



LAPORAN KASUS: PENANGANAN STATUS EPILEPTIKUS REFRAKTER PADA ANAK DENGAN MENINGOENSEFALITIS DI RUMAH SAKIT TIPE D

Fabian J Junaidi, Saphira Evani

RS Karitas Sumba Barat Daya, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

Diterima 08 Oktober 2018
Disetujui 09 Februari 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: fab0w@yahoo.com

Cara merujuk artikel ini: Junaidi (et al). 2019. Laporan kasus: penanganan status epilepticus refrakter pada anak dengan meningoensefalitis di rumah sakit tipe D. Callosum Neurology Journal 2(1): 1-6.
DOI: 10.29342/cnj.v2i1.46

ABSTRAK

Latar Belakang: Meningoensefalitis merupakan penyakit pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh berbagai patogen. Manifestasi klinis dapat berupa kejang yang sulit diatasi sehingga dapat menjadi status epileptikus refrakter.

Kasus: Anak laki-laki berusia 1 tahun dengan meningoensefalitis disertai status epileptikus refrakter yang tidak membaik dengan pemberian terapi kejang lini pertama dan lini kedua. Kejang akhirnya berhasil dihentikan dengan pemberian Midazolam yang merupakan terapi lini ketiga.

Diskusi: Penanganan status epileptikus harus dilakukan dengan cepat dan tepat sesuai dengan algoritma tatalaksana kejang akut dan status epileptikus.

Simpulan: Status epileptikus harus mendapatkan penanganan yang cepat. Penyediaan obat – obatan antikonvulsan secara lengkap dari lini pertama sampai lini ketiga penting termasuk di rumah sakit di daerah perifer.

Kata Kunci: Neuropediatrik, meningoensefalitis, status epileptikus refrakter

ABSTRACT

Background: Meningoencephalitis is an infectious disease involving central nervous system as a result of multiple pathogens. Seizures are sometimes difficult to overcome thus may become refractory status epilepticus.

Case: A 1-year-old boy with meningoencephalitis accompanied by refractory status epilepticus was not successfully treated by first and second line seizure therapies. Seizure was stopped after given Midazolam which is the third line seizure therapies.

Discussion: Treatment of status epilepticus must be carried out

quickly and precisely in according to the algorithm for managing acute seizures and status epilepticus. Emergency doctors must know the initial treatment of acute seizures and status epilepticus.

Conclusion: Status epilepticus must be treated quickly. The availability of anticonvulsant drugs from the first to the third line is important, especially in remote hospitals.

Keywords: Neuropediatrics, meningoencephalitis, refractory status epilepticus

Latar Belakang

Meningitis merupakan penyakit peradangan pada selaput otak, sedangkan ensefalitis adalah penyakit peradangan pada otak. Dalam beberapa kasus kedua penyakit ini dapat terjadi bersamaan yang dikenal dengan nama meningoensefalitis. Meningoensefalitis merupakan penyakit yang menyerang sistem saraf pusat yang dapat disebabkan oleh virus, bakteri, tuberkulosis, ataupun jamur. Penyakit ini dapat mengenai siapa saja, terutama mereka yang memiliki daya tahan tubuh yang kurang, misalnya anak-anak, penderita malnutrisi, lansia, dan orang-orang dengan penyakit yang menurunkan sistem imun tubuh (immunocompromised). Gejala yang dialami oleh pasien yang menderita meningoensefalitis, antara lain: gangguan kesadaran, demam, sakit kepala, kejang, dan perubahan perilaku, serta dengan atau tanpa defisit neurologi fokal.¹ Kejang yang terjadi terkadang sulit diatasi sehingga dapat menjadi status epileptikus. Status epileptikus merupakan salah satu kegawatdaruratan neuropediatrik yang sering terjadi. Status epileptikus ditandai dengan kejang yang berlangsung terus menerus selama \geq 30 menit atau kejang berulang tanpa disertai pulihnya kesadaran diantara kejang tersebut.² Penanganan status epileptikus bertujuan untuk memperkecil kerusakan saraf dan menurunkan morbiditas. Penanganan awal kejang adalah dengan pemberian antikonvulsan lini pertama yakni golongan benzodiazepin (diazepam). Jika kejang terus berlanjut, dapat diberikan obat lini kedua berupa fenitoin atau fenobarbital. Bila kejang tetap berlanjut setelah pemberian kedua obat ini, maka dapat kita sebut sebagai status epileptikus refrakter. Kejang pada status epileptikus refrakter tidak memberikan respon dengan pemberian antikonvulsan lini pertama dan kedua yang adekuat.³ Pilihan terapi untuk status epileptikus refrakter adalah pemberian Midazolam bolus dan infus atau anestesi umum. Status epileptikus refrakter meningkatkan angka kematian dan defisit neurologi yang dialami pasien di kemudian hari. Pada suatu penelitian, 11 dari 27 anak yang dirawat dengan status epileptikus di Ege University Hospital didiagnosis kemudian dengan meningoensefalitis.⁴ Pada kesempatan ini penulis melaporkan sebuah kasus status epileptikus refrakter pada pasien anak dengan meningoensefalitis. Penanganan sesuai algoritme rekomendasi penatalaksanaan status epileptikus pada anak dikerjakan dan pemberian terapi disesuaikan dengan pemeriksaan yang ada.

Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai penatalaksanaan status epileptikus refrakter di rumah sakit tipe D di perifer dengan keterbatasan pemeriksaan penunjang serta ruang perawatan intensif.

Ilustrasi Kasus

Seorang anak laki-laki berusia 1 tahun 5 bulan, dirujuk dari puskesmas dengan keluhan utama penurunan kesadaran sejak lebih kurang 1 jam sebelumnya. Pasien mengalami kejang kelojotan satu badan di rumah selama > 30 menit sampai di puskesmas masih kejang, setelah kejang pasien tidak sadar. Pasien memiliki riwayat demam selama 2 hari, muntah sebanyak 2 kali 1 hari sebelum dibawa ke puskesmas. Ada riwayat batuk pilek dan buang air besar cair. Riwayat kejang sebelumnya disangkal. Riwayat kejang anggota keluarga lainnya disangkal. Riwayat trauma kepala disangkal. Riwayat kontak dengan pasien tuberkulosis disangkal. Riwayat kelahiran pasien lahir di rumah dibantu oleh dukun beranak. Saat datang ke IGD Rumah Sakit Karitas, keadaan umum pasien tampak sakit berat dengan kesadaran E2M4V2. Suhu tubuh 37,9°C, laju napas 50 kali/menit, denyut nadi 80-112 kali/menit, saturasi oksigen 99%. Berat badan pasien 9,6 kg dan panjang badan 78 cm. Pemeriksaan fisik yang bermakna pupil isokor 4/4 mm dengan refleks cahaya langsung lambat, mata deviasi ke kanan. Pemeriksaan auskultasi rhonki positif pada kedua lapang paru. Pada pemeriksaan rangsang meningeal didapatkan kaku kuduk positif, Brudzinski I positif, dan Kernig positif. Refleks patologis negatif. Pemeriksaan fisik lain dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium darah Hemoglobin 10,3 g/dL, Leukosit 38.700/mm³ (Granulosit 81,3%, Limfosit 15,2%, Monosit 2,7%), Trombosit 545.000/mm³, Hematokrit 31,3%, Gula Darah Sewaktu 124 mg/dL, Pemeriksaan Malaria (mikroskopik) negatif. Pemeriksaan elektrolit, pungsi lumbal, CT (Computed Tomography)-scan tidak dapat dilakukan di RS Karitas. Berdasarkan pemeriksaan tersebut pasien didiagnosis dengan status epileptikus suspek meningoensefalitis, sepsis, dan bronkopneumonia. Di IGD pasien sempat kejang fokal sisi kiri tubuh, diberikan penanganan berupa injeksi Diazepam 5 mg IV bolus sebanyak 2 kali selang 5 menit. Setelah pemberian Diazepam pasien sempat berhenti kejang selama 15 menit, tanpa adanya pemulihan kesadaran. Kemudian pasien kembali mengalami

kejang fokal sisi kiri tubuh berlanjut menjadi kejang generalisata sehingga pasien diberikan loading fenitoin 180 mg IV (20 mg/kgBB) dan selang 12 jam kemudian diberikan maintenance fenitoin 2 x 30 mg IV (6 mg/kgBB/hari). Penanganan lain yang diberikan pada pasien adalah pemberian O₂ via kanula hidung sebanyak 2 lpm, pemasangan IVFD D51/4NS 750 mL/24 jam (~30 tpm mikro), posisi head up 30°, pemasangan NGT dan kateter urin, injeksi Ceftriaxone 1 x 1 gram IV, injeksi Paracetamol 4 x 120 mg IV, injeksi Ranitidine 2 x 15 mg IV, injeksi Dexamethasone 3 x 2 mg IV, loading Manitol 20% 50 mL IV, selang 8 jam kemudian maintenance 3 x 20 mL IV, pasien dipuaskan. Pada hari perawatan pertama di ruang rawat inap, saat mau memberikan injeksi fenitoin pasien mengalami kejang fokal sisi kanan tubuh, setelah pemberian injeksi fenitoin kejang masih berlanjut. Pasien kemudian diberikan bolus midazolam 1,5 mg IV (150 mcg/kgBB) yang dilanjutkan dengan maintenance infus midazolam 1 mg/ jam (100 mcg/kgBB/jam). Infus Midazolam dinaikkan menjadi 1,5 mg/ jam (150 mcg/kgBB/jam) baru setelah itu kejang berhenti. Pemberian infus midazolam dilanjutkan bersama dengan maintenance injeksi fenitoin. Dosis infus midazolam tertinggi yang diberikan adalah 2 mg/ jam (200 mcg/kg/jam) yang dipertahankan selama 24 jam bebas kejang. Pada hari ketiga perawatan, infus midazolam diturunkan dosisnya bertahap dan dipertahankan di kecepatan 1 mg/ jam. Pada hari perawatan kelima, setelah 2x24 jam pasien bebas kejang, kesadaran pasien sudah perbaikan, maka infus midazolam dihentikan. Injeksi fenitoin dihentikan pada hari perawatan ketujuh. Pemeriksaan fisik bermakna pada hari terakhir perawatan adalah tremor positif dan pasien belum mampu duduk sendiri (harus ditopang). Pasien dirawat selama 14 hari di ruang perawatan anak, kemudian dipulangkan tanpa pemberian obat antikonvulsan rumatan.

