi hemisferik bilateral yang dalam dan basal ganglia dapat menyebabkan respirasi Cheyne-Stokes (pernapasan dengan periode hiperventilasi dan apnea yang silih berganti) dan hiperventilasi neurogenik sentral dapat diakibatkan oleh lesi pada mesensefalik atau pontin bagian atas. Pernapasan ataksik muncul pada fase terminal dimana hanya medula

yang masih dapat berfungsi. Analisis gas darah harus diperiksa pada semua pasien dengan cedera kepala karena hipoksemia sering terjadi. Oksigen harus diberikan untuk menjaga kadar PaO₂ dalam batas normal. Hiperventilasi direkomendasikan untuk menjaga PaCO₂ diantara 25-30 mmHg karena hipokarbia merupakan vasokonstriktor serebral yang kuat, mengurangi volume darah otak dan menurunkan TIK. Foto polos dada harus diperoleh untuk memastikan tidak ada cedera pada rongga dada seperti pneumotoraks, kontusio paru atau aspirasi. Kemudian perhatian diarahkan pada status *Circulatory/* sirkulasi (C) pasien, yang dapat digambarkan oleh tekanan darah. Karena syok jarang terjadi akibat cedera kepala murni, pemeriksaan dengan teliti harus dilakukan untuk mencari penyebab lain (seperti ruptur lien atau fraktur tulang panjang). Kateter vena sentral pada vena subklavia atau vena jugular interna, seringkali memiliki peran yang tak ternilai dalam mengevaluasi dan mengobati pasien-pasien dengan cedera multipel. Bersamaan dengan nilai hematokrit, tekanan vena sentral dapat membedakan syok hipovolemik dengan beberapa kasus syok neurogenik yang disebabkan oleh cedera medula spinalis. Pada syok neurogenik, disfungsi saraf servikal mengganggu aliran simpatis ke jaringan, menyebabkan pembendungan vena dan hipotensi. Syok tipe ini biasanya ditandai oleh gejala hipotensi, bradikardia, tekanan vena sentral relatif normal dan nilai hematokrit yang normal. Syok hipovolemik menyebabkan takikardia, tekanan vena sentral yang sangat rendah dan nilai hematokrit yang menurun. Syok neurogenik biasanya dapat diatasi dengan memberikan terapi cairan yang tidak terlalu banyak, kadang-kadang atropin atau vasopresor juga dibutuhkan. Pasien dengan syok hipovolemik membutuhkan cairan intravena yang lebih banyak, yang pada pasien dengan hipotensi neurogenik dapat menyebabkan kelebihan cairan pada sirkulasi dan menimbulkan edema paru.

Pada saat dan setelah penilaian ABC, pemeriksaan fisik lengkap juga dilakukan. Evaluasi neurologis harus difokuskan pada tingkat kesadaran pasien, reaksi pupil, gerakan ekstraokular, dan reaksi motorik. Anggota medis dan paramedis dapat melakukan pemeriksaan tersebut di tempat kejadian trauma, unit gawat darurat, dan ruang rawat intensif. Dengan demikian, perubahan pada pasien dapat dikenali lebih awal dan penatalaksanaan dapat diterapkan sesegera mungkin.

Lengkapnya pemeriksaan lanjutan tergantung pada beratnya cedera dan dilakukan setelah evaluasi awal. Radiografi tulang tengkorak diperoleh pada saat bersamaan. Tes laboratorium standar harus dilakukan untuk semua pasien trauma.

Fokus kemudian diarahkan pada radiografi definitif atau langkah-langkah terapi atau keduanya. Radiografi yang dimaksudkan termasuk CT *scan* otak. CT *scan* mampu memperlihatkan perbedaan densitas antara struktur-struktur intrakranial. Densitas otak pada CT adalah isodens. Struktur-struktur hiperdens termasuk tulang tengkorak, kelenjar pineal, dan darah segar, struktur-struktur hipodens termasuk cairan serebrospinal, lemak, dan air. Struktur-struktur yang berdampingan memiliki densitas yang berbeda dapat dengan mudah diidentifikasi pada CT *scan*. Pergeseran struktur normal, seperti kelenjar pineal

atau sistem ventrikular dapat menunjukkan adanya lesi. Hematoma epidural dan subdural keduanya hiperdens tetapi seringkali memiliki bentuk yang berbeda. Hematoma epidural berbentuk lentikular karena kerekatan duramater dengan tabula interna tulang tengkorak pada kedua tepi/ujung lesi. Hematoma epidural dapat menggeser sistem ventrikuler dan kelenjar pineal. Hematoma subdural akut biasanya berbentuk bulan sabit (cekung). Hematoma subdural pada umumnya terletak di sekeliling konveksitas serebral dan biasanya menggeser sedikit bagian dari sistem ventrikuler. Hematoma subdural subakut jika isodens sulit dilihat pada CT *scan*. Kasus subakut biasanya dapat terdeteksi karena adanya pergeseran struktur normal dalam otak, tetapi pergeseran ini tidak dapat ditemukan jika hematoma terjadi pada kedua sisi (bilateral) yang dijumpai pada 15-20% kasus. Pada kasus-kasus tersebut CT *scan* dengan kontras dapat menggambarkan batas/tepi korteks. Jika tidak, angiografi karotis biasanya melalui kateter transfemoral dapat berperan penting untuk menunjukkan pembuluh darah kortikal yang lepas/bergeser dari tabula dalam tulang tengkorak pada lokasi hematoma. Hematoma subdural kronis pada umumnya hipodens dan oleh sebab itu mudah dilihat pada CT scan. Hematoma subdural kronis kadang kala berbentuk lentikular karena terbungkus/terisolasi di dalam membran subdural. Hematoma intraserebral terlihat hiperdens pada CT dan biasanya ditemukan pada lobus temporal dan frontal setelah trauma. Struktur-struktur normal dapat tergeser, terkadang perdarahan intraserebral lobus temporal terlihat berangkaian dengan hematoma subdural diatasnya yang dinamakan *temporal lobe burst* dan memiliki prognosis yang cukup buruk. Tidak jarang CT *scan* pada kasus cedera kepala mayor gagal menunjukkan adanya lesi. Dengan cara lain, area dengan hipodensitas relatif dapat dilihat di dalam struktur substansia alba yang mencerminkan adanya edema serebral posttraumatik.

Sangat penting dalam penatalaksanaan medis pasien cedera kepala adalah memahami pertukaran respirasi yang kacau/ tidak teratur. Otak sangat bergantung pada metabolisme aerobik pada situasi fisiologis dan sebagian besar patologis. Metabolisme otak normal untuk oksigen adalah 3,5 ml/100-gram jaringan otak/menit yang mewakili 20% dari total oksigen yang dibutuhkan oleh tubuh. Aliran darah otak dan TIK bergantung pada PaCO₂ dan pH darah. Sebagai contoh inhalasi 5% karbondioksida meningkatkan aliran darah otak sebanyak 50%, dimana hipokapnia yang dihasilkan dari hiperventilasi dapat menurunkan aliran darah otak sebanyak 60%. Setelah cedera serebral, hipoksemia, hiperkarbia, dan asidosis yang berhubungan dengan abnormalitas pernapasan dapat menyebabkan perburukan metabolisme neuronal dan hipertensi intrakranial. Keadaan ini kembali mempengaruhi respirasi, menciptakan siklus perburukan yang fatal.

Pengawasan analisis gas darah sangat penting dalam mendiagnosis dan menangani kelainan pernapasan pada pasien-pasien koma. Hipoksemia sering terjadi pada pasien-pasien ini dan perubahan pada analisis gas darah hampir selalu mendahului perubahan radiografis (lebih cepat 12 jam atau lebih). Pengawasan analisis gas darah juga bisa menjadi sangat berarti dalam menentukan penyebab koma. Asidosis metabolik dapat mensinyalir adanya

uremia, ketoasidosis diabetik, asidosis laktat, atau keracunan. Alkalosis metabolik dapat disebabkan oleh konsumsi alkohol, emesis yang lama, atau hipokalemi. Asidosis respiratorik dapat diakibatkan oleh depresi sistem saraf pusat (pada trauma atau obat-obatan) atau gagal napas. Alkalosis respiratorik dapat diakibatkan oleh keracunan aspirin (salisilisme), ensefalopati hepatikum, dan sepsis. Edema paru akut terkadang dijumpai bersama dengan cedera kepala, mungkin karena cedera hipotalamik menyebabkan *discharge* simpatetik masal dengan konsekuensi vasokonstriksi dan *shunting* volume darah yang banyak ke dalam area vaskular dengan resistensi yang relatif rendah termasuk paru-paru.

Banyak faktor lain yang menyebabkan kesulitan bernapas pada pasien yang mengalami trauma multipel. Terapi medis dan pernapasan yang agresif dapat meringankan semua abnormalitas tersebut, memperbaiki hasil akhir pasien dengan cedera pada sistem saraf pusat.

Masalah metabolisme air dan garam yang paling umum pada kelainan sistem saraf pusat (seperti cedera kepala, ensefalitis atau tumor) terkait dengan gangguan pada mekanisme kerja ADH. Tidak adanya ADH menyebabkan ekskresi urin (berat jenis <1,005) dalam jumlah yang besar (8-10 L/hari), kondisi yang dikenal sebagai diabetes insipidus. Jika sadar, pasien merasakan kehausan yang hebat dan meminum sejumlah cairan untuk menggantikan cairan yang keluar. Apabila kesadaran pasien atau mekanisme haus terganggu atau keduanya seperti yang sering terjadi pada kasus cedera kepala, pasien akan mengalami dehidrasi yang berat. Kasus ringan dapat ditangani dengan obat yang meningkatkan aktivitas ADH yang bersirkulasi dalam darah seperti klorpropamid dan klobofrit. Terapi lini pertama untuk dehidrasi berat akut adalah pemberian cairan. Jika pemberian cairan tidak mencukupi atau kondisi ini berlangsung selama lebih dari 24-48 jam, terapi hormon vasopresin encer (aqueous vasopresin) atau vasopresin tannate di dalam minyak dapat diberikan, vasopresin tannate memiliki efek yang lebih lama. Diabetes insipidus kronis yang berat sekarang ditangani dengan sintesis analog vasopresin melalui nasal insuflasi, desmopresin asetat (DDAVP). Sekresi ADH yang berlebihan merupakan kelanjutan dari cedera kepala, tumor otak, infeksi sistem saraf pusat dan hidrosefalus. Kasus *syndrome of inappropriate ADH secretion* (SIADH atau sindrom Schwartz-Bartter) ditemukan pada 30% pasien bedah saraf pada masa perawatan di rumah sakit. Jika berat dapat menyebabkan intoksikasi air dengan gejala dengan mual, lemah, letargi, bingung, koma dan kejang. Kriteria laboratorium untuk menegakkan diagnosis SIADH termasuk konsentrasi serum Sodium di bawah 135 mEq/L, konsentrasi Sodium urin melebihi 25 mEq/L, serum hiposmolalitas dan konsentrasi urin yang abnormal. Kriteria ini menyingkirkan penyebab serum hiponatremia lain seperti dehidrasi, gagal jantung kongestif, sirosis, penyakit ginjal atau adrenal, dan pemberian diuretik.