Pembahasan

Status epileptikus merupakan kondisi yang timbul akibat gagalnya mekanisme terminasi kejang atau dari mekanisme awal inisiasi kejang yang abnormal yang menghasilkan suatu kejang yang berkepanjangan. Status epileptikus merupakan kondisi yang dapat menimbulkan dampak jangka panjang termasuk kematian neuron, cedera neuron, gangguan sistem konduksi saraf, tergantung dari tipe dan durasi kejang yang terjadi.⁵

Status epileptikus terkadang dapat sulit diatasi dan menjadi berkepanjangan walaupun dengan pemberian obat anti kejang, inilah yang dikenal dengan sebutan status epileptikus refrakter. Status epileptikus refrakter dapat diartikan sebagai status epileptikus yang tetap berlanjut walaupun telah diberikan terapi benzodiazepin dan satu jenis obat antiepilepsi (misalnya: fenitoin).⁶ Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa status epileptikus refrakter adalah status epileptikus yang tidak membaik dengan pemberian terapi kejang lini pertama dan kedua.

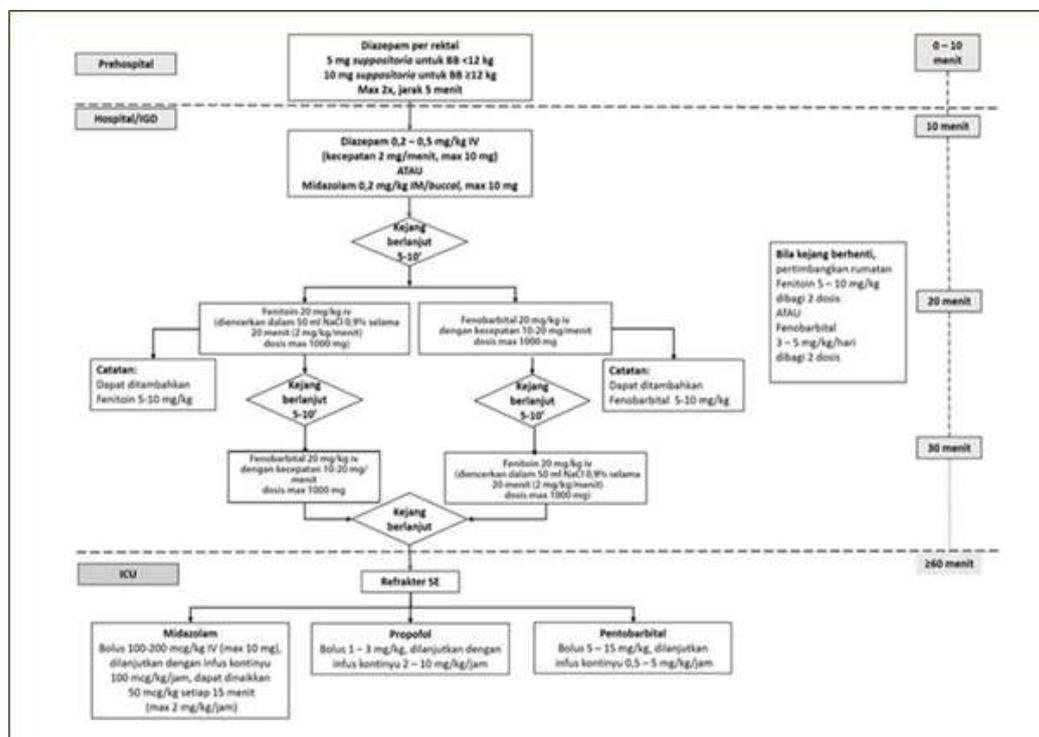
Pada sebuah studi retrospektif pada 46 pasien berusia 8 bulan sampai 16 tahun, dua puluh pasien (43,4%) mengalami status epileptikus refrakter. Jenis kejang yang dialami berupa kejang fokal (23,9%), kejang generalisata (34,8%), kejang fokal-generalisata (41,3%). Dari 20 pasien status epileptikus refrakter tersebut, 6 di antaranya meninggal, 14 orang berkembang menjadi epilepsi dan/atau mengalami defisit neurologis. Semua pasien yang pulang dari rumah sakit diberikan obat antiepilepsi rumatan.⁷

Pada pasien ini ditemukan beberapa masalah, antara lain penurunan kesadaran, status epileptikus refrakter, demam, dan sesak napas. Dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium didapatkan adanya tanda dan gejala infeksi pada pasien ini. Infeksi tersebut mengenai sistem saraf pusat dan sistem pernapasan. Infeksi pada sistem saraf pusat yang dimaksud berupa meningoensefalitis (ditandai dengan demam dan rangsang meningeal yang positif). Kejadian status epileptikus pada pasien dengan meningoensefalitis cukup banyak terjadi. Selain mengobati infeksi pada sistem saraf pusat dan sistem pernapasan, terapi juga difokuskan pada status epileptikus yang dapat mengancam nyawa secara langsung.

Semakin lama durasi kejang pada status epileptikus maka prognosinya akan semakin buruk dan menjadi lebih tidak responsif terhadap terapi akibat internalisasi reseptor GABA.⁸ Oleh karena itu, tujuan terapi pada status epileptikus adalah menghentikan kejang secepatnya untuk mengurangi kemungkinan cedera neurologis lebih lanjut dan kematian. Ada beberapa hal yang harus dipantau sebelum pemberian obat kejang, di antaranya adalah pemantauan ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability, neurologic exam*), tanda-tanda vital, lamanya kejang, oksigenasi, rekam jantung, tersedianya akses intravena, pemeriksaan darah yang meliputi elektrolit, hematologi, dan toksikologi.

Saat kejang muncul pasien dapat segera diberikan terapi kejang lini pertama dengan menggunakan obat golongan benzodiazepin (diazepam IV, lorazepam IV, midazolam IM) sebagai terapi inisial. Apabila setelah pemberian lini pertama kejang secara adekuat tidak berhenti, maka dapat diberikan terapi kejang lini kedua (fenitoin IV,

fenobarbital IV). Bila setelah pemberian terapi kejang lini kedua masih belum ada perubahan, maka dapat diulang pemberian terapi kejang lini kedua atau diberikan terapi kejang lini ketiga yang merupakan dosis anestesi dari obat-obat antara lain: thiopental, midazolam, pentobarbital, dan propofol.



Gambar 1. Algoritme Rekomendasi Tatalaksana

Pada saat pemberian obat kejang lini ketiga ini, dianjurkan untuk melakukan pemantauan dengan menggunakan Elektroensefalografi secara kontinu.⁹

Pada kasus ini, pasien sudah diberikan penanganan awal berupa pemberian oksigen, pemasangan jalur intravena, dan pemberian obat kejang lini pertama, yaitu diazepam IV sebanyak 2 kali. Namun, pasien tetap mengalami kejang sehingga diberikan terapi kejang lini kedua, yaitu fenitoin IV. Di Rumah Sakit Karitas, injeksi fenitoin masih merupakan pilihan terapi lini kedua karena sediaannya yang intravena sehingga respon lebih cepat dibandingkan sediaan fenobarbital yang intramuscular (tidak tersedia obat fenobarbital IV). Pemberian obat fenitoin IV harus dilakukan secara hati-hati dan sesuai dengan ketentuannya. Fenitoin memiliki efek samping berupa hipotensi, aritmia, alergi, dan kemungkinan ekstrasvasi yang menyebabkan kerusakan jaringan (purple glove

syndrome) sehingga butuh pemantauan ketat selama pemberiannya.¹⁰

Kejang Akut dan Status Epileptikus

Pada kasus ini, setelah pemberian obat kejang lini kedua pun pasien masih tetap mengalami kejang. Oleh sebab itu, pasien diberikan obat kejang tambahan. Bila mengacu pada algoritma, maka pilihan terapi selanjutnya adalah fenobarbital 20 mg/kgBB IV bolus. Namun, pada pasien ini tidak diberikan fenobarbital, melainkan langsung diberikan terapi kejang lini ketiga yaitu bolus midazolam 0,15 mg/kgBB IV. Hal ini disebabkan karena sediaan obat fenobarbital yang ada di RS Karitas adalah hanya sediaan intramuskular. Selain itu, pada suatu penelitian menunjukkan bahwa hanya 5% kasus status epileptikus yang berespons dengan pemberian fenobarbital setelah sebelumnya gagal dengan terapi benzodiazepin dan fenitoin.⁶

Midazolam merupakan salah satu terapi kejang lini ketiga dan digunakan ketika pemberian obat-obatan kejang lini pertama dan kedua tidak berhasil menghentikan kejang. Kelebihan midazolam adalah kerjanya cepat dan mudah dititrasi. Sedangkan kekurangan dari obat ini adalah sifat takifilaksis setelah penggunaan 24-48 jam, sehingga perlu peningkatan dosis obat yang kemudian menyebabkan terjadinya akumulasi dosis obat yang akan memperlambat kembalinya kesadaran pasien.⁶ Seringkali pemberian midazolam secara bolus sebagai terapi kejang lini ketiga dengan dosis untuk menghentikan kejang akan menimbulkan depresi napas sehingga pada pasien perlu dilakukan intubasi dan pemakaian alat bantu pernapasan.¹¹ Oleh sebab itu, penggunaan obat kejang lini ketiga ini harus dilakukan secara hati-hati dan dengan pemantauan yang ketat karena memiliki beberapa efek samping yang bila tidak digunakan secara bijak justru dapat membahayakan nyawa pasien. Setelah pemberian obat kejang lini ketiga, sebaiknya dilakukan pemantauan ketat pada pasien dan pasien dipindahkan ke ruang perawatan intensif. Akan tetapi, karena keterbatasan sumber daya yang ada di RS Karitas, Sumba Barat Daya, dan belum tersedianya ruang perawatan intensif (ICU) yang sanggup memantau kondisi pasien dengan ketat, pasien terpaksa dirawat di ruang perawatan biasa. Namun, pemberian obat kejang lini ketiga tersebut tetap diberikan dengan alasan demi keselamatan pasien dan dengan tujuan menghentikan kejang yang refrakter setelah pemberian obat kejang lini pertama dan kedua. Pemberian midazolam berhasil menghentikan kejang yang dialami pasien tersebut. Kemudian selanjutnya diberikan midazolam dengan dosis rumatan untuk mencegah kejang berulang dikombinasi dengan injeksi Fenitoin. Selama perawatan pasien sempat mengalami kejang berulang beberapa kali, tetapi kejang berhasil dihentikan dengan menaikkan dosis Midazolam rumatan. Setelah perawatan selama beberapa hari didapatkan penurunan frekuensi dan durasi kejang hingga didapatkan kondisi bebas kejang dalam 24 jam. Kemudian dosis rumatan midazolam diturunkan perlahan (*tapering off*) hingga akhirnya pemberian Midazolam rumatan dihentikan. Setelah penghentian pemberian midazolam tidak ditemukan kejang lagi pada pasien tersebut. Pada kasus status epileptikus disertai demam, dimana pungsi lumbal tidak dapat dilakukan, maka kecurigaan meningoensefalitis akibat bakteri meningkat. Pasien dapat diberikan terapi antibiotik

dengan dosis adekuat selama 10-14 hari.¹² Pengobatan meningoensefalitis pada kasus ini diberikan secara empiris karena keterbatasan pemeriksaan untuk menunjang diagnosis meningoensefalitis seperti pungsi lumbal dan CT-scan. Dengan berdasarkan klinis pasien dan pemeriksaan laboratorium yang ada, maka pengobatan ditujukan untuk meningoensefalitis bakterial menggunakan antibiotik golongan sefalosporin yakni Ceftriaxone dengan dosis 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari. Berdasarkan data epidemiologi etiologi terbanyak meningoensefalitis bakterial pada anak adalah *Haemophilus influenzae* tipe B, *Neisseria meningitidis*, dan *Streptococcus pneumoniae*.¹³

Fokus infeksi pada pasien ini diduga dari paru (bronkopneumonia), kemungkinan fokus infeksi lain pada pasien meningoensefalitis bakterial adalah infeksi sinus paranasal, otitis media, trauma kepala atau operasi yang menimbulkan hubungan antara ruang subarakhnoid dengan lingkungan luar.¹⁴

Pasien pada laporan kasus ini juga diberikan terapi osmotik berupa Mannitol. Mannitol diberikan bila ada kecurigaan edema serebri atau peningkatan tekanan intrakranial yang ditandai dengan penurunan kesadaran dan dilatasi pupil unilateral atau bilateral yang tidak reaktif terhadap rangsangan cahaya. Pada pasien diberikan Mannitol dengan dosis awal 1 g/kgBB IV. Selain Mannitol pilihan terapi osmotik yang dapat diberikan pada pasien meningoensefalitis adalah hipertonik salin, sorbitol, dan glycerol. Pada pemberian terapi osmotik harus dilakukan monitoring terhadap keseimbangan elektrolit dan output urine, bila terdapat gangguan pada kedua hal tersebut, terapi harus dihentikan.¹⁵ Terapi adjuvant kortikosteroid (deksametason) juga diberikan pada pasien kasus ini. Kortikosteroid memiliki efek melemahkan proses inflamasi intrakranial dengan tujuan menurunkan edema serebri, kejadian sekuel neurologis dan mortalitas pasien. Pada sebuah *systematic review* kortikosteroid memiliki efek protektif untuk mencegah sekuel neurologis dan kehilangan fungsi pendengaran yang berat pada pasien meningitis bakterial akut.¹⁶ Sebuah penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid hanya memberikan angka mortalitas yang sedikit lebih rendah dan secara statistik tidak signifikan dengan kelompok yang diberikan plasebo. Namun pemberian kortikosteroid tidak menimbulkan efek samping yang berat sehingga pemberiannya

sebagai adjuvan pada kasus meningoensefalitis dapat dipertimbangkan.¹⁷

Setelah mendapat perawatan di Rumah Sakit Karitas selama 14 hari, pasien pada kasus ini akhirnya diperbolehkan keluar dari rumah sakit dengan keadaan membaik tanpa diberikan obat kejang rumatan dengan beberapa pertimbangan. Pasien meningoensefalitis yang mengalami kejang akan berisiko 22 kali lipat lebih tinggi untuk menjadi epilepsi di kemudian hari. Epilepsi dapat baru muncul bertahun-tahun kemudian (5-20 tahun).¹⁸ Namun, pada daerah perifer, ketidakterediaan obat, biaya kontrol / sambung obat yang tidak ditanggung oleh jaminan kesehatan daerah setempat, dan kendala

transportasi membuat kejadian epilepsi pasca meningoensefalitis sulit didiagnosis dan ditangani.

Simpulan

Status epileptikus merupakan kondisi yang mengancam nyawa. Status epileptikus seringkali tidak dapat diatasi dengan pengobatan kejang lini pertama. Oleh karena itu, penyediaan obat kejang lini kedua ataupun ketiga sangat penting terutama pada daerah-daerah perifer dimana ketersediaan obat terbatas. Status epileptikus yang terlambat diketahui dan tidak ditangani lebih awal dapat berlanjut menjadi status epileptikus refrakter yang kemudian bisa mengakibatkan kecacatan bahkan kematian pada penderitanya.

Daftar Rujukan

1. Pourmand R. *Practicing Neurology What You Need to Know What You Need to Do*. Second Edition. New Jersey: Humana Press; 2008:85-90.
2. Ismael S, Puspongoro HD, Widodo DP, et al. *Rekomendasi Penatalaksanaan Status Epileptikus*. Jakarta: IDAI; 2016.
3. Barzegar M, Mahdavi M, Behbehani AG, Tabrizi A. Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Etiology, Associated Risk Factors and Outcome. *Iran J Child Neurol* 2015;9(4):24-31.
4. Szaz EU, Karapinar B, Ozcetin M, et al. Convulsive status epilepticus in children: Etiology, treatment protocol, and outcome. *Seizure* 2011;20:115-118.
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
6. Singh SP, Agarwal S, Faulkner M. Refractory status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17(1):S32-S36.
7. Jainn JL, Kuang LL, Huei SW, et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008;12(1):32-37.
8. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles treatment. *Ann NY Acad Sci* 2016;1378:166-173.
9. Glauser Tracy, Shinnar Shlomo, Gloss David, et al. American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;16: 48-61.
10. Grover EH, Nazzal Y, Hirsch LJ. Treatment of Convulsive Status Epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(3):11.
11. Bolon M, Boulieu R, Flamens C, et al. Sedation induced by midazolam in intensive care: pharmacologic and pharmacokinetic aspects. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:478-492.
12. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005;90:66-69.
13. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S37-S62.
14. Runde TJ, Hafner JW. Bacterial meningitis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470351>
15. Wall ECB, Adjukiewicz KMB, Bergman H, Heyderman RS, Garner P. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2:CD008806.
16. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;9CD0004405.
17. Shao M, Xu P, Liu J, Liu W, Wu X. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis. *Patient Preference Adherence*. 2016;10:1243-1249.
18. Michael BD, Solomon T. Seizures and encephalitis: Clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia* 2012;54(4):63-7



RETINOPATI SEBAGAI PENANDA PROGNOSTIK GANGGUAN NEUROLOGIS PADA PENDERITA MALARIA SEREBRAL YANG BERTAHAN HIDUP: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIK MINI

Indra Febryan Gosal, Adam Prabata

Rumah Sakit Permata Depok, Jawa Barat, Indonesia

Diterima 22 Oktober 2018
Disetujui 14 Maret 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: indra_gosal@yahoo.co.id

Cara merujuk artikel ini: Febryan Gosal (et al). 2019. Retinopati sebagai penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup: sebuah tinjauan sistematis mini. Callosum Neurology Journal 2(1): 7-12. DOI: 10.29342/cnj.v2i1.49

ABSTRAK

Latar Belakang: Malaria serebral merupakan komplikasi infeksi Plasmodium falciparum yang menyebabkan gangguan neurologis bagi penderitanya yang bertahan hidup.

Tujuan: Untuk menentukan apakah retinopati dapat menjadi penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.

Metode: Pencarian terstruktur di beberapa sumber untuk studi kohort. Studi prognosis yang dipilih telah melalui penilaian kritis berdasarkan studi prognosis Oxford CEEBM.

Hasil: Tiga penelitian kohort prospektif yang terdiri dari 458 dinilai secara kritis. Gangguan neurologis yang mungkin muncul adalah, epilepsi, neurodisabilitas baru atau pemeriksaan neurologis abnormal, dan gangguan perilaku yang mengganggu. Odds Ratio berkisar dari 31,8-37,2.