Pada pasien asimtomatis, restriksi cairan (600-800 ml/hari) menurunkan filtrasi glomerular dan meningkatkan absorpsi Natrium di ginjal. Jika pasien simptomatis, pemberian intravena saline hipertonik memperbaiki kadar serum Natrium. Sebagai alternatif, furosemide dapat diberikan disertai dengan penggantian serum elektrolit yang hilang melalui urin. Kasus SIADH kronis,

memberikan reaksi yang baik terhadap demeklosiklin, tetrasiklin yang bereaksi pada tubulus renal distal, menyebabkan diabetes insipidus "nefrogenik".

Tatalaksana Khusus Cedera Kepala ^{6,33,50}

Penatalaksanaan penderita cedera kepala ditentukan atas dasar beratnya cedera dan dilakukan menurut urutan prioritas. Idealnya penatalaksanaan ini dilaksanakan oleh suatu tim yang terdiri dari paramedis terlatih, dokter ahli saraf, bedah saraf, radiologi, anestesi, dan rehabilitasi medik. Pasien cedera kepala harus ditangani dan dipantau terus sejak dari tempat kecelakaan, selama perjalanan dari tempat kejadian sampai rumah sakit, di ruang gawat darurat, kamar radiologi sampai ke ruang operasi, ruang perawatan atau ICU karena sewaktu-waktu bisa memburuk akibat aspirasi, hipotensi, kejang dan sebagainya.

Macam dan urutan prioritas tindakan cedera kepala ditentukan atas dalamnya penurunan kesadaran pada saat diperiksa:

1. Pasien dalam keadaan sadar (GCS=15)

Pasien yang sadar pada saat diperiksa bisa dibagi dalam 2 jenis:

a. *Simple head injury* (SHI)

Pasien mengalami cedera kepala tanpa diikuti gangguan kesadaran, baik dari hasil anamnesis maupun gejala serebral lain. Pasien ini hanya dilakukan perawatan luka. Pemeriksaan radiologi hanya atas indikasi. Keluarga dilibatkan untuk mengobservasi kesadaran.

b. Kesadaran terganggu sesaat

Pasien mengalami penurunan kesadaran sesaat setelah cedera kepala dan pada saat diperiksa sudah sadar kembali. Pemeriksaan radiologi dibuat dan penatalaksanaan selanjutnya seperti SHI.

2. Pasien dengan penurunan kesadaran

a. Cedera kepala ringan/ *minor head injury* (GCS=13-15)

Kesadaran "*disoriented*" atau "*not obey command*" tanpa disertai defisit neurologis fokal. Setelah pemeriksaan fisik dilakukan perawatan luka, dibuat foto kepala. Pemeriksaan CT *Scan* kepala dilakukan jika curiga adanya hematoma intrakranial misalnya ada riwayat *lucid interval*, pada *follow-up* kesadaran semakin menurun atau timbul lateralisasi. Observasi kesadaran, pupil, gejala fokal serebral disamping tanda-tanda vital.

b. Cedera kepala sedang (GCS=9-12)

Pasien dalam kategori ini bisa mengalami gangguan kardiopulmoner oleh karena itu urutan tindakannya sebagai berikut:

- Periksa dan atasi gangguan jalan napas, pernapasan dan sirkulasi
- Periksa singkat kesadaran, pupil, tanda fokal serebral dan cedera organ lain, fiksasi leher dan patah tulang ekstremitas
- Foto kepala dan bila perlu bagian tubuh lain
- Pemeriksaan CT *Scan* kepala bila curiga adanya hematoma intrakranial
- Observasi fungsi vital, kesadaran, pupil, defisit serebral fokal

3. Cedera kepala berat (CGS=3-8)

Penderita ini biasanya disertai oleh cedera yang multipel, sehingga disamping kelainan serebral juga disertai kelainan sistemik.

Urutan tindakan menurut prioritas adalah sebagai berikut:

1. Resusitasi jantung paru (*airway, breathing, circulation=ABC*)

Pasien dengan cedera kepala berat sering terjadi hipoksia, hipotensi dan hiperkapnia akibat gangguan kardiopulmoner. Oleh karena itu tindakan pertama adalah:

a. Jalan napas (*Airway*)

Jalan napas dibebaskan dari lidah yang turun ke belakang dengan posisi kepala ekstensi, bila perlu dipasang pipa orofaring atau pipa endotrakeal, bersihkan sisa muntahan, darah, lendir atau gigi palsu. Isi lambung dikosongkan melalui pipa nasogastrik untuk menghindari aspirasi muntahan.

b. Pernapasan (*Breathing*)

Gangguan pernapasan dapat disebabkan oleh kelainan sentral atau perifer. Kelainan sentral adalah depresi pernapasan pada lesi medula oblongata, pernapasan Cheyne-Stokes, ataksik, dan hiperventilasi neurogenik sentral. Penyebab perifer adalah aspirasi, trauma dada, edema paru, DIC, emboli paru, dan infeksi. Akibat dari gangguan pernapasan dapat terjadi hipoksia dan hiperkapnia. Tindakan dengan pemberian oksigen kemudian cari dan atasi faktor penyebab dan kalau perlu memakai ventilator.

c. Sirkulasi (*Circulation*)

Hipotensi menimbulkan iskemia yang dapat mengakibatkan kerusakan sekunder. Jarang hipotensi disebabkan oleh kelainan intrakranial, kebanyakan oleh faktor ekstrakranial yakni berupa hipovolemia akibat perdarahan luar atau ruptur alat dalam, trauma dada disertai tamponade jantung atau pneumotoraks dan syok septik. Tindakannya adalah menghentikan sumber perdarahan, perbaikan fungsi jantung dan mengganti darah yang hilang dengan plasma, hydroxyethyl starch atau darah.

2. Pemeriksaan fisik

Setelah menyelesaikan ABC, dilakukan pemeriksaan fisik singkat meliputi kesadaran, pupil, defisit fokal serebral dan cedera ekstrakranial. Hasil pemeriksaan fisik pertama ini dicatat sebagai data dasar dan ditindaklanjuti. Setiap perburukan dari salah satu komponen di atas bisa diartikan sebagai adanya kerusakan sekunder dan harus segera dicari dan ditanggulangi penyebabnya.

3. Pemeriksaan radiologi

Dibuat foto kepala dan leher, sedangkan foto anggota gerak, dada dan abdomen dibuat atas indikasi. Pemeriksaan CT scan kepala dilakukan bila ada fraktur tulang tengkorak atau bila secara klinis diduga ada hematom intrakranial.

4. Tekanan tinggi intrakranial (TTIK)

Beberapa tanda klinis yang menunjukkan peningkatan TIK adalah sakit kepala, pusing, hilang kesadaran, kebingungan, hipertensi dan bradikardia (refleks Cushing), mual, muntah, kelemahan fokus atau parestesis, atau tanda neurologis fokal lainnya. Peningkatan TIK terjadi akibat edema serebri, vasodilatasi, hematom intrakranial atau hidrosefalus. Untuk mengukur turun naiknya TIK sebaiknya

dipasang monitor TIK. Nilai TIK yang normal berkisar antara 0-15 mmHg, diatas 20 mmHg sudah harus diturunkan dengan urutan sebagai berikut:

a. Hiperventilasi

Setelah resusitasi ABC, dilakukan hiperventilasi dengan ventilasi yang terkontrol dengan sasaran tekanan CO₂ (pCO₂) 27-30 mmHg dimana terjadi vasokonstriksi yang diikuti berkurangnya aliran darah serebral. Hiperventilasi dengan pCO₂ sekitar 30 mmHg dipertahankan selama 48-72 jam, lalu dicoba dilepas dengan mengurangi hiperventilasi. Bila TIK naik lagi, hiperventilasi diteruskan lagi selama 24-48 jam. Bila TIK tidak menurun dengan hiperventilasi, periksa gas darah dan lakukan CT *scan* ulang untuk menyingkirkan hematom.

b. Drainase

Tindakan ini dilakukan bila hiperventilasi tidak berhasil. Untuk jangka pendek, dilakukan drainase ventrikular dan memperbaiki drainase vena cerebri. Sedangkan untuk jangka panjang, dipasang ventrikuloperitoneal *shunt* misalnya bila terjadi hidrosefalus. Upaya-upaya untuk memperbaiki drainase vena cerebri diantaranya dengan:

- Elevasi kepala 30°
- Posisi leher yang baik (*good neck alignment*)-kepala dalam posisi netral
- Pastikan posisi pipa endotrakeal baik (tidak menekan vena leher)
- Imobilisasi leher pasien sampai terbukti tidak ada trauma servikal

Tindakan lain adalah dengan menurunkan volume CSS. Di bagian bedah saraf, *External Ventricular Drainage* (EVD) dilakukan untuk mengalirkan CSS untuk menurunkan peningkatan TIK.

c. Terapi diuretik

Diuretik osmotik (Manitol 20%)

Fokus perawatan penderita cedera kepala adalah usaha mengatasi peningkatan TIK.²³ Peningkatan TIK telah dikenal sebagai faktor yang sangat menentukan mortalitas dan morbiditas penderita cedera kepala.²⁷ TIK yang terkontrol mencegah perburukan cedera kepala sekunder sehingga penderita cedera kepala memiliki prognosis yang lebih baik.²⁸ Terjadinya cedera kepala dapat menyebabkan gangguan autoregulasi tekanan perfusi otak dan menyebabkan otak tidak terlindungi dari perubahan hemodinamika tubuh. Terganggunya autoregulasi berpotensi meningkatkan TIK.²⁹

Manitol saat ini merupakan diuretika osmotika yang banyak digunakan sebagai obat pilihan untuk mengatasi peningkatan TIK.^{23,30,31,32} Manitol merupakan diuretika osmotika utama yang digunakan untuk mengurangi edema serebri. Manitol menurunkan TIK dengan cara memindahkan cairan dari intraselular ke ruang intravaskular.²² Pemindahan cairan tersebut karena kenaikan gradien osmotik antara otak dan darah.²³ Efek cepat manitol didapat dari perubahan keenceran darah yang akan menaikkan aliran darah otak serta oksigenasi otak yang menyebabkan vasokonstriksi yang berujung pada penurunan TIK.^{22,23} Manitol menyebabkan diuresis cairan dan sejumlah elektrolit, terutama elektrolit Natrium dan Kalium yang akan terbuang. Peranan Natrium dan Kalium ini untuk stabilitas membran sel saraf dan berperan dalam komunikasi antar sel. Jumlah Natrium dan Kalium dalam batas normal diharapkan akan mampu mempertahankan kerja sel

saraf dalam kondisi normal. Natrium laktat dan manitol mampu menurunkan TIK pada penderita cedera kepala berat dengan efektivitas sama.³²

Efek samping manitol dapat menyebabkan diuresis cairan dan elektrolit sehingga terjadi hipotensi intravaskular yang dapat meningkatkan mortalitas penderita cedera kepala.³² Pemberian manitol jangka panjang dapat menyebabkan dehidrasi intravaskular, hipotensi serta azotemia prerenal yang dapat berkembang menjadi gagal ginjal. Bila tidak terjadi diuresis, pemberiannya harus dihentikan.

Cara pemberiannya: Bolus 0,5-1 gram/kgBB dalam 20 menit dilanjutkan 0,25-0,5 gram/kgBB, setiap 6 jam selama 24-48 jam. Monitor osmolalitas tidak melebihi 310 mOsm.