Simpulan: Temuan tidak konsisten membuat retinopati masih dipertanyakan sebagai penanda prognostik dari gangguan neurologis pada malaria serebral.

Kata Kunci: Retinopati, Malaria Serebral, Gangguan Neurologis

ABSTRACT

Background: Cerebral malaria is a complication of Plasmodium falciparum infection which lead to neurological disorder for the survivors.

Aim: to establish whether retinopathy can be a prognostic marker of neurological disorder in cerebral malaria survivors.

Methods: We conducted structured search in several databases for cohort studies. The selected prognosis studies underwent critical appraisal based on Oxford CEEBM prognosis study.

Results: Three prospective cohort study comprising of 458 subjects were

critically appraised. Neurological disorder which possibly appeared are epilepsy, new neurodisabilities or abnormal neurological examination, and disruptive behavioural disorder. Odds ratio was ranged from 31,8-37,2.

Conclusion: Inconsistent findings rendered retinopathy questionable as a prognostic marker of neurological disorder in cerebral malaria.

Keywords: Retinopathy, Cerebral Malaria, Neurological Disorder

Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit yang umum dan mengancam nyawa di beberapa area tropis dan subtropis. Terdapat lebih dari 100 negara dan wilayah dimana di dalamnya terdapat risiko penularan malaria, dan negara tersebut juga dikunjungi oleh lebih dari 125 juta pengunjung mancanegara setiap tahunnya.¹ Indonesia sebagai salah satu negara tropis, tidak luput dari salah satu negara dengan angka penderita malaria yang cukup tinggi. Diantara seluruh spesies Plasmodium, Plasmodium falciparum merupakan spesies Plasmodium yang paling umum ditemukan di Indonesia. Beberapa data yang telah dikumpulkan di Indonesia, mengungkapkan bahwa infeksi Plasmodium falciparum dan Plasmodium vivax sering terjadi secara bersamaan. Dari 2366 lokasi survei, keberadaan kedua spesies ini dikonfirmasi di 1606 lokasi (68%), dengan Plasmodium falciparum sebagai penyebab paling dominan.²

Infeksi dari Plasmodium falciparum ini, dapat menimbulkan manifestasi kelainan neurologis yang mematikan dan berpotensi fatal, yakni malaria serebral. Plasmodium falciparum merupakan agen penyebab utama dari malaria serebral pada manusia, dan bertanggung jawab terhadap kematian 1 juta anak di daerah Afrika Sub-Sahara setiap tahunnya.³ Untuk mendiagnosis kasus malaria serebral, bukanlah perkara yang mudah, dikarenakan banyaknya karakteristik yang tidak spesifik dari penyakit ini. Selama 30 tahun terakhir, retinopati menjadi salah satu indikator diagnostik pada anak-anak, maupun orang dewasa dengan malaria serebral, karena keparahannya berkorelasi dengan penandaan serebrovaskuler Plasmodium falciparum Red Blood Cell (PfrBC), serta membantu membedakan koma akibat malaria serebral, dengan koma non-malaria. Gambaran umum retinopati, yang meliputi pemutihan retina, perdarahan, dan perubahan yang disebabkan oleh abnormalitas pada warna pembuluh darah, kemungkinan hasil dalam bagian dari obstruksi mekanik karena sekuestrasi dari PfrBC dan perfusi yang berkurang.³⁻⁶ Selain berfungsi sebagai salah satu indikator diagnostik, studi terbaru menunjukkan bahwa penemuan retinopati pada kasus malaria serebral juga menunjukkan bahwa penderitanya lebih mungkin untuk menderita berbagai macam gangguan neurologis.

Metode

Kami melakukan pencarian terstruktur di beberapa sumber data, termasuk Pubmed, Ebscohost, Ovid, dan Proquest, untuk studi kohort tentang topik ini. Kemudian, studi prognosis yang dipilih telah melalui penilaian kritis berdasarkan penilaian kritis studi prognosis Oxford Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine (CEEEM).

Dimana proses pencarian data, diawali dengan menggunakan kata kunci berupa retinopati, malaria serebral dan gangguan neurologis, dalam bahasa Inggris pada sumber data yang kami gunakan. Kemudian, pada tahap selanjutnya, kami membatasi ketentuan pencarian data yang diperlukan pada masing-masing sumber data, dimana pada seluruh sumber data yang kami gunakan, kami membatasi data yang kami cari dengan ketentuan data yang dipublikasikan selama 10 tahun terakhir, studi harus dilakukan pada manusia, berbahasa Inggris, dan juga data berbentuk artikel atau jurnal.

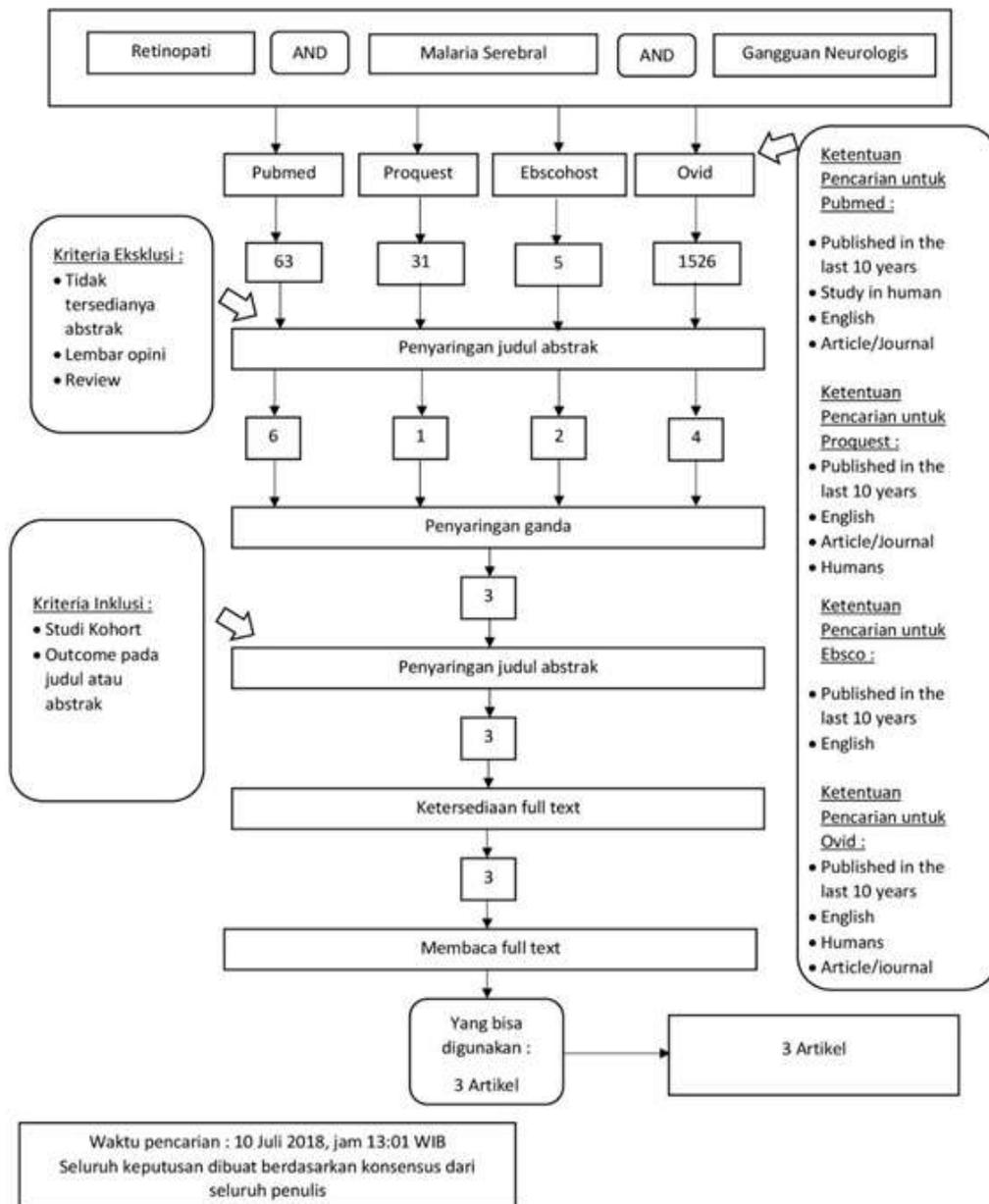
Dari pencarian terhadap empat sumber data yang kami gunakan, diperoleh total artikel atau jurnal sebanyak 1625 artikel atau jurnal, dimana setelah melalui proses penyaringan judul abstrak yang sesuai dengan topik yang kami bahas, diperoleh 13 judul artikel atau jurnal. Setelah itu, dari 13 judul tersebut, kami lakukan kembali penyaringan tahap kedua, dimana diperoleh 3 judul artikel atau jurnal yang dapat kami gunakan. Setelah itu, kami lakukan pencarian untuk memastikan ketersediaan naskah lengkap dari 3 judul artikel atau jurnal tersebut. Setelah diperoleh naskah lengkap dari 3 judul artikel atau jurnal tersebut, kami membaca naskah lengkapnya, dan kemudian kami gunakan dalam pembuatan tinjauan sistematis sederhana.