Larutan garam hipertonik mulai digunakan sebagai agen osmotik untuk menurunkan TIK.^{24,32} NaCl hipertonik 3% adalah larutan garam yang memiliki osmolaritas 1.026 mOsm/L dengan kandungan Natrium 513 mEq/L dan Klorida 513 mEq/L. Larutan NaCl hipertonik mungkin lebih efektif dalam menurunkan TIK dan mempunyai efek yang lebih lama daripada manitol. Pemakaian NaCl hipertonik (3-7,5%) seperti halnya manitol, mempunyai efek osmotik pada otak, dan akan menurunkan TIK. NaCl hipertonik juga menurunkan produksi CSS, akan tetapi adanya efek hipernatremia berefek buruk pada miokardium, ginjal, dan fungsi fisiologis lainnya. Sebagai tambahan, NaCl hipertonik memberikan proteksi sawar darah otak dan menguntungkan untuk melawan respons inflamasi cedera otak. Seperti halnya manitol, NaCl hipertonik mempunyai efek menambah volume plasma tapi tidak berhubungan dengan efek sebagai osmotik diuresis. Kerugian NaCl hipertonik adalah asidosis metabolik non-anion *gap*, konsentrasi Na serum >160 mmol/L akan memperburuk luaran, dan belum diketahuinya dosis optimal (telah digunakan NaCl 3%, 5%, 7,5% dan 23%).^{35,38,39}

Penggunaan salin hipertonik meningkat sebagai alternatif pemberian manitol. Tersedia pada rentang konsentrasi 1,7-29,2% membuat sulit mengambil kesimpulan, berapa dosis optimal dan konsentrasi berapa yang diperlukan untuk mengendalikan TIK. Salin hipertonik menimbulkan penurunan edema serebral dengan memindahkan air keluar sel, mengurangi tekanan jaringan dan ukuran sel menghasilkan penurunan TIK. Efek yang baik pada kandungan air otak setelah pemberian salin hipertonik telah ditunjukkan dengan pengurangan pergeseran lateral pada serial CT *scan* pasien COT. Salin hipertonik memperbaiki CBF dan secara tidak langsung TIK, dengan menurunkan volume sel endotel, meningkatkan diameter lumen kapiler dan mengurangi ukuran eritrosit sehingga akan memperbaiki reologi darah.⁴⁰ Dosis pemberian salin hipertonik yang dianjurkan sesuai dengan konsentrasi yang akan diberikan. Pemberian 231 mL manitol 20% dan 100 mL salin hipertonik 7,45% memiliki nilai yang ekuimolar. Pemberian salin hipertonik hampir sama dengan manitol yaitu diberikan secara intravena secara bolus lebih dari 20 menit. Salin hipertonik selain digunakan sebagai terapi hipertensi intrakranial digunakan juga untuk resusitasi pada pasien syok. Efek samping yang ditimbulkan oleh salin hipertonik adalah miolisis pontin, tubular nekrosis akut, hipernatremia, edema pulmonal, *rebound* edema serebral, dehidrasi, serta gangguan koagulasi. Pada saat pemberian salin hipertonik sebagai

terapi harus diperhatikan mengenai osmolaritas plasma dan kadar Natrium karena memiliki efek berbahaya.³⁹ Pemberian larutan garam hipertonik pada hewan percobaan yang mengalami syok hemoragik mampu menurunkan TIK serta edema serebri, juga meningkatkan aliran darah otak dan pengantaran oksigen.²¹ Selain itu, beberapa penelitian klinis memperlihatkan larutan garam hipertonik mampu menurunkan TIK penderita cedera kepala dan mempersingkat masa rawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Ware dkk.,²¹ melaporkan penurunan TIK lebih lama pada pemberian garam 23,4% bolus intravena dibandingkan dengan pemberian manitol. Natrium laktat hipertonik merupakan larutan hipertonik yang berisi Natrium laktat, Kalium Klorida dan Kalsium Klorida dalam konsentrasi fisiologis. Natrium laktat hipertonik dalam volume kecil selama kondisi hipovolemia pada penderita postoperasi jantung mampu meningkatkan curah jantung, penghantaran oksigen, keluaran urin, mengurangi asidosis metabolik, dan menjaga hemodinamik agar tetap stabil. Hasil tersebut lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian kristaloid. Beberapa penelitian menunjukkan pemberian infus laktat pada cedera kepala akan meningkatkan suplai glukosa yang akhirnya mempengaruhi hasil fungsional dan histologis. Laktat diduga menjadi sumber energi otak pada penderita yang mengalami cedera kepala maupun yang tidak, efek ini didapatkan dengan menaikkan konsumsi oksigen mitokondria. Laktat mampu menaikkan konsumsi oksigen mitokondria jaringan otak sedangkan glukosa menjaga konsumsi oksigen mitokondria jaringan otak pada nilai yang stabil.^{25,26}

Loop diuretik (Furosemid)²⁰

Furosemid dapat menurunkan TIK melalui efek menghambat pembentukan CSS dan menarik cairan interstitial pada edema serebri. Pemberiannya bersamaan manitol mempunyai efek sinergis dan memperpanjang efek osmotik serum oleh manitol. Dosis yang umum diberikan adalah 40 mg/hari/iv.

d. Terapi Sedasi

Sedasi dengan barbiturat (Fenobarbital) diberikan pada kasus-kasus yang tidak responsif terhadap semua jenis terapi yang tersebut di atas. Pemberian dosis tinggi barbiturat dapat dilakukan sebagai terapi hipertensi intrakranial. Dosis tinggi barbiturat sering juga disebut sebagai koma barbiturat. Pemberian barbiturat bertujuan memblokir efluks K, Na dan Kalsium, pembentukan radikal bebas, menghambat terjadinya kejang dan menurunkan TIK. Untuk melakukan pemberian dosis tinggi barbiturat dapat dilakukan dengan cara:

- *Eisenberg Pentobarbital Protocol*. *Loading dose* pentobarbital 10 mg dalam 10 menit atau 5 mg/kg/jam untuk 3 jam, dan dosis rumatan 1 mg/kg/jam
- Thiopental: *loading dose* 10-20 mg/kg bolus perlahan-lahan dilanjutkan dengan 3-5 mg/kg/jam
- Pentobarbital dosis awal 10 mg/kg berikan dalam waktu 30 menit dilanjutkan dengan bolus 5 mg/kg/jam selama 3 jam dan kemudian infus 1-3 mg/kg/jam
- Propofol: *loading dose* 1-2 mg/kg dilanjutkan dengan 2-10 mg/kg/jam.³⁵

Baik propofol, midazolam, ataupun kombinasi keduanya dinyatakan aman untuk pasien dengan trauma kepala. Midazolam mengurangi CBF sehingga

cenderung aman dan efektif untuk anesthesia dan sedasi pasien dengan peningkatan TIK. Propofol memberikan hasil yang baik dalam fungsi sedasi serta memudahkan dalam evaluasi fungsi neurologis secara awal. Dexmedetomidine merupakan sedasi tanpa efek neurologis dan memberikan efek proteksi pada otak. Sedasi adalah komponen penting dalam penanganan pasien dengan cedera otak, dapat memfasilitasi intervensi terapi, memperbaiki kenaikan TIK dan memastikan pasien dalam keadaan yang nyaman. Pilihan sedasi disesuaikan dengan GCS dan ada tidaknya tunjangan ventilasi mekanik. Agen sedasi yang ideal haruslah (i) menurunkan CMRO₂ sekaligus mempertahankan suplai oksigen ke otak (ii) menurunkan TIK tanpa menurunkan CPP (iii) memelihara autoregulasi otak dan reaktivitas vaskular terhadap CO₂ (iv) memiliki onset yang cepat (v) mudah dalam pengendalian kedalaman dan durasi sedasinya (vi) memiliki *therapeutic window* untuk evaluasi status neurologis dan deteksi komplikasi neurologis. Pemberian sedatif dapat digunakan sebagai *tertiary management control* TIK. Propofol *loading dose* diberikan 1-2 mg/kgBB dan diberi dosis rumatan 1-3 mg/kgBB/jam. Midazolam *loading dose* diberikan 0,03-0,3mg/kg diberikan dalam 20 menit, dan dosis rumatan 0,03-0,2mg/kg/jam. Penthotal *loading dose* diberikan 5- 10mg/kg BB diberikan dalam 10 menit dan diberikan dosis rumatan 2-4mg/kgBB/jam. Phenobarbital: Bolus 2-5 mg/kgBB atau Thiopental 2-10mg/kg BB diikuti infus *syringe pump* (0.3-7.5 mg/kgBB/jam) atau thiopental 1-6 mg/kg/hr. Dexmedetomidine diberikan dengan *loading dose* 0,5-1 mcg/KgBB selama 10 menit, diikuti dengan dosis rumatan 0,2-0,3 mcg/KgBB/jam. Perlu diperhatikan pemberian propofol dapat menimbulkan sindrom infus propofol. Sindrom infus propofol sangat jarang terjadi, akan tetapi merupakan sindrom yang mematikan akibat dari metabolik asidosis, miokardiopati akut dan miopati skelet akibat pemberian infus propofol yang lama (>48 jam) dan dalam dosis besar (>5mg/kg/jam). Hal ini disebabkan oleh kegagalan metabolisme asam lemak bebas (*free fatty acid/* FFA) sekunder dari inhibisi masuknya FFA ke mitokondria dan tempat khusus pada rantai respirasi.^{36,37,50}

e. Steroid

Cedera otak dapat menyebabkan kematian sebagian sel otak dan kerusakan reseptor kortikosteroid. Cedera otak juga menyebabkan kenaikan kadar kortikosteroid atau meningkatkan pemakaian reseptor protein, dan karenanya penggunaan kortikosteroid tidak efektif karena terbatasnya jumlah reseptor protein yang masih ada, dan sebagian reseptor kortikosteroid mengalami kerusakan sehingga pembentukan lipokortin juga terbatas. Hal ini juga menyebabkan toleransi kortikosteroid terganggu. Pada beberapa kasus dilaporkan efek samping penggunaan kortikosteroid yang terjadi bisa timbul perdarahan gastrointestinal dan infeksi. Karena adanya peningkatan mortalitas dan manfaat yang kurang pada penggunaan kortikosteroid, pada beberapa penelitian menjadi pertimbangan untuk tidak memberikan kortikosteroid pada pasien dengan cedera otak. Kortikosteroid berguna untuk mengurangi edema serebri pada tumor otak. Akan tetapi, manfaatnya pada cedera kepala tidak terbukti, oleh karena itu sekarang tidak digunakan lagi pada kasus cedera kepala. Penggunaan glukokortikoid tidak direkomendasikan untuk pasien dengan COB.