Hasil

Dari proses pencarian data, diperoleh 3 judul artikel atau jurnal yang dapat digunakan sebagai data dalam pembuatan tinjauan sistematis sederhana kami. Tiga penelitian kohort prospektif yang terdiri dari 458 subjek yang memenuhi semua kriteria inklusi, dinilai secara kritis. Gangguan neurologis yang mungkin muncul berdasarkan data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pada salah satu data yang kami dapatkan, terdapat hubungan antara penemuan retinopati pada pasien dengan malaria serebral yang bertahan hidup, dimana pada penderitanya mempunyai risiko untuk mengalami gangguan neurologis, dibandingkan dengan kontrol. Dari salah satu hasil penelitian yang kami

pilih ditemukan adanya kemungkinan, dimana penemuan retinopati pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup, memiliki kemungkinan sekitar 31,2-37,8 kali untuk mengalami kelainan neurologis. Dimana waktu observasi yang diperlukan, hingga munculnya gejala neurologis, membutuhkan waktu paling cepat 23 hari, dan paling lambat 524 hari, dengan rata-rata gangguan neurologis akan muncul dengan observasi selama 190 adalah epilepsi (9-10%), neurodisabilitas baru atau pemeriksaan

neurologis abnormal (7,2-23,1%), dan gangguan perilaku yang mengganggu (10,6%). Odds Ratio berkisar dari 31,2-37,8. Berikut kami sertakan tabel yang menunjukkan gangguan neurologis yang dapat ditemukan pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup (Tabel 1). Hal tersebut juga menandakan bahwa adanya hubungan atau korelasi antara retinopati dengan gangguan neurologis pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.



Gambar 1. Diagram hasil pencarian sederhana

Pembahasan

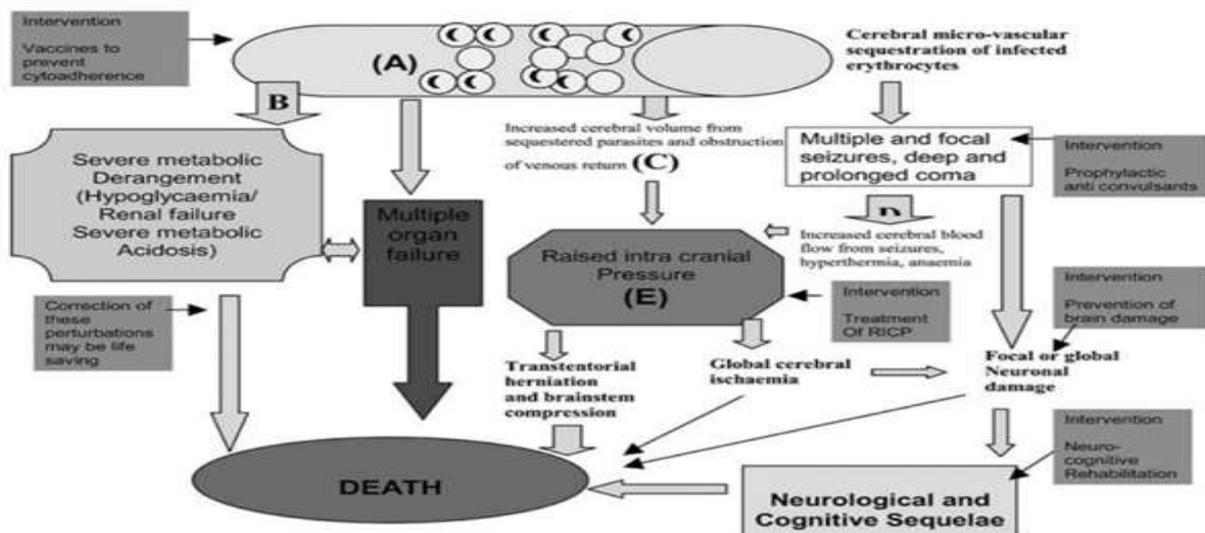
Pada tinjauan sistematik sederhana yang kami lakukan, diperoleh satu penelitian yang menggambarkan hasil signifikan yang menunjukkan hubungan retinopati dan gangguan neurologis, tetapi tidak pada dua penelitian lainnya. Dimana hal ini menunjukkan bahwa penemuan retinopati pada pasien dengan malaria serebral tidak hanya dapat digunakan sebagai salah satu indikator diagnostik, akan tetapi dapat juga digunakan sebagai salah satu indikator penanda prognostik gangguan neurologis pada penderita malaria serebral. Perlu diketahui bahwa, retinopati malaria memiliki tiga komponen utama, dua yang pertama adalah khas untuk malaria, yakni pemutihan retina, perubahan pembuluh darah, dan perdarahan retina. Papilledema dapat timbul bersamaan dengan salah satu atau semua dari tiga gejala tersebut, namun papilledema tidak spesifik untuk malaria, bahkan papilledema sendiri juga tidak memiliki nilai diagnostik pada malaria serebral. Retinopati pada malaria, paling mudah diketahui melalui pupil yang sepenuhnya membesar, baik dengan menggunakan pemeriksaan oftalmoskopi langsung maupun tidak langsung.⁴ Pada studi otopsi yang dilakukan di Malawi, pada anak-anak dengan malaria serebral sesuai dengan kriteria World Health Organization, salah satu fitur klinis atau laboratorium yang dapat membedakan antara koma yang disebabkan malaria, maupun non malaria adalah kemunculan dari retinopati. Saat ini, retinopati malaria merupakan indikator klinis yang paling sensitif dan spesifik dari sekuestrasi serebral. Dan retinopati ini juga ditemukan pada dua pertiga anak-anak dengan malaria serebral. Atas dasar itulah, penilaian untuk retinopati malaria, dapat memberikan informasi prognostik, serta diagnostik.^{4,6}

Namun, pemeriksaan untuk menemukan adanya retinopati pada malaria serebral bukanlah tanpa kekurangan. Terdapat kekurangan yang paling signifikan, yakni berada pada tingkat klinisi, dimana kurangnya pelatihan, kurangnya pengalaman, dan kepercayaan diri untuk melakukan tindakan funduskopi. Ada sedikit perdebatan mengenai penggunaan pilihan oftalmoskopi langsung maupun tidak langsung untuk menemukan retinopati pada pasien, dimana pada oftalmoskopi tidak langsung tergolong mahal, dan membutuhkan lebih banyak waktu untuk menguasainya, namun disamping itu, oftalmoskopi tidak langsung memiliki

kelebihan dalam menampilkan bidang pandang yang lebih luas dengan proyeksi dua dimensi, lebih cepat serta lebih dapat diandalkan daripada oftalmoskopi langsung. Namun bila biaya dan ketersediaan dari oftalmoskopi tidak langsung merupakan rintangan yang tidak dapat diatasi, maka pemeriksaan oftalmoskopi langsung menyeluruh, akan mencukupi untuk mengidentifikasi sekitar 90% retinopati pada malaria serebral, tentunya dengan kondisi pupil harus dilatasi sepenuhnya, serta membutuhkan latihan dalam aplikasinya.⁴

Tentunya penemuan retinopati pada malaria serebral dapat menjadi indikator diagnostik, serta berpotensi digunakan sebagai indikator prognostik. Gambar 2 dapat menjelaskan adanya hubungan antara retinopati dengan kelainan neurologis pada pasien malaria serebral.⁵

Pada gambar tersebut, dibagian awal Plasmodium falciparum infected erythrocytes (IE) melekat pada pembuluh darah endotel, terserap dalam jumlah yang besar ke otak (A). Perubahan lokal dan sistemik menghasilkan disfungsi organ vital yang signifikan yang menyebabkan gangguan metabolik yang berat (B) yang dapat dengan cepat mengakibatkan kematian kecuali adanya koreksi yang mendesak (misalnya koreksi glukosa darah, dialisis, atau ventilasi) dimulai. Penyerapan IE dalam pembuluh serebral meningkatkan volume serebral (C). Yang bersamaan dengan meningkatnya aliran darah otak, menimbulkan gejala kejang, anemia, dan hipertermia (D). Fungsi dari sawar darah otak berubah, sehingga menyebabkan pembengkakan otak, dan membuat tekanan intrakranial menjadi meningkat (E). Hal ini juga dapat menyebabkan kematian yang disebabkan karena adanya herniasi transtentorial, kompresi batang otak, atau iskemia serebral luas, atau menyebabkan kerusakan saraf dengan konsekuensi adanya kerusakan neuro-kognitif. Parasit yang masih tersisa, juga dapat menghasilkan racun secara lokal, dan menyebabkan iskemia, atau mempengaruhi produksi dari produk-produk inflamasi seperti sitokin yang menyebabkan kejang berulang, dan kerusakan neuronal. Gangguan metabolik lebih sering terjadi pada orang dewasa ketika terjadi peningkatan tekanan intrakranial dan sementara kejang merupakan hal yang umum terjadi pada anak-anak.⁵



Gambar 2. Kemungkinan Mekanisme Kematian dan Gangguan Neuro-kognitif pada Malaria Serebral dan Area untuk Intervensi

Dari gambar tersebut, dapat dikatakan bahwa, penemuan retinopati pada penderita malaria serebral yang masih bertahan hidup, dapat disertai dengan adanya kelainan neurologis pada penderitanya, hal ini disebabkan karena adanya proses infeksi dari *Plasmodium falciparum* di dalam otak penderitanya, dan kemudian menyebabkan perubahan fisiologis dari fungsi otak, seperti adanya peningkatan tekanan intrakranial, pembengkakan otak, kemudian adanya produk-produk inflamasi seperti sitokin, yang menyebabkan timbulnya berbagai kelainan neurologis pada penderitanya.