Glukokortikoid tidak meningkatkan luaran dan menurunkan TIK pada pasien dengan COB. Hasil terapi dengan dan tanpa kortikosteroid pada pasien memar otak secara statistik tidak berbeda bermakna. Tidak ada penurunan angka kematian dengan pemberian metilprednisolon dalam 2 minggu setelah cedera kepala.^{20,50}

f. Posisi Tidur

Penderita cedera kepala berat, posisi tidurnya ditinggikan pada bagian kepala sekitar 20-30° dengan kepala dan dada pada satu bidang. Hindari posisi fleksi atau laterofleksi supaya pembuluh vena daerah leher tidak terjepit sehingga drainase vena otak menjadi lancar.²⁰

g. Nutrisi, keseimbangan cairan dan elektrolit^{14,20,43,44,45,46}

Pada cedera kepala berat, terjadi hipermetabolisme sebanyak 2-2,5 kali normal dan akan mengakibatkan katabolisme protein. Proses ini terjadi antara lain oleh karena meningkatnya kadar epinefrin dan norepinefrin dalam darah dan akan bertambah bila ada demam. Setelah 3-4 hari dengan cairan parenteral pemberian cairan nutrisi peroral melalui pipa nasogastrik bisa dimulai sebanyak 2.000-3.000 kalori/hari.

Hiperglikemia dikenal sebagai komponen dari respon stres terhadap cedera, mempunyai efek yang buruk pada neuron. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang lebih besar dari 200 mg/dl bersifat neurotoksik. Mekanisme toksisitas secara *in vivo* dari hiperglikemia belum jelas, mungkin melalui jalur eksitotoksik atau sekunder asidosis jaringan atau peningkatan laktat pada neutrofil. Hiperglikemia setelah cedera, mungkin dipicu oleh peningkatan katekolamin dan peningkatan glukosa endogen yang diproduksi oleh hepar. Hasil akhirnya adalah peningkatan kadar glukosa dalam ruang ekstraseluler. Tingkatan hiperglikemia berkorelasi dengan beratnya cedera, di samping itu pasien cedera kepala berada dalam keadaan hipermetabolik sehingga *early feeding* sangat penting. Hiperglikemia akan memperburuk defisit neurologis pada keadaan iskemia otak, kadar gula darah yang tinggi akan meningkatkan metabolisme anaerob, sehingga terjadi pembentukan radikal bebas, dan selanjutnya terjadi kerusakan neuron. Asidosis serebral juga menimbulkan vasodilatasi lokal dan hiperemia, menimbulkan edema serebral dan akhirnya kenaikan TIK. Pasien dengan cedera kepala berat sering mengalami stres hiperglikemi karena pelepasan dari stres hormon yang akan menghambat pengeluaran insulin dan kerja insulin, hiperglikemi ini dihubungkan dengan luaran yang jelek. Kadar glukosa yang diharapkan pada fase akut adalah 80-180 mg/dl, karena kontrol glukosa yang ketat yang menyebabkan hipoglikemi juga akan mempengaruhi luaran. Kondisi hipermetabolik, hiperkatabolik dengan perubahan fungsi gastrointestinal juga sering terjadi pada pasien cedera kepala. Hal ini menyebabkan malnutrisi yang akan meningkatkan mortalitas. Pemberian nutrisi sejak awal direkomendasikan, bila stabilitas hemodinamik baik. *Brain Trauma Foundation* merekomendasikan pemberian 140% dari kebutuhan basal (± 30 Kcal/KgBB) pada pasien non paralisis, 100% dari kebutuhan basal (± 25 Kcal/KgBB) pada pasien dengan relaksan. Nutrisi enteral lebih dipilih, tetapi bila ada trauma

abdomen atau ada residu gastrik maka dipilih kombinasi dengan nutrisi parenteral.

Tujuan utama pengelolaan cairan pada cedera kepala traumatik adalah mempertahankan keadaan dan memelihara kondisi atau keadaan normovolemik, normotensi, normoglikemi, dan isoosmolar. Euvolemik atau hipervolemik sedang (CVP 8-10 mmHg) karena *balance* cairan yang negatif berhubungan dengan luaran yang jelek. Cairan kristaloid isotonik dipergunakan dan cairan normal salin adalah cairan yang terpilih, cairan yang sedikit hipotonis seperti Ringer Laktat bukan merupakan pilihan resusitasi pasien cedera kepala, terutama dalam jumlah yang banyak karena dapat menyebabkan penurunan osmolaritas serum. Cairan hipotonis seperti $\frac{1}{2}$ NS, $\frac{1}{4}$ NS, D5, D5 $\frac{1}{2}$ NS, D5 $\frac{1}{4}$ NS harus dihindari. Cairan yang mengandung glukosa seperti D10 atau lebih, harus dihindari pada waktu 24-48 jam pertama, kecuali pada kondisi hipoglikemi. Pada saat awal pemberian, jumlah pemasukan cairan dikurangi untuk mencegah bertambahnya edema serebri dengan jumlah cairan 1.500-2.000ml/hari diberikan parenteral sebaiknya dengan cairan koloid seperti hydroxyethyl *starch*. Pada fase awal, dapat dipakai cairan kristaloid seperti NaCl 0,9% atau Ringer Laktat, hindari pemberian cairan yang mengandung glukosa oleh karena terjadi keadaan hiperglikemia yang akan menambah edema serebri. Keseimbangan cairan tercapai bila tekanan darah stabil normal, takikardia kembali normal dan volume urin normal >30 ml/jam. Setelah 3-4 hari dapat dimulai makanan peroral melalui pipa nasogastrik. Pada keadaan tertentu dimana terjadi gangguan keseimbangan cairan elektrolit, pemasukan cairan harus disesuaikan, misalnya pada pemberian obat diuretik, diabetes insipidus, *syndrome of inappropriate anti diuretic hormon* (SIADH). Dalam keadaan ini perlu dipantau kadar elektrolit, gula darah, ureum, kreatinin dan osmolalitas darah.

5. Epilepsi/ kejang

Epilepsi yang terjadi dalam minggu pertama setelah trauma disebut *early symptomatic seizure* dan yang terjadi setelah minggu pertama disebut *late symptomatic seizure*. *Early symptomatic seizure* lebih sering timbul pada anak-anak daripada orang dewasa kecuali jika ada fraktur impresi, hematoma atau pasien dengan amnesia post traumatik yang panjang. Profilaksis anti kejang efektif diberikan pada 1 minggu pertama pasca trauma. Alternatif obat yang efektif adalah fenitoin dan levetiracetam. Pengobatan profilaksis anti kejang sebaiknya tidak rutin dilakukan setelah 7 hari pasca trauma karena tidak akan menurunkan risiko kejang fase lanjut pasca trauma. Pemberian profilaksis fenitoin efektif untuk mencegah kejang fase dini pasca trauma. Penggunaan obat anti kejang tidak direkomendasikan untuk pencegahan kejang pasca trauma tipe lanjut (*late type*), karena sudah terbentuk fokus epilepsi. Diperbolehkan untuk menggunakan obat anti kejang sebagai profilaksis terhadap terjadinya kejang pasca trauma tipe dini yang terjadi dalam 7 hari pasca trauma (*early type*) pada pasien yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadi kejang pasca trauma. Fenitoin atau karbamazepin terbukti efektif untuk kejang pasca trauma tipe dini oleh karena pada fase ini belum terbentuk fokus epilepsi. Penelitian Torbic (2013), tentang levetiracetam sebagai obat anti epilepsi terbaru menunjukkan bahwa levetiracetam memiliki

efikasi yang sebanding dengan fenitoin sebagai profilaksis kejang pasca trauma dan dibandingkan dengan fenitoin, levetiracetam memiliki efek samping yang lebih sedikit. Kriteria pasien risiko tinggi kejang pasca trauma adalah:

- GCS \leq 10
- *Immediate seizures*
- Kontusio kortikal
- Fraktur linier
- *Penetrating Head Injury*
- Fraktur depresi
- Alkoholik kronis
- Post traumatic amnesia >30 menit
- Epidural, subdural atau intraserebral hematoma
- Defisit neurologis fokal
- Usia \geq 65 tahun atau \leq 15 tahun

Dosis dan cara pemberian: Pengobatan profilaksis dengan fenitoin untuk menurunkan risiko kejang pasca trauma tipe awal, dimulai dengan dosis *loading* segera setelah trauma. Dosis *loading* untuk dewasa 15-20 mg/kgBB dalam 100 cc NaCl 0,9% dengan kecepatan infus maksimum 50 mg/menit. Pada pasien pediatri dosis *loading* fenitoin yang direkomendasikan 10-20 mg/kgBB diikuti dosis rumatan 5 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2-3 dosis. Dosis rumatan dapat ditingkatkan hingga 10 mg/kgBB/hari untuk mencapai konsentrasi serum antara 10-20 mcg/ml. Pengobatan profilaksis dengan levetiracetam dilakukan dengan cara pemberian dosis 500 mg setiap 12 jam selama 7 hari setelah cedera otak tanpa pemberian *loading dose*.^{20,50}

6. Komplikasi sistemik

a. Infeksi

Profilaksis antibiotik diberikan bila ada risiko tinggi infeksi seperti pada fraktur tulang terbuka, luka luar dan fraktur basis kranii. Pada cedera otak berat karena trauma, angka kejadian infeksi dapat meningkat pada tindakan pemasangan monitor TIK dan tindakan ventilasi mekanik. Pada umumnya infeksi ditemukan pada 10 hari pertama setelah pemasangan ventrikulostomi. Tidak ada pengaruh antara kateter yang diganti setiap 5 hari atau tidak. Infeksi memberi pengaruh signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, dan lama rawat inap penderita. Pada pemasangan monitor TIK jangka panjang, terjadi kenaikan tingkat infeksi sampai dengan 27% sedangkan penggunaan TIK monitor jangka pendek belum terbukti menaikkan risiko morbiditas dan mortalitas. Dari seluruh pasien COB tidak ada insiden definitif terhadap infeksi CSS.^{20,50}

Cephalosporin generasi ke-1 dan ke-2 merupakan jenis antibiotik yang direkomendasikan. Pada trauma penetrasi kranioserebral, tidak didapatkan bukti yang mendukung penggunaan antibiotik profilaksis namun para ahli menyarankan pemberian antibiotika *broad spectrum* secara rutin berkaitan dengan beratnya komplikasi yang mungkin terjadi.⁵⁰

b. Demam

Kenaikan suhu tubuh meningkatkan metabolisme otak dan menambah kerusakan sekunder sehingga memperburuk prognosis. Oleh karena itu, setiap

kenaikan suhu harus diatasi dengan menghilangkan penyebabnya disamping tindakan menurunkan suhu dengan kompres dan antipiretik.²⁰

c. Gastrointestinal

Pemberian terapi farmakologis profilaksis *acid suppressive agent* dengan H2 *blocker*, *proton pump inhibitor* (PPI) dan *gastric mucosal protector* dapat membantu penurunan insiden perdarahan gastrointestinal dan *stress related mucosal damage* (SRMD). PPI lebih dianjurkan, karena memiliki karakteristik cara kerja dan durasi kerja yang lebih baik dibandingkan H2 *blocker* dan *gastric mucosal protector*. Pemberian regimen profilaksis *acid suppressor agent* dapat menurunkan insiden perdarahan gastrointestinal yang disebabkan oleh *stress ulcer* dengan pengaturan pH asam lambung. PPI mempunyai keunggulan dibandingkan regimen lainnya karena *site of action* memblokir jalur akhir produksi asam lambung dan durasi kerja yang lebih lama. Dosis anjuran omeprazole 40mg/12jam iv atau 40mg/hari peroral atau peronde. Ranitidin diberikan dengan dosis 150 mg/12 jam secara peroral atau peronde, 50mg/6-8 jam secara intravena atau dapat diberikan secara kontinyu intravena perinfus dengan dosis 6,25 mg/jam. Sedangkan sucralfat sebagai *mucosal protector* diberikan dengan dosis 1 gr/6 jam. Pada penderita sering ditemukan gastritis erosi dan lesi gastroduodenal lain, 10-14% diantaranya akan berdarah. Keadaan ini dapat dicegah dengan pemberian antasida atau bersamaan dengan H2 reseptor *blocker*.⁵⁰

d. Kelainan hematologi

Kelainan bisa berupa anemia, trombositopenia, hipo/hiperagregasi trombosit, hiperkoagulasi, atau DIC. Kelainan tersebut walaupun ada yang bersifat sementara perlu cepat ditanggulangi agar tidak memperparah kondisi pasien.⁹

7. Neuroproteksi

Tujuan utama neuroproteksi pada cedera otak traumatik adalah untuk mencegah dan mengurangi cedera sekunder, serta pada proses pemulihan dari cedera, sedangkan tujuan neuroprotektif pada stroke adalah untuk mencegah kematian saraf di daerah penumbra. Ada mekanisme absolut dan relatif proses neuroprotektif. Mekanisme relatif meliputi modulasi saluran kalsium, modulasi saluran sodium, modulasi antagonis NMDA reseptor, modulasi antagonis GABA reseptor, antioksidan, anti radikal bebas, adesi molekul, agonis dan antagonis adenosin. Mekanisme absolut meliputi faktor neurotropik, *neurotrophic factor-like molecules* dan sitokin.⁵⁰

Adanya waktu tenggang antara terjadinya trauma dengan timbulnya kerusakan jaringan saraf, memberi waktu bagi kita untuk memberikan neuroprotektan. Manfaat obat-obat tersebut masih diteliti pada penderita cedera kepala berat antara lain, antagonis kalsium, antagonis glutamat dan citicolin. Pemberian 1.000 mg citicolin intravena pada pasien trauma kepala menunjukkan perbaikan fungsi kognitif dan motorik pasien dibandingkan plasebo.⁴¹ Cytidine-5-diphosphocholine (Citicolin atau CDP-choline) memberikan efek yang menguntungkan pada post trauma kepala dan penyakit neurodegenerasi. Citicolin bersifat neuroproteksi melalui peningkatan sintesis phosphatidylcholine (Ptd-Cho). Neuroproteksi adalah topik penting yang pada awalnya mulai diteliti pada

tahun 1970. Hal ini timbul berdasarkan konsep bahwa neuron yang mengelilingi daerah stroke iskemik sangat rentan untuk terjadinya degenerasi neuron sekunder. Pada tahun 1980, percobaan klinis dan eksperimen membuktikan kemungkinan intervensi farmakologi untuk melindungi jaringan otak akibat proses iskemia.⁴² Tujuan utama pengobatan pada cedera kepala adalah menghilangkan atau meminimalkan kelainan sekunder, karena itu pengendalian klinis dan penanggulangannya sangat penting. Adanya jarak walaupun singkat antara proses primer dan sekunder harus digunakan sebaik mungkin, waktu tersebut dinamakan jendela terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian citicolin tidak memberikan perbaikan luaran fungsional yang signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo. Pemberian citicolin pada pasien sindroma post konkusio, ditemukan perbaikan memori dan pengurangan gejala-gejala pasca komosio. Penilaian dengan *Glasgow Outcome Scale* 3 bulan pasca cedera menunjukkan perbaikan yang bermakna. Pemberian citicolin pada jangka waktu lama setelah cedera otak dapat memberikan peningkatan kemampuan kognitif. Citicolin berfungsi mengaktivasi biosintesis struktur fosfolipid membran sel neuron, meningkatkan metabolise otak dan menambah level neurotransmitter termasuk asetilkolin dan dopamin. Citicolin juga berfungsi memperbaiki aktivitas enzim mitokondria ATPase dan Na/K ATPase serta menghambat enzim phospholipase A2. Citicolin dapat diberikan pada pasien cedera otak saat setelah kejadian maupun jangka lama dan hasilnya menunjukkan perbaikan dalam pengurangan gejala sindroma post *concussion*, perbaikan *Glasgow Outcome Scale* dan fungsi kognisinya. Pemberian dapat diberikan dengan dosis 1 gram/hari baik peroral maupun injeksi. Hasil penelitian sampai saat ini menunjukkan bahwa:

- Citicolin tidak memberikan perbaikan luaran fungsional yang signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo
- Adanya perbaikan pada fungsi memori pada pasien dengan pemberian citicolin dibanding tanpa pemberian obat tersebut
- Adanya perbaikan pada fungsi motor, kognisi dan psikis serta didapatkan adanya pemendekan masa waktu rawat inap pada pasien dengan pemberian citicolin.⁵⁰

Pemberian piracetam dengan dosis 24-30 gr/hari secara bermakna dapat memberikan efek memperbaiki gejala neurologis pada pasien cedera otak. Setelah pengobatan piracetam 8 minggu dengan dosis 4.800 mg ditemukan pengurangan tanda dan gejala sindroma post *concussion* seperti vertigo, sakit kepala, kelelahan, gangguan kesadaran, peningkatan keringat dan gejala lain. Dosis 40-50 mg/kg (1.600-2.400 mg/hari) memberikan hasil yang positif untuk memperbaiki kondisi pasien yang dapat dilihat pada parameter kemampuan fungsi kognitif (memori, atensi) dan fungsi koordinasi motorik. Dosis tinggi piracetam (24-30 g/hari) memperbaiki kondisi pasien jika pengobatan dimulai segera setelah cedera.

Piracetam memperbaiki metabolisme otak dengan cara memacu katabolisme oksidatif, meningkatkan pemecahan ATP, meningkatkan level cAMP, memperbaiki metabolisme fosfolipid dan biosintesis protein. Piracetam juga memperbaiki fungsi penggunaan oksigen dan glukosa oleh otak serta

peningkatan perfusi lokal. Pemakaian piracetam dapat diberikan pada pasien cedera otak maupun pasca cedera dengan gejala sindroma post *concussion* dengan efek memperbaiki gejala neurologis dan kesadaran. Dosis yang diberikan pada saat setelah cedera otak adalah 24-30 gr/hari baik injeksi maupun oral dan untuk pemeliharaan diberikan dosis peroral 4,8 gr/hari.^{33,50}

8. Kontrol Nyeri

Rangsangan nyeri dapat memicu peningkatan TIK dan harus ditangani dengan baik. Gunakan sedasi dan obat-obat anestesi, pastikan pasien tersedasi dengan baik dan telah mendapat analgetika yang adekuat. Pada pasien cedera otak terjadi peningkatan kadar prostaglandine (PG) dimana PG berperan dalam proses rasa nyeri. Obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) seperti ketorolak, metamizole, dan ketoprofen bermanfaat mengurangi nyeri dengan menghambat sintesa PG melalui blokade enzim cyclooxygenase (COX). Acetaminophen bukan termasuk NSAID namun memiliki mekanisme yang sama dalam menghambat sintesis PG melalui blokade enzim COX. Peningkatan kadar PG terjadi pada pasien cedera otak, namun pemakaian obat NSAID dapat pula menyebabkan perdarahan saluran cerna dan gangguan fungsi ginjal. Indometasin merupakan golongan NSAID yang mempunyai sifat anti inflamasi, analgesic, dan antipiretik melalui efek inhibisi reversibel terhadap enzim COX. Indometasin dapat berfungsi sebagai terapi alternatif dalam manajemen peningkatan TIK yang refrakter pada COB, namun mekanisme aksi indometasin dalam menurunkan CBF dan TIK masih belum dipahami sepenuhnya. Ketorolak untuk dewasa diberikan dengan dosis 30 mg intravena dosis tunggal atau 30 mg/6 jam intravena dengan dosis maksimal 120 mg/hari. Metamizol diberikan dengan dosis 500-1.000 mg/6 jam secara peroral, intravena atau perrektal.^{6,33,50}

9. Turunkan Volume Darah Intraserebral

Pastikan apakah pasien mengalami perdarahan intraserebral baru atau yang mengalami perburukan, apakah ada tanda-tanda lateralisasi, apakah perlu pemeriksaan CT *scan* ulang. Hiperventilasi dapat digunakan untuk menurunkan PaCO₂ untuk sementara waktu, namun dapat menyebabkan iskemia serebri bila dilakukan berkepanjangan. Bila dengan tindakan-tindakan di atas TIK tetap tinggi, maka tindakan akhir adalah melakukan kraniektomi dekompresi.²⁰

10. Perawatan Lainnya

Perawatan lain adalah perawatan harian seperti perubahan posisi berkala, kebersihan oral, kulit, perawatan mata, pencegahan infeksi, ulkus, *deep vein thrombosis*, pencegahan ulkus peptikum. Pemberian *bowel regimen* untuk mencegah konstipasi, juga dilakukan fisioterapi. Monitoring pada pasien cedera kepala traumatik penting dilakukan untuk optimalisasi terapi.⁴³ Hal ini berguna untuk mendeteksi dini proses-proses yang mengakibatkan cedera sekunder seperti proses sistemik atau proses intrakranial. Yang umumnya secara rutin digunakan adalah elektrokardiografi, *pulse oximetry*, *endtidal CO₂*, tekanan vena sentral, tekanan darah arterial, temperatur sistemik, *urine output*, pemeriksaan laboratorium gas darah, serum elektrolit, gula darah dan osmolaritas plasma. Monitoring neurologis seperti pemeriksaan neurologis secara klinis meliputi derajat kesadaran (GCS), pemeriksaan pupil, motorik, sensorik, saraf kranialis,

segera dilakukan setelah CT *Scan* tidak didapatkan perdarahan di kepala dan edema serebri berkurang. Pemeriksaan neurologis lain seperti monitor TIK dan saturasi oksigen vena jugularis (SJVO₂) untuk pasien yang belum dapat dievaluasi kesadarannya karena perlu ventilasi mekanik, pemberian sedasi atau pemberian obat pelumpuh otot.^{47,48,49}

11. Rujuk ke Unit Bedah Saraf

Idealnya *guidelines* akan menuntun kita untuk melakukan rujukan. Bila kondisi pasien menurun secara jelas mintalah saran dari spesialis sesuai *guidelines*. Konsultasi hasil CT *scan* via elektronik dapat mengurangi keterlambatan rujukan. Resusitasi dan stabilisasi pasien dan semua cedera yang terjadi harus diselesaikan sebelum melakukan rujukan. Idealnya monitoring selama rujukan harus mencakup EKG, tekanan darah invasif, *pulse oximetry*, kateter urin, *output* urin, dan *capnography*. Ukuran pupil dan reaksinya terhadap cahaya harus selalu dimonitor, Analisis gas darah harus dilakukan sebelum melakukan rujukan.²⁰

Kesimpulan

Trauma kepala merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat menyebabkan gangguan fisik dan mental yang kompleks, defisit kognitif, psikis, intelektual yang dapat bersifat sementara ataupun menetap. Cedera kepala merupakan keadaan yang serius sehingga diharapkan para dokter mempunyai pengetahuan praktis untuk melakukan pertolongan pertama pada penderita. Tindakan pemberian oksigen yang adekuat dan mempertahankan tekanan darah yang cukup untuk perfusi otak dan menghindari terjadinya cedera otak sekunder merupakan pokok-pokok tindakan yang sangat penting untuk keberhasilan kesembuhan penderita.