Berbagai kelainan neurologis pada pasien dengan malaria serebral yang dapat muncul antara lain adalah epilepsi, neurodisabilitas baru, dan juga gangguan perilaku yang mengganggu. Dari hasil penemuan tersebut, menunjukkan bahwa retinopati dengan malaria serebral menjadi faktor risiko untuk beberapa kelainan neurologis yang merugikan, termasuk epilepsi, gangguan perilaku yang mengganggu, dan neurodisabilitas yang dicirikan dengan gangguan motorik, sensorik, atau defisiensi bahasa. Kemudian sebagian besar gejala sisa, kemunculannya tertunda, dan tidak jelas pada saat keluar dari rumah sakit. Penyerapan parasit otak, juga merupakan ciri khas malaria serebral, dan satu-satunya metode yang tersedia untuk mengonfirmasi penyerapan di susunan saraf pusat, memerlukan analisa dari jaringan otak. Namun demikian, sulit untuk mengetahui bagaimana perwakilan populasi anak-anak dengan retinopati-

positif malaria serebral adalah semua anak-anak dengan malaria serebral.

Maka dari itu, penemuan retinopati pada kasus malaria serebral, yang sejak tahun 1993 diketahui dari studi pada anak-anak di Malawi, tetap memerlukan penelitian lebih lanjut, terkait dengan penemuan retinopati sebagai penanda prognostik pada penderita malaria serebral yang bertahan hidup.⁷⁻⁸ Perbedaan antara hasil tersebut mungkin dihasilkan dari perbedaan lokasi, subjek total, dan metode untuk menilai gangguan neurologis.

Simpulan

Retinopati merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dari malaria serebral. Namun, temuan yang tidak konsisten dalam penelitian yang kami pilih membuat retinopati masih dapat dipertanyakan sebagai penanda prognostik dari gangguan neurologis pada malaria serebral. Hal tersebut masih bisa menjadi penanda penting di masa depan dengan penelitian yang luas dan lebih baik di masa depan.

Laporan tinjauan sistematik mini ini diajukan dalam sesi ilmiah presentasi poster pada Bali Neurology Update 6th yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia cabang Denpasar, bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, dan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tanggal 6-9 September 2018 di Sanur, Bali.

Daftar Rujukan

1. World Health Organization. Malaria [Internet]. WHO. 2018 [cited 19 Agustus 2018]. Available from: http://www.who.int/ith/ITH_chapter_7.pdf
2. Elyazar IRF, Hay SI, Baird JK. Malaria distribution, prevalence, drug resistance, and control in Indonesia. *Advances in Parasitology*. 2011; 74:41-175.
3. Shikani HJ, et al. Cerebral malaria. *The American Journal of Pathology*. 2012; 181(5):1484-92.
4. Beare NA, et al. Redefining cerebral malaria by including malaria retinopathy. *Future Microbiology*. 2011; 6(3):349-55.
5. Idro R, Jenkins NE, Newton C. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcomes of cerebral malaria. *The Lancet Neurology*. 2005; 4(12):827-40.
6. Villaverde C, et al. Clinical comparison of retinopathy-positive and retinopathy-negative cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(5):1176-84.
7. Birbeck GL, et al. Blantyre Malaria Project Epilepsy Study (BMPEs) of neurological outcomes in retinopathy-positive paediatric cerebral malaria survivors: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(12):1173-81.
8. Boivin MH, et al. Developmental outcomes in Malawian children with retinopathy-positive cerebral malaria. *Tropical Medicine and International Health*. 2011; 16(3):263-71



SAWAR OTAK

I Gusti Ngurah Ketut Budiarsa, Ni Made Susilawathi, Faldi Yaputra,
I Putu Eka Widyadharna

Departemen Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 07 Februari 2019
Disetujui 25 Februari 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: faldiyap@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Ketut Budiarsa (et al). 2019.
Sawar Otak. Callosum Neurology Journal 2(1): 16-21.
DOI: 10.29342/cnj.v2i1.54

ABSTRAK

Sawar otak merupakan jembatan antara sirkulasi darah dan otak. Mekanisme pertahanan yang mengatur pertukaran molekul-molekul dari darah menuju ke otak. Terdapat tiga jenis sawar otak yaitu sawar darah-otak, sawar darah-cairan serebrospinal dan sawar darah-araknoid. Tulisan ini akan membahas

ketiga jenis sawar otak, mekanisme sawar otak, maupun pengantaran obat-obat sangat penting dengan berfokus pada sawar darah-otak yang merupakan sawar otak terluas permukaannya di otak.

Kata Kunci: sawar otak, sawar darah otak, neurovaskular

ABSTRACT

Brain barrier is a bridge between circulation and the brain. It selected the molecular changes and movements towards the brain. There are three types of brain barrier, the blood-brain barrier, the cerebrospinal- blood barrier, and the blood-arachnoid barrier. In this paper, we will discuss these three types of brain barrier,

focusing on the blood-brain barrier which is the broadest brain barrier. This paper aims to discuss further about the brain barriers which play an important role in physiological relationships and drug delivery

Keywords: brain barrier, blood-brain barrier, neurovascular

Latar Belakang

Pembuluh darah adalah komponen penting dalam sistem sirkulasi yang mampu menghantarkan darah ke seluruh tubuh untuk menjaga fungsi homeostasis organ dan jaringan. Mengatur pengantaran oksigen dan nutrisi, mengangkut sisa pembuangan metabolisme, dan memediasi signal kelenjar endokrin. Struktur vaskular dibentuk oleh beberapa segmen, arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena yang struktur penyusunnya berbeda-beda.^{1,2} Jaringan Otak juga membutuhkan suplai nutrisi untuk dapat menjalankan fungsinya dalam transmisi signal kimiawi dan elektrik. Fungsi otak diatur oleh homeostasis ion disekitar sinaps, yang merupakan elemen utama transmisi signal antar neuron. Pengantaran material diatur oleh sawar khusus baik secara anatomi maupun fisiologi, yang disebut sawar otak. Sawar otak ini sangat ketat dalam mengatur perpindahan material dari darah menuju struktur otak.³ Percobaan pertama untuk membuktikan adanya sawar darah-otak dan sawar darah - cairan serebrospinal dilakukan pertama kali oleh Paul Ehrlich pada akhir abad ke 19. Dia menyuntikkan zat pewarna ke dalam darah pada hewan coba dan menyadari zat pewarna menyebar ke seluruh organ, kecuali otak.^{1,2}

Dalam penelusuran lebih dalam, diketahui bahwa ada 3 sawar otak^{3,4}, yaitu:

- 1.Sawar darah otak
- 2.Sawar darah-cairan serebrospinal, pada epitel pleksus koroideus
- 3.Sawar darah-epitel araknoid, memisahkan darah dan cairan serebrospinal

Namun dalam sawar darah-cairan serebrospinal dan sawar darah-epitel araknoid ternyata tidak memiliki permukaan yang luas dibandingkan dengan sawar darah-otak. Oleh karena itu banyak penelitian yang hanya berfokus pada sawar darah - otak saja karena menjadi target utama untuk penghantaran obat ke jaringan otak.³

Pembahasan

Sawar Darah-Otak

Pada pembuluh kapiler otak, sel endotel membentuk struktur penghalang, di mana bagian permukaan luar dilapisi oleh membran basal yang terbentuk dari matriks ekstraseluler. Kapiler endotel ini dikelilingi oleh perisit, perpanjangan kaki astrosit, sel neuron, yang membentuk unit vaskularneurovaskular.^{1,4,5} Sawar darah otak terdiri dari selapis endotel tanpa fenestrasi dan vesikel sitoplasma. Struktur penghalang pada endotel ini mengontrol integritas sawar darah-otak, melalui transporter yang memediasi influks

dan efluks molekul spesifik pada sawar darah-otak.⁴ Selain sel endotel, struktur lain pembentuk neurovaskular unit ini seperti membran basal dan sel lainnya juga ikut berperan penting dalam mempertahankan fungsi sawar darah-otak. Luas permukaan sel endotel pembentuk sawar darah-otak mencapai 150-200cm²/g jaringan otak.⁶

Unit Neurovaskular

Selama perkembangan otak, kapiler berdiferensiasi menjadi sawar darah-otak. Permeabilitas sawar darah-otak dikendalikan oleh sifat biokimia endotel pembuluh darah mikrovaskular. Struktur biologis mikrovaskular otak merupakan hasil interaksi sel-sel endotel dengan membran basal dan sel glia (mikroglia dan astrosit), neuron dan perisit perivaskular. Keseluruhan struktur ini termasuk dalam unit neurovaskular.^{4,7}

Sel Endotel

Sel endotel berasal dari sel epitel selapis gepeng yang membentuk dinding pembuluh darah. Diameter arteri besar dan vena dapat terbentuk dari lusinan sel endotel, sedangkan kapiler yang paling kecil terbentuk oleh selapis sel endotel. Sel endotel akan melengkung untuk membentuk lumen pembuluh darah. Sel endotel sistem saraf pusat memiliki sifat yang unik dibandingkan dengan sel endotel di jaringan lain yaitu memiliki sifat mengatur ketat transportasi ion dan molekul antara darah dan otak. Sel endotel sistem saraf pusat memiliki *tight junction* (TJ) dan *adherence junction* (AJ), yang mengatur transportasi paraseluler. Sel endotel sistem saraf pusat diikat satu sama lain dengan TJ, yang membentuk pertahanan paraseluler yang kokoh terhadap molekul-molekul dan ion-ion. TJ bekerja dengan meningkatkan adhesi antar sel endotel pada bagian apikal membran sel.⁸

Sel Mural

Sel mural adalah sel yang menyelubungi pembuluh darah yang seluruhnya menyelimuti sel endotel mikrovaskular. Perisit adalah sel yang berada pada permukaan abluminal mikrovaskular dan melekat pada membran basal. Terdapat kesulitan dalam mempelajari perisit karena tidak adanya biomarker spesifik yang diekspresi oleh perisit, akibatnya perisit sering membingungkan dengan sel lain yang terdapat di permukaan mikrovaskular. Perisit memiliki perpanjangan membran sel menyelubungi permukaan abluminal endotel yang memiliki protein kontraktile, sehingga mampu berkontraksi untuk mengatur diameter kapiler. Walaupun membran perisit memanjang menyelubungi seluruh dinding endotel, namun badan sel tidak menyentuh sel endotel, tapi

dipisahkan oleh membran basal tempat mereka melekat.^{7,9}

Membran Basal

Membran basal adalah bagian penting dalam struktur sawar darah-otak. Mengelilingi sel endotel dan perisit. Sel endotel, perisit, dan membran basal berkontribusi dalam pembentukan lapisan ekstraseluler membran basal. Protein struktural (kolagen dan elastin), protein khusus (fibronektin dan laminin) dan proteoglikan. Membran basal juga mencakup matriks reseptor adhesi, yang disebut cell adhesion molecule (CAM), termasuk protein pemberi signal, yang membentuk matriks yang kompleks. Molekul ini diekspresikan pada sel vaskular, neuron, dan sel glia yang penting dalam menjaga fungsi sawar darah-otak.