Penatalaksanaan penderita cedera kepala ditentukan atas dasar beratnya cedera dan dilakukan menurut urutan prioritas. Idealnya penatalaksanaan ini dilaksanakan oleh suatu tim yang terdiri dari paramedis terlatih, dokter ahli saraf, bedah saraf, radiologi, anestesi, dan rehabilitasi medik. Pasien cedera kepala harus ditangani dan dipantau terus sejak dari tempat kecelakaan, selama perjalanan dari tempat kejadian sampai rumah sakit, di ruang gawat darurat, kamar radiologi sampai ke ruang operasi, ruang perawatan atau ICU.

Prinsip penanganan awal meliputi survei primer dan survei sekunder. Pada survei primer hal-hal yang diprioritaskan antara lain *airway*, *breathing*, *circulation*, *disability*, dan *exposure*, yang kemudian dilanjutkan dengan resusitasi. Pada penderita cedera kepala, khususnya cedera kepala berat survei primer sangatlah penting untuk mencegah cedera otak sekunder dan menjaga homeostasis otak.

Daftar Pustaka

1. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's: Principles of Neurology. 9th ed. USA: McG-Hill, 2009. p. 846-871.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Early Management of Patients with a Head Injury. Edinburgh. 2009.

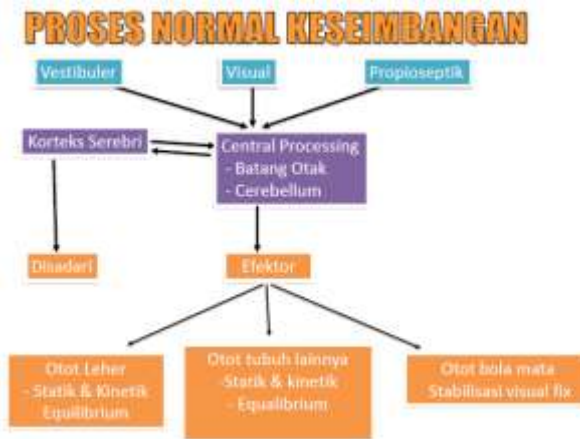
3. Dewanto G, Suwono WJ, Riyanto B, Turana Y. *Diagnosis dan Tatalaksana Penyakit Saraf*. Jakarta: EGC, 2009.
4. *Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal*. PERDOSSI. 2006.
5. Teasdale G, Jennett B. *Management of head injuries*. Philadelphia: Davis Co. 1981.
6. Price SA, Wilson LM. *Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf*. Dalam: Pendit BU, Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. Jakarta: EGC. 2005.
7. Japardi I. *Penatalaksanaan Cedera Kepala Secara Operatif*. Medan: USU Press. 2004.
8. Sidharta P. *Neurologi Klinis Dalam Praktek Umum*. Jakarta: Dian Rakyat. 2009.
9. Japardi I. *Penatalaksanaan Cedera Kepala Akut*. Medan: Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2002.
10. Hafid A. *Buku Ajar Ilmu Bedah: edisi kedua*. Jakarta: EGC. 2007.
11. Dawodu ST. *Traumatic Brain Injury-Definiton and Pathophysiology*. 2017.
12. Bendo AA. *Perioperative Management of Adult Patient with Severe Head Injury*. Dalam: Cottrell JE, Young WL, eds. *Cottrell and Young's Neuroanesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2010.
13. Curry P, Viernes D, Sharma D. *Perioperative Management of Traumatic Brain Injury*. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2011.
14. Bisri T. *Penanganan Neuroanesthesia dan Critical Care: Cedera Otak Traumatik*. Bandung: Universitas Padjadjaran. 2012.
15. Gopinath SP, Robertson CS. *Management of Severe Head Injury*. Dalam: Cottrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery*. USA: Mosby Inc. 2001. p.663–685.
16. Bullock MR, Chestnut R, Ghajar J, etal. *Surgical Management of Acute Epidural Hematoma*. Dalam: *Guidelines of The Surgical Management of Traumatic Brain Injury*. *Neurosurgery*. 2006;(58):3S-1,S2-3.
17. Ariwibowo H. *Art of Therapy: Sub Ilmu Bedah*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press of Yogyakarta. 2008.
18. Ghazali M. *Radiologi Diagnostik*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia. 2007.
19. Anderson RCE, Kan P, Klimo P, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JRW. *Complication of Intracranial Monitoring in Children with Head Trauma*. *J Neurosurg*. 2004;101(2 Suppl):53-58.
20. Arifin MZ. *Tatalaksana Penderita Cedera Kepala*. Bandung: Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin. 2012.
21. Raslan A, Bhrdwaj A. *Medical Management of Cerebral Edema*. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E12.
22. Sorani MD, Manley GT. *Dose-response Relationship of Mannitol and Intracranial Pressure: A Metaanalysis*. *J Neurosurg*. 2008;108:80-87.

23. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al. Conventional Neurocritical Care and Cerebral Oxygenation after Traumatic Brain Injury. *J Neurosurg.* 2006;105(5):68-75.
24. Stiver SI, Manley GT. Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E8.
25. Levasseur JE, Alessandri B, Reinert M, et al. Lactate, not Glucose, Up-regulates Mitochondrial Oxygen Consumption both in Sham and Lateral Fluid Percussed Rat Brain. *J Neurosurg.* 2006;59(5):1.122-1.131.
26. Arifin MZ, Risdianto A. Perbandingan Efektivitas Natrium Laktat dengan Manitol untuk Menurunkan TIK Penderita Cedera Kepala Berat. *Majalah Kedokteran Bandung.* 2012; Volume 44 No. 1.
27. Anderson RCE, Kan P, Klimo P, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JRW. Complication of Intracranial Monitoring in Children with Head Trauma. *J Neurosurg.* 2004;101(2 Suppl):53-58.
28. Qureshi A, Suarez JI. Hypertonic Saline Solutions for Treatment of Intracranial Hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000;5:3.301-3.303.
29. Catala-Temprano A, Teruel GC, Lasasoa FJC, Odena MP, Julian AN, Rico AP. Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion as Risk Factors in Children with Traumatic Brain Injuries. *J Neurosurg.* 2007;106(6 Suppl):463-466.
30. Aarabi B, Mehta R, Eisenberg HW. *Trauma.* Dalam: Moore AJ, Newel DW, eds. *Neurosurgery, Principles and Practice.* Edisi ke-3. London: Springer. 2005. p.369-460.
31. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery.* Edisi ke-6. Florida: Greenberg Graphic. 2006.
32. Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, Rockswold SB, Jancik JT, Quickel RR. Hypertonic Saline and Its Effect on Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure, and Brain Tissue Oxygen. *Neurosurgery.* 2009;65(6):1.035-1.042.
33. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito D, Manley GT. Effects of 23.4% Natrium Chloride Solution in Reducing Intracranial Pressure in Patient with Traumatic Brain Injury: A Preliminary Study. *Congress of Neurological Surgeon.* 2005.
34. Ali B, Drage S. Management of Head Injuries. *Anaesthesia Tutorial of the Week.* 2007.
35. Bisri DY. Manitol untuk Hipertensi Intrakranial pada Cedera Otak Traumatik: Apakah Masih Diperlukan? *JNI* 2013;2(3):177-187.
36. Tolani K, Bendo AA, Sakabe T. Anesthetic Management of Head Trauma. Dalam: Niewfield P, Cottrell JE, eds. *Handbook of Neuroanesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p.98-114.
37. Davies NJH, Cashman JN. *Lee's Synopsis of Anesthesia.* Edisi ke-13. United Kingdom: Elsevier Butterworth Heinemann. 2006.
38. Himmelseher S. Hypertonic Saline Solutions for Treatment of Intracranial Hypertension. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2007;20:414-426.

39. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU. Hypertonic Saline Versus Mannitol for The Treatment of Elevated Intracranial Pressure: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2011;39:554–559.
40. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. Traumatic Brain Injury: Intensive Care Management. *Br J Anaesth* 2007; 99:32–42.
41. Suyatna FD. Farmakologi Klinik Citicolin. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2010;Edisi 178.
42. Shields MB. An Overview of Glaucoma. In: *Text Book of Glaucoma.* 4th Ed. William & Wilkins. 1998.
43. Haddad, S.; Arabi, Y.M., *Critical Care Management of Severe Traumatic Brain Injury in Adults*, *SJTREM.* 2012;20:12.
44. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. Traumatic Brain Injury: Intensive Care Management. *Br J Anaesth.* 2007;99:32–42.
45. Gopinath SP, Robertson CS. Management of Severe Head Injury. Dalam: Cottrell JE, Smith DS, eds. *Anesthesia and Neurosurgery.* USA: Mosby Inc. 2001. p.663–685.
46. Bassin SL, Bleck TP. Glucose and Nutrition. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013. p.121–130.
47. Tolani K, Bendo AA, Sakabe T. Anesthetic Management of Head Trauma. Dalam: Newfield P, Cottrell JE, eds. *Handbook of Neuroanesthesia.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p.98–115.
48. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the Injured Brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006;97(1):26–38.
49. Bendo AA. Perioperative Management of Adult Patients with Severe Head Injury. Dalam: Cottrell JE, Young WL, eds. *Cottrell and Young's Neuroanesthesia.* Philadelphia: Mosby. 2010.
50. Wahyuhadi J, Suryaningtyas W. *Pedoman Tatalaksana Cedera Otak (Guideline for Management of Traumatic Brain Injury).* Surabaya: Tim Neurotrauma RSU Dr. Soetomo-Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2014.

Keseimbangan Dan Vertigo

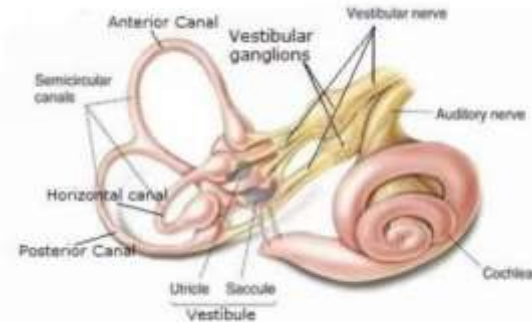
Keseimbangan adalah kemampuan untuk mempertahankan orientasi tubuh dengan lingkungan sekitarnya. Keseimbangan tergantung pada input terus menerus dari tiga sistem yaitu sistem vestibular (labirin), proprioseptif (somatosensorik), dan visual serta integrasinya dengan batang otak dan serebelum. Sistem vestibular mempunyai fungsi sensorik yang penting, berperan dalam persepsi gerakan seseorang, posisi kepala, orientasi ruang secara relatif terhadap gravitasi. Ia juga berperan penting bagi sistem motorik, yaitu membantu dalam stabilisasi *gaze*, kepala dan penyesuaian postur tubuh. Dari ketiga reseptor yang berpengaruh terhadap keseimbangan, peranan reseptor vestibular adalah yang terpenting (lebih 50%), disusul reseptor visual, dan proprioseptif.



Sistem vestibular terbagi menjadi bagian perifer dan sentral. Vestibular perifer (terdapat dalam telinga dalam) secara terus menerus memberi informasi tentang gerakan dan posisi kepala dan tubuh ke pusat integrasi di batang otak, serebelum, dan korteks sensorimotor. Vestibular sentral terdiri dari nukleus vestibularis yang mempunyai koneksi luas dengan struktur-struktur batang otak dan serebelum.

Pusing atau *dizziness* merupakan keluhan yang umum terjadi akibat perasaan disorientasi, biasanya dipengaruhi oleh persepsi posisi terhadap lingkungan. *Dizziness* sendiri ada yang fisiologis (seperti pada mabuk gerakan ataupun vertigo ketinggian) dan ada yang bersifat patologis. *Dizziness* patologis dapat merupakan *true vertigo* (vertigo vestibular) dan vertigo non-vestibular. Vertigo vestibular atau *true vertigo* terjadi akibat gangguan sistem vestibular, baik

perifer maupun sentral, pasien merasakan sensasi rasa berputar, baik diri sendiri dirasakan berputar terhadap lingkungan, maupun lingkungan yang berputar terhadap diri pasien. Sedangkan vertigo non-vestibular adalah sensasi melayang, rasa mengambang, seperti naik perahu, rasa bergoyang. Pada disequilibrium pasien merasa tidak stabil baik saat berdiri maupun berjalan. Sedangkan *presyncope* seperti rasa akan pingsan.



Vestibular System

Dalam menghadapi kasus vertigo, pertama-tama harus ditentukan bentuk vertigonya, lalu letak lesi, dan kemudian penyebabnya, agar dapat diberikan terapi kausal yang tepat dan terapi simptomatik yang sesuai. Melalui serangkaian anamnesa dan pemeriksaan klinis neurologis yang cermat, dapat ditentukan apakah gangguan keseimbangan yang dialami pasien merupakan vertigo vestibular, vertigo non-vestibular, disequilibrium atukah *presyncope*. Jika ditemukan bahwa gangguannya merupakan vertigo vestibular, maka perlu dievaluasi apakah letak kelainannya pada sistem vestibular sentral atau perifer.

CLASSIFICATION

DIZZINESS

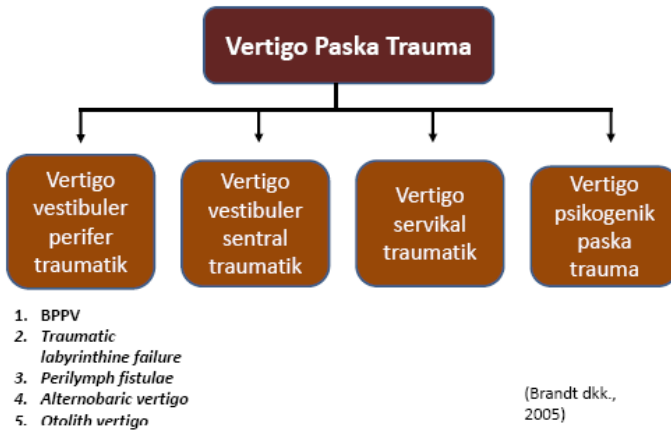
VESTIBULAR VERTIGO	NON VESTIBULAR VERTIGO	DISEQUILIBRIUM	PRE SYNCOPIC
"Spinning"	"Swaying/Floating"	"Unsteadiness"	"Fainting"
Rotating sensation as if riding merry go round	Swaying/floating in every occasion as if on the ship	Imbalance or unsteadiness when standing or walking	Sense of ongoing fainting
Vestibular Organ	Visual Psychogenic Proprioceptive	Cerebellar Somatosensory (ekstero/proprioceptive)	Metabolic Cardiovascular

Vertigo Pasca Trauma

Vertigo merupakan komplikasi terbanyak trauma kepala atau cedera *whiplash* setelah nyeri kepala dan leher. Jika fraktur os petrosa tidak terlihat pada

pemeriksaan radiologis dan karena tidak mungkin menegakkan diagnosis konkusio batang otak melalui anamnesis saja, maka pertanyaan yang terlintas pertama kali ialah apakah pusing bersifat organik atau psikogenik dan apa mekanisme yang mendasarinya (apakah gangguan perifer, sentral, atau gangguan servikal).

Vertigo yang muncul pasca trauma secara umum terbagi atas vertigo vestibular perifer, sentral, servikogenik, dan psikogenik. Beberapa sindrom yang sering yaitu BPPV, disfungsi labirin akibat fraktur os petrosa, konkusio labirin, fistula perilimfe (kebocoran perilimfe), dan vertigo terkait barotrauma. Vertigo servikogenik sangat sering didiagnosis setelah terjadi cedera *whiplash*, namun patofisiologi vertigo yang terjadi tidak jelas. Pusing pasca trauma mungkin paling sering disebabkan karena longgarnya otokonia (tanpa kanalolitiasis) yang selanjutnya menyebabkan vertigo otolitik pasca trauma dengan bentuk instabilitas gaya jalan dan gerakan serta osilopsia selama akselerasi linear kepala.



1. Vertigo Vestibular Perifer Pasca Trauma
 - a. *Benign Paroxysmal Positioning Vertigo*

Bentuk vertigo tipe vestibular perifer yang paling sering dijumpai ialah *Benign Paroxysmal Positioning Vertigo* (BPPV). BPPV ditandai oleh serangan vertigo rotasional singkat dan nistagmus *crescendo-decrescendo* khas yang membaik dalam hitungan detik dan dicetuskan dengan memposisikan kepala menghadap telinga yang sakit atau mendorong kepala ke belakang. Vertigo rotasional dan nistagmus muncul dalam waktu singkat beberapa detik dan sulit dimunculkan lagi setelah dilakukan manuver berulang kali. BPPV muncul pada 17% pasien sebagai vertigo posisional pasca trauma yang bersifat bilateral dan asimetris serta terkadang dijumpai pula pada anak-anak. Patofisiologi dan terapinya sesuai dengan BPPV idiopatik. Oleh karena sering terjadi bilateral, fase terapi terkadang lebih panjang dan manuver rehabilitasi harus diulangi dan dimulai pada telinga dengan gejala yang lebih berat hingga keluhan menghilang. Tiga manuver rehabilitasi telah berhasil digunakan pada BPPV yaitu prosedur

Semont, manuver Epley, dan manuver Brandt-Daroff. Ketiga manuver dapat digunakan pada kanalolitiasis kanal posterior. Pada kasus kanalolitiasis kanal horizontal yang lebih jarang digunakan rotasi 270° yang lebih sederhana menuju telinga yang sakit, berputar terhadap sumbu longitudinal, dalam posisi berbaring menghadap ke atas, dilanjutkan dengan istirahat dalam posisi berbaring dengan sisi telinga yang sakit berada di bawah selama 12 jam.

b. Gangguan labirin pasca trauma

Perdarahan unilateral atau fraktur os petrosa dapat mengakibatkan trauma langsung nervus vestibularis atau labirin. Hal ini menyebabkan vertigo rotasional berat yang berlangsung selama sehari-hari, nistagmus rotasional menuju sisi yang sehat, instabilitas *gait* dan postural, serta mual dan muntah. Gejala klinis yang muncul serupa dengan neuritis vestibularis. Dua bentuk fraktur os petrosa dapat dibedakan yaitu fraktur longitudinal dan transversa. Fraktur longitudinal os petrosa dijumpai pada 80% kasus dan menyebabkan trauma telinga tengah dan perdarahan telinga. Sekitar 20% kasus disebabkan oleh fraktur transversa os petrosa yang mengenai labirin dan menyebabkan vertigo rotasional dan hilang pendengaran, serta dapat mencederai nevus fasialis. Fraktur transversa os petrosa dapat menyebabkan gejala gangguan keseimbangan dan pendengaran yang lebih sering dibandingkan fraktur longitudinal. Jika terjadi trauma langsung pada os petrosa disertai gejala vertigo rotasional dan kehilangan pendengaran, namun tanpa disertai bukti cedera makroskopis maupun kelainan radiologis, maka dapat dicurigai terjadi konkusio labirin.

Fase pertama disfungsi labirin ditandai oleh adanya vertigo rotasional yang kontinyu, mual, dan muntah. Gejala ini berkurang setelah 2-3 minggu. Tirah baring dan obat anti vertigo (dimenhidrinat, benzodiazepine) hanya diberikan dalam beberapa hari pertama atau jika mengalami mual muntah yang berat. Restriksi pengobatan yang sama direkomendasikan pada neuritis vestibularis, oleh karena pemberian obat-obatan ini menghambat kompensasi sentral. Rehabilitasi vestibular harus dimulai sesegera mungkin untuk mempercepat dan meningkatkan kompensasi sentral. Pengobatan dengan kortikosteroid (metilprednisolon) juga diindikasikan selama beberapa hari oleh karena edema pasca trauma pada kebanyakan kasus.

c. Fistula Perilimfe

Biasanya tekanan udara pada telinga tengah sama dengan udara luar akibat penyesuaian tekanan melalui tuba eustachius. Selama terjadi trauma kepala, peningkatan tekanan udara yang tiba-tiba pada telinga tengah dapat menyebabkan kebocoran perilimfe pada *round* atau *oval windows* dan yang lebih jarang dapat menyebabkan luksasi pijakan stapes. Keluhan yang terjadi ialah pusing dengan gangguan pendengaran, rasa penuh di telinga, dan tinitus yang hilang timbul. Keluhan pasien seringkali tergantung pada posisi kepala, pergerakan atau tekanan udara, dan diperberat dengan penekanan (manuver Valsalva, mengangkat benda berat atau bersin). Hal ini juga ditemukan pada fistula perilimfe oleh penyebab lain.

Secara klinis, vertigo dapat dibedakan sebagai tipe kanal dengan gejala vertigo rotasional dan nistagmus, atau tipe otolitik dengan gejala instabilitas,

ataksia *gait* dan osilopsia, terutama selama akselerasi linear kepala (saat berdiri atau berjalan). Tipe otolitik juga dapat disebabkan oleh luksasi pijakan stapes tanpa disertai kebocoran perilimfe yang kontinyu. Hal ini terjadi ketika pijakan stapes secara mekanik merangsang otolit selama refleksi stapedioid (fenomena otolitik Tullio). Pada waktu yang bersamaan, suara mencetuskan gejala otolitik paroksismal (pergerakan mata dan *head tilt*, osilopsia, dan kecenderungan jatuh).

Pada sebagian besar kasus, terapi konservatif dengan tirah baring dan elevasi kepala selama beberapa hari serta pemberian sedatif ringan memberikan kesembuhan spontan. Jika terapi konservatif gagal dan gangguan pendengaran serta gejala vestibular memberat, dapat dilakukan timpanotomi eksploratif.

d. Vertigo Alternobarik

Perubahan tekanan secara cepat pada telinga tengah, terutama saat dekompresi yang dialami penyelam atau kru pesawat selama penerbangan, dapat menyebabkan vertigo rotasional yang bersifat sementara yang disebut vertigo alternobarik. Gejala diawali dengan perasaan penuh pada telinga, diikuti vertigo rotasional dan nistagmus yang membaik spontan setelah beberapa detik sampai beberapa jam. Vertigo rotasional akut menandakan kurangnya stimulasi kanalis semisirkularis yang dicetuskan oleh tekanan berlebihan yang mendadak pada *round atau oval windows* telinga tengah. Mekanisme yang sama dijumpai pula pada fistula perilimfe.

e. Vertigo Otolith

Berdasarkan data, insiden vertigo pasca trauma kepala bervariasi antara 14% sampai 40-60%. Vertigo otolitik pasca trauma mungkin sering terjadi. Segera setelah trauma kepala, pasien melaporkan ketidakseimbangan postur dan osilopsia yang diperberat oleh gerakan kepala serta instabilitas *gait* yang dirasakan seperti berjalan di atas bantal air. Gejala ini merupakan gejala khas gangguan fungsi otolit. Akselerasi traumatik mungkin menyebabkan longgarnya otokonia yang menyebabkan ketidakseimbangan massa otolit pada kedua sisi dan hal ini telah ditunjukkan pada percobaan binatang. Oleh karena perbedaan berat otolit di kedua sisi, mengakibatkan gangguan orientasi spasial sementara. Akan tetapi, dalam beberapa hari sampai minggu, ataksia *gait*, ketidakseimbangan otolit dan instabilitas postural saat pergerakan kepala dikoreksi oleh kompensasi sentral.