Neuron

Neuron dapat meregulasi fungsi sawar darah-otak sebagai respon terhadap kebutuhan metabolik dengan menginduksi enzim-enzim khusus terhadap endotel sawar-otak. Endotel dan prosesus astrosit yang secara langsung dipersyarafi oleh neuron noradrenergik, serotonergik, kolinergik, dan GABA.⁷

Mikroglia

Mikroglia berperan sangat penting dalam mengatur respon imun di sistem saraf pusat. Ada 2 bentuk mikroglia: istirahat dan aktif. Saat istirahat, sel ini memiliki badan yang kecil dan panjang dan prosesus yang halus; sedangkan saat teraktifasi, mikroglia berada dalam bentuk yang siap untuk fagositosis.⁷

Fisiologi Sawar Darah-Otak

Seluruh sawar otak termasuk sawar darah-otak, sawar darah-carian serebrospinal, dan sawar darah-araknoid berperan sebagai penghalang fisik, metabolik dan imunologik. Sifatnya dinamis sesuai respon terhadap signal-signal baik dari darah maupun dari otak. Tight junction yang berada di dinding antar sel menghalangi proses difusi terhadap zat-zat yang bersifat polar melalui celah interseluler (jalur paraseluler). Sawar ini mampu ditembus oleh O₂ dan CO₂ dan molekul gas lainnya seperti helium, xenon, N₂ dan banyak gas anestetik lainnya. Sifat permeabel terhadap xenon dapat membantu pencitraan high resolution magnetic resonance menjadi lebih jelas. Larutan larut lemak dapat melewati sawar otak secara difusi. Pada prinsipnya, sawar darah-otak juga mampu dilewati oleh air, namun terdapat penghalang pada bagian apikal dan basal membran yang bersama dengan ektoenzim dan endoenzim mengatur hanya molekul terlarut yang dapat berdifusi dan sisanya akan diefluks.¹⁰

Molekul besar (peptida dan protein) dengan peran tertentu pada sistem saraf pusat masuk ke dalam otak dengan regulasi tertentu secara transitoris adsorptif dan mediasi reseptor (ART dan RMT). Peptide yang lebih kecil dapat melewati sawar darah-otak secara endositosis atau mekanisme RMT. Hampir 98% molekul tidak ditransportasi secara bebas melewati sawar darah-otak. Sawar darah-otak juga mengatur masuknya leukosit dan sistem imun yang berfungsi untuk imunitas sistem saraf pusat. Migrasi leukosit termasuk kompleks yaitu adhesi molekul pada permukaan leukosit dan sel endotel vaskular. Perlekatan leukosit dimediasi oleh integrins VLA-4 dan adhesi molekul seperti ICAM-1, VCAM -1 dan PECAM-1, yang berkontribusi dalam adhesi, dan migrasi leukosit di sistem saraf pusat.¹⁰

Transportasi melewati sawar darah-otak

Transfer molekul pada sawar darah-otak sangat penting dalam mengatur fungsi otak, berbeda dengan sel endotel di perifer, sel endotel memiliki kapasitas transitoris yang terbatas (transportasi dengan mediasi vesikel), yang menjadi pembatas dalam transportasi molekul ke otak. Ada 4 mekanisme transportasi molekul ke otak secara fisiologis³:

1. Transfer pasif atau difusi
2. Mediasi protein karier
3. Transporter efluks dengan ikatan ATP
4. Sistem transportasi untuk makromolekul

Transfer pasif atau difusi. Difusi pasif pada sawar darah-otak melalui difusi hidrofilik paraseluler atau difusi lipofilik paraseluler. Kebanyakan faktor penting penentu difusi adalah kelarutan dalam lemak, jumlah ikatan hidrogen, dan berat molekul. Secara umum ada 5 syarat yang dapat menentukan transportasi aktif dapat terjadi menuju jaringan otak.

Obat-obat lipofilik lebih kecil dari 400-600 Da dapat melewati endotel secara bebas, molekul yang memiliki ikatan hidrogen <10 dapat masuk ke otak melalui rute transeluler. Basa yang membawa ion positif lebih mudah untuk menembus darah-otak karena sifat alamiah kation. Adanya TJ dan AJ adalah penyebab utama adanya tahanan pada sawar darah-otak.³

Mediasi protin karier. Adanya TJ sebagai molekul adhesi, membatasi difusi paraseluler lebih ketat, sehingga glukosa dan asam amino tidak dapat lewat. Transporter yang terletak di sel endotel menjadi solusi untuk hal ini. Terdapat beberapa protein di sel endotel yang membantu molekul tertentu seperti glukosa, asam amino, asam monokarboksilat, hormon, asam lemak,

nukleotida, anion organik, amin, kolin, dan vitamin. Salah satu yang telah banyak dipelajari adalah GLUT 1, yang membantu transportasi glukosa dari sirkulasi darah ke otak. Selain untuk transportasi glukosa, GLUT1 juga penting untuk otak dapat berfungsi normal. Jika terjadi defisiensi GLUT1 pada manusia dapat mengakibatkan kejang infantile dan retardasi mental, dan penelitian juga menunjukkan GLUT1 sangat penting untuk integritas sawar darah-otak dan transportasi glukosa di otak.^{3,10} Konsentrasi glukosa, terutama keadaan hipoglikemia menginduksi upregulation GLUT1, sedangkan keadaan hiperglikemia tidak memicu efek apapun.¹⁰ Contoh lain protein karier adalah LAT1 untuk asam amino yang besar. Beberapa obat yang menyerupai asam amino menggunakan jalur ini untuk mencapai jaringan otak. Walaupun mekanisme protein karier ini merupakan jalur yang paling baik untuk penghantaran obat ke otak, sifat ikatan dengan protein spesifik dan ikatan kinetiknya, menjadi batasan pada jalur ini.³ Transporter efluks dengan ikatan ATP. Selain sistem protein karier, ada juga sistem efluks aktif pada sawar darah-otak, yang paling penting adalah P-glycoprotein (Pggs), multidrug resistance-associated proteins (MRPs), dan breast cancer resistance protein (BCRP). Ekspresi Pggs sangat tinggi pada pasien dengan tumor dan epilepsi, yang membatasi obat-obatan ke jaringan otak yang dikarenakan tidak cukupnya konsentrasi obat pada ruang ekstraseluler karena efluks obat-obatan kembali ke sirkulasi. Sebaliknya penghambatan transporter ini akan meningkatkan penetrasi obat yang ditargetkan ke otak.³ Transport makromolekul. Molekul besar seperti hormon pertumbuhan dan protein lainnya menggunakan jalur pinositosis dan transitosit melewati sel endotel untuk mencapai otak. Pinositosis adalah endositosis, molekul akan diambil dan melewati membran sel endotel. Ada 3 jenis endositosis: fluid - phase endocytosis, adsorptive endocytosis (AMT), dan receptor - mediated endocytosis (RMT). Muatan negatif pada permukaan sel endotel akan berinteraksi dengan muatan positif pada protein atau molekul di darah, sehingga terjadi mekanisme AMT. Contoh molekul yang menggunakan transportasi ini adalah albumin. Transitositosis adalah jalur transportasi yang khusus. Fungsi utama transitositosis adalah transfer molekul berukuran besar dari apikal atau lumen sel endotel ke sisi abluminal sel endotel menggunakan membran-bound vesicle.^{3,8,10}

Sawar Darah-Cairan Serebrospinal

Serupa dengan sawar darah-otak struktur dari sawar darah-cairan serebrospinal juga terdiri atas selapis endotel yang membentuk pleksus koroideus, yang memisahkan molekul-molekul di darah dengan cairan serebrospinal. Kapiler pleksus koroideus ini memiliki diameter (50 μ m) yang lebih lebar dibandingkan dengan mikrovaskular (8 μ m). Permukaan sel endotelnya meningkat karena adanya mikrovili.¹¹ Permukaan sel epitel pleksus koroid pembentuk sawar darah-cairan serebrospinal merupakan sawar kedua terluas setelah sawar darah-otak.⁶ Namun, sawar darah - cairan serebrospinal ini memiliki fenestrasi pada sel endotelnya yang memungkinkan perpindahan molekul-molekul di darah ke cairan serebrospinal.^{5,11}

Oleh karena itu, sel epitel pleksus koroideus yang diikat oleh *tight junctions* berperan penting dalam menjaga integritas pertahanan sawar darah-cairan serebrospinal.¹¹

Ada penelitian terakhir yang melaporkan bahwa jembatan penghubung antar sel endotel yang melapisi ventrikel otak, terbuka.⁵

Pleksus koroid terdapat pada sepanjang ventrikel empat dekat dengan dasar otak dan pada ventrikel lateral. Fungsi pleksus koroid adalah membentuk cairan serebrospinal dan mengatur konsentrasi molekul dalam cairan serebrospinal dengan beberapa mekanisme transportasi.¹¹ Cairan ekstraseluler lainnya, cairan interstitial, berasal dari sekresi pada endotel sawar-darah otak. Cairan interstitial ini juga berperan dalam pembentukan cairan serebrospinal sekitar 10-60%. Sekresinya dipicu oleh perbedaan gradien ion dan osmotik oleh pompa Na⁺/K⁺ yang terdapat pada permukaan luminal endotel sawar darah-otak dan pada bagian apikal epitel pleksus koroid, mengakibatkan aliran cairan.⁶

Sawar darah-araknoid

Sawar darah-araknoid merupakan sawar ketiga yang terdiri dari epitel avaskular, melapisi dura, dan menutupi seluruh sistem saraf pusat. Sawar darah-araknoid ini juga membentuk lapisan penghalang, namun karena area permukaannya sempit dan avaskular, kemampuannya sebagai sawar otak sering diabaikan dalam pertukaran darah ke sistem saraf pusat.⁶

Simpulan

Sawar otak dibentuk oleh 3 struktur, yaitu sawar darah-otak, sawar darah-araknoid, dan sawar darah-cairan serebrospinal. Namun, struktur yang terpenting adalah sawar darah-otak yang permukaannya paling luas dan sebagai target

dalam pengobatan terhadap kelainan struktur otak.