2. Vertigo Vestibular Sentral Pasca Trauma

Sindrom vestibular tipe sentral yang bervariasi dicetuskan oleh gangguan batang otak yang berhubungan dengan konkusio atau perdarahan. Pada prinsipnya, semua bagian batang otak dan serebelum dari mesensefalon, pons, medula oblongata, dan serebelum, dapat terkena, tergantung lokasi perdarahan. Akan tetapi, untuk alasan yang belum jelas, mesensefalon lebih sering terkena.

3. Servikogenik Vertigo Pasca Trauma

Pertanyaan mengenai entitas medis vertigo servikogenik masih merupakan subyek perdebatan. Aferen dari leher tidak hanya berperan dalam koordinasi mata, kepala dan badan, namun juga terlibat dalam orientasi tubuh terhadap ruang dan kontrol postur. Hal ini berarti bahwa, prinsipnya jika terjadi

lesi atau stimulasi pada struktur ini dapat mencetuskan vertigo servikogenik. Percobaan primata menunjukkan bahwa anestesi lokal unilateral atau pemotongan radiks servikalis superior menimbulkan kecenderungan jatuh akibat peningkatan tonus otot sementara pada sisi ipsilateral dan penurunan tonus pada sisi kontralateral, dan juga ipsi *versive past pointing*. Akan tetapi, nistagmus posisional, hanya dapat ditimbulkan pada spesies tertentu dan pada derajat berbeda-beda (paling menonjol pada kelinci, kurang menonjol pada kucing), dan tidak muncul sama sekali pada monyet Rhesus. Nistagmus posisional yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan tonus radiks servikalis superior ini tidak dapat dibuktikan pada manusia. Pasien dengan blokade radiks C2 (pada nyeri kepala servikogenik) menunjukkan instabilitas *gait* yang ringan disertai sedikit deviasi *gait* ipsilateral dan *past pointing* tanpa gangguan gerakan mata. Hal ini sejalan dengan percobaan binatang menggunakan Macaca. Keluhan instabilitas *gait* akan diharapkan terjadi pada vertigo servikogenik yang selalu berhubungan dengan nyeri serviko-vertebrogenik dan restriksi gerakan medula spinalis. Gejala yang tidak diharapkan ialah vertigo rotasional atau nistagmus spontan terkait posisi.

4. Vertigo Psikogenik

Jika vertigo tetap ada dalam waktu lama setelah trauma kepala atau cedera *whiplash* tanpa disertai gangguan neurootologis atau gerakan mata, dapat dicurigai vertigo psikogenik. Bentuk vertigo psikosomatis yang paling sering dan penyebab tersering kedua vertigo pada pasien neurologis ialah vertigo fobia postural akibat gangguan somatis. Vertigo ini sering terjadi setelah vertigo organik. Pada keluhan kronis jangka panjang, keinginan untuk pensiun (maksud sekunder) juga harus dipertimbangkan dalam membuat diagnosis banding.

Rehabilitasi Pada Vertigo Pasca Trauma

Terapi rehabilitasi vestibular merupakan modalitas yang efektif untuk memperbaiki defisit fungsional dan keluhan subyektif akibat hipofungsi vestibular perifer (unilateral atau bilateral) dan sentral. Terapi rehabilitasi vestibular menggunakan mekanisme neural untuk adaptasi, plastisitas dan kompensasi. Latihan rehabilitasi vestibular meningkatkan keseimbangan dengan meningkatkan kontrol pergerakan motorik, memperbaiki kontrol vestibulo okular. Latihan ini akan menurunkan sensasi subyektif pusing, meningkatkan stabilitas selama pergerakan, mengurangi ansietas dan somatisasi akibat disorientasi vestibular.

Ada lima indikasi untuk terapi rehabilitasi vestibular:

- Intervensi spesifik terhadap BPPV
- Intervensi umum terhadap gangguan vestibular
- Pasien dengan gangguan vestibular yang berfluktuasi
- Terapi empiris pada keadaan dimana diagnosis tidak jelas
- Vertigo psikogenik untuk desensitisasi

1. Terapi rehabilitasi vestibular pada BPPV

a. Manuver Semont

Pasien duduk tegak, kepala digerakkan 45° ke arah telinga sehat, kemudian dengan cepat digerakkan ke sisi yang berlawanan. Dipertahankan selama 3 menit dan kemudian pasien dikembalikan ke posisi semula.



b. Manuver Epley

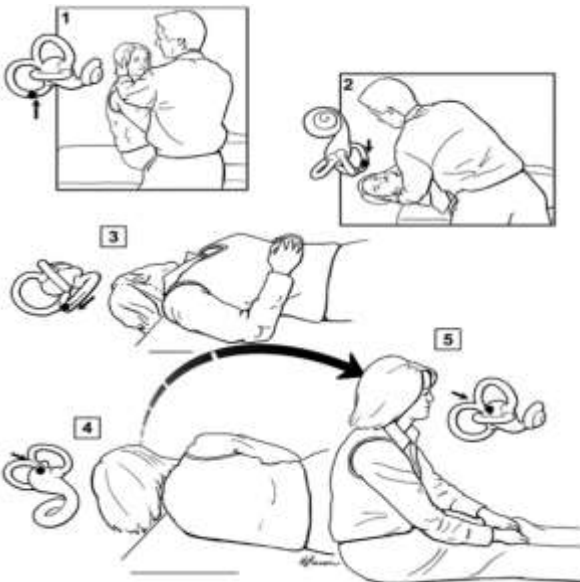
Langkah 1: Kepala menoleh 45° ke sisi sakit

Langkah 2: Kepala menggantung 30° selama 20-30 detik

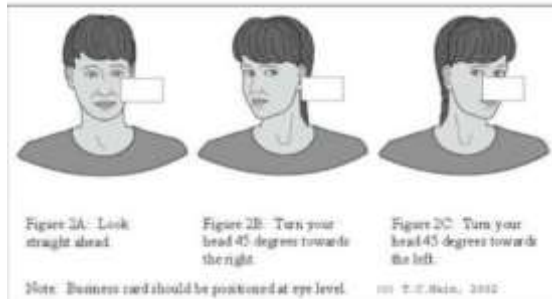
Langkah 3: Kepala diputar 90° ke depan selama 20-30 detik

Langkah 4: Memutar kepala ke sisi lain sebesar 90° sehingga kepala mendekati posisi menunduk selama 20-30 detik

Langkah 5: Pasien diangkat ke posisi duduk, posisi kepala kembali melihat ke depan



2. Latihan keseimbangan
Berdiri dengan tumit-jari, berjalan dengan kepala bergerak maju mundur, kegiatan berjalan, lari, senam dan lain-lain
3. Latihan Stabilisasi pandangan
Pada latihan ini objek diletakkan di depan pasien, kemudian kepala menoleh ke kiri dan ke kanan dengan mata tetap fokus pada objek yang diletakkan di depan pasien



4. Latihan ketergantungan visual
Bermaksud untuk mengurangi ketergantungan visual. Latihan ini merupakan campuran antara *gaze stabilization* dan *balance exercise*, tetapi lebih menekankan input dalam situasi kehidupan nyata.
Beberapa contoh latihan ini:
 - Berjalan dalam keramaian
 - Berjalan berlawanan arah dengan keramaian
 - Melihat sekeliling yang berputar
 - Naik eskalator
 Hingga stimulus sensorik kompleks seperti berjalan di atas pasir di pantai, memperhatikan ombak datang sambil kepala digerakkan.
5. Latihan kondisi fisik
Cawthore Cooksey Exercise
Kerjakan paling sedikit 5 menit, 3 kali sehari, selama gejala vertigo masih berlangsung
Tujuan latihan *Cawthore Cooksey* adalah meningkatkan mekanisme toleransi yang akan mengkompensasi sistem keseimbangan yang hipofungsi. Semakin sering dan semakin teratur latihan dikerjakan makin cepat terjadi toleransi dan hilangnya keluhan vertigo.
Carilah posisi kepala dan badan yang paling memicu vertigo, semakin sering vertigo diinduksi, semakin cepat muncul toleransi/kompensasi terhadapnya. Tetap minum obat yang diresepkan dan penderita sesegera mungkin kembali melakukan aktifitas hariannya akan sangat membantu.
 - a. Pada posisi pasien berbaring:
 1. Gerakan mata (ke atas-ke bawah; dari satu sisi ke sisi lain; mengikuti gerakan jari yang makin lama makin mendekati wajah pasien)

2. Gerakan kepala (makin lama, makin cepat, diakhiri gerakan kepala dengan mata tertutup) *bending forwards* and *backwards* berputar dari satu sisi ke sisi lainnya
- b. Pada posisi duduk: 1 dan 2 seperti di atas
 1. Menggerakkan bahu ke depan dan ke belakang
 2. Membungkuk dan meraih objek yang ada di lantai
 3. Menggerakkan kepala dan badan secara bergantian ke kiri dan kanan
- c. Posisi berdiri
 1. Seperti pada grup a dan b
 2. Latihan dari duduk ke berdiri dengan mata terbuka, dan dengan mata tertutup
 3. Melemparkan bola kecil di atas kepala secara bergantian kea rah tangan kiri dan kanan
 4. Melemparkan bola kecil dari tangan kanan ke tangan kiri secara bergantian, di bawah lutut
- d. Sambil berjalan
 1. Melempar dan menangkap bola sambil berjalan
 2. Naik turun tangga
 3. Berjalan mengitari ruangan dengan mata terbuka dan mata tertutup
 4. Permainan yang menggunakan bola di mana ada gerakan membungkuk dan tegak secara bergantian

Daftar Pustaka

1. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Physical Therapy: Balance Training and Liberatory. In: Vertigo and Dizziness, Common Complaint. London: Springer. 2005. p.37-39.
2. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Traumatic Form of Vertigo. In: Vertigo and Dizziness, Common Complaint. London: Springer. 2005. p.109-114.
3. Hain TC. Vestibular Rehabilitazion Therapy for Patients who have been referred for vestibular therapy. <http://www.dizziness-andbalance.com/treatment/rehab.html>
4. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. Vestibular System. In: The human nervous system-Structure and function,6th ed. New Jersey: Humana press. 2005. p.295-302.
5. Fife TD. Balance and Vestibular Rehabilitation Therapy. <http://www.tchain.com/otoneurology/treatment/rehab.html>
6. Kelompok Studi Vertigo. Pedoman Tata Laksana Vertigo. Perdossi. 2012. p.217-226.