Daftar Rujukan

1. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9):1965.
2. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 Oktober 2010;23(4):858–83.
3. Gürsoy-Özdemir Y, Tas YC. Anatomy and Physiology of the Blood–Brain Barrier. Dalam: *Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors*. Elsevier; 2017. hlm.3–13.
4. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience*. 2006;7(1):41.
5. Ueno M, Chiba Y, Murakami R, Matsumoto K, Kawauchi M, Fujihara R. Blood–brain barrier and blood–cerebrospinal fluid barrier in normal and pathological conditions. *Brain tumor pathology*. 2016;33(2):89–96.
6. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):13–25.
7. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood–brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain research reviews*. 2010;64(2):328–363.
8. Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015;7(1):a020412.
9. Mills SJ, Cowin AJ, Kaur P. Pericytes, mesenchymal stem cells and the wound healing process. *Cells*. 2013;2(3):621–634.
10. Serlin Y, Shelef I, Knyazer B, Friedman A. Anatomy and physiology of the blood–brain barrier. Dalam: *Seminars in cell & developmental biology*. Elsevier; 2015. hlm. 2–6.
11. Adam R, Kim KS, Schrotten H. Role of the blood-brain barrier and blood-CSF barrier in the pathogenesis of bacterial meningitis. Dalam: *Pediatric Infectious Diseases Revisited*. Springer; 2007. hlm.199–237.



DIZZINESS DAN VERTIGO DENGAN KETERKAITAN SISTEM VERTEBROBASILER

Ida Bagus Kusuma Putra, Felix Adrian

Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 22 Februari 2019
Disetujui 23 Februari 2019
Publikasi 28 Maret 2019
Korespondensi: felixad1985@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Kusuma Putra (et al). 2019.
Dizziness dan vertigo dengan keterkaitan system
vertebrobasiler. Callosum Neurology Journal 2(1): 18-
24.
DOI: 10.29342/cnj.v2i1.56

ABSTRAK

Empat juta lebih pasien datang dengan keluhan dizziness maupun vertigo. 5 % pasien yang datang dengan keluhan dizziness dan vertigo ternyata memiliki penyakit stroke. 90% Transient ischemic attack (TIA) pada sirkulasi posterior memiliki keluhan vertigo yang biasanya dihiraukan oleh petugas medis. HINTS PLUS (head impulse, tipe nistagmus, skew deviation) ditambah keluhan hilangnya pendengaran yang diperiksa dengan gesekan tangan, dikatakan bisa

menyingkirkan kemungkinan dari stroke lebih akurat bahkan dari MRI. 4 sindrom pada pasien dengan keluhan intermiten atau kontinu dizziness, dapat dibagi menjadi triggered episodic vestibular syndrome (t-EVS), spontaneous EVS (s-EVS), traumatik/toksik acute vestibular syndrome (t-AVS), spontaneous AVS (s-AVS).

Kata Kunci: vertigo, pusing, HINTS, vertebrobasiler

ABSTRACT

More than 4 million patients present with dizziness or vertigo. 5% of patients who come with complaints of dizziness and vertigo actually have a stroke. 90% Transient ischemic attack (TIA) in the posterior circulation has complaints of vertigo which is usually ignored by medical personnel. HINTS PLUS (head impulse, type of nystagmus, skew deviation) plus complaints of hearing loss examined by hand friction, is said to eliminate the possibility of

more accurate stroke even from MRI. 4 syndrome in patients with intermittent complaints or continuous dizziness, can be divided into triggered episodic vestibular syndrome (t-EVS), spontaneous EVS (s-EVS), traumatic / toxic acute vestibular syndrome (t-AVS), spontaneous AVS (s-AVS).

Keywords: vertigo, dizziness, HINTS, vertebrobasilar

Latar Belakang

Keluhan gangguan keseimbangan dan vertigo merupakan keluhan umum yang membuat pasien datang untuk berobat. Sekitar 4.4 juta pasien datang dengan keluhan dizziness maupun vertigo. Sekitar 5 % pasien yang datang dengan keluhan gangguan keseimbangan dan vertigo disebabkan oleh stroke. Salah diagnosis pada pasien dengan stroke dengan keluhan gangguan keseimbangan terjadi sekitar 10%, terutama pada usia muda (<50 tahun) dan perempuan. Dari sebuah register berbasis populasi di Amerika Serikat pasien datang dengan keluhan gangguan keseimbangan memiliki resiko 50 kali lipat masuk ke rumah sakit dengan diagnosa stroke dalam 7 hari setelah dipulangkan dari IGD. 90% Transient Ischemic attack (TIA) pada sirkulasi posterior memiliki keluhan vertigo yang biasanya dihiraukan oleh petugas medis.

CT scan memiliki sensitivitas yang rendah (7-16%) dalam menegakan diagnosa stroke iskemik akut, khususnya pada fosa posterior. MRI dengan diffusion-weighted imaging (DWI) gagal mendiagnosa stroke pada 15-20% pasien dengan akut infark fosa posterior dengan awitan kurang dari 48 jam setelah awitan. Walaupun dari data tersebut yang terlewat dengan MRI-DWI adalah stroke yang sangat kecil (diameter <1 cm), tetapi kecil bukan berarti tidak berbahaya, karena 50% dari pasien tersebut mempunyai stenosis arteri besar atau diseksi, yang akan meningkatkan resiko stroke berulang.

Sebuah studi mengatakan bahwa stroke serebelar yang telat di diagnosa akan mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Data menunjukkan sekitar 15000 sampai 25000 kasus mengalami suatu morbiditas yang disebabkan karena misdiagnosa pada saat penerimaan pasien diawal. Hal ini menunjukkan sampai saat ini cara kita menegakan diagnosa masih belum optimal.¹

Definisi

Keseimbangan adalah kemampuan untuk mempertahankan orientasi tubuh dengan lingkungan sekitarnya. Keseimbangan pada manusia diatur oleh input yang bersifat kontinu dari sistem vestibular, proprioseptif dan visual. Impuls dari ketiga sistem ini akan mengalami proses integrasi dan modulasi di batang otak, serebelum dan serebral. Sistem arteri vertebrobasiler memberikan perfusi menuju medula oblongata, serebelum, pons, mesensefalon, talamus dan korteks oksipital. Oklusi pada sistem pembuluh darah besar didalam sistem ini biasanya akan berakibat pada disabilitas dan kematian. Gangguan pada sistem yang berperan pada sistem

keseimbangan ini akan menimbulkan gangguan keseimbangan secara definisi, gangguan keseimbangan / dizziness merupakan suatu gangguan sensasi atau kerusakan orientasi spasial tanpa distorsi sensasi gangguan gerak dan vertigo sebagai sensasi gerak ketika tidak ada sensasi gerak yang muncul.¹⁻³

Timing, Triggers dan Targeted Examination

Sebuah akronim berbahasa inggris TiTraTE yang merupakan singkatan dari timing, triggers dan targeted examination. Timing (waktu) melihat aspek dari onset, durasi dan evolusi dari gangguan keseimbangan. Triggers (faktor pencetus) fokus pada aksi, gerakan atau situasi yang memprovokasi dari keluhan gangguan keseimbangan pada pasien dengan gejala yang intermitent. Pada kasus akut, berdasarkan waktu dan faktor pencetus memunculkan 4 kemungkinan sindrom pada pasien yang datang ke ruang emergensi dengan keluhan intermiten atau kontinu dizziness, yaitu triggered episodi vestibular syndrome (t-EVS), spontaneous EVS (s-EVS), traumatic/ toxic acute vestibular syndrome (t-AVS), spontaneous AVS (s-AVS). Kebanyakan pasien TIA datang dengan keluhan s-EVS dan kebanyakan pasien dengan stroke dan perdarahan datang dengan s-AVS (dengan beberapa pengecualian). Pada tabel 1 menggambarkan akibat dizziness atau vertigo pada kasus vaskular sedangkan pada gambar 1 dan gambar 2 menggambarkan pembagian keluhan dizziness kedalam 4 kategori.

Episodic Vestibular Syndrome

Secara defisini dikatakan sebagai sebuah sindrom klinis dengan vertigo transient, dizziness dan ketidak seimbangan yang bertahan dari detik sampai beberapa jam, dan terkadang sampai beberapa hari, dan yang terkadang disertai dengan gejala gangguan sistem vestibular (nausea, nistagmus, dan jatuh mendadak).¹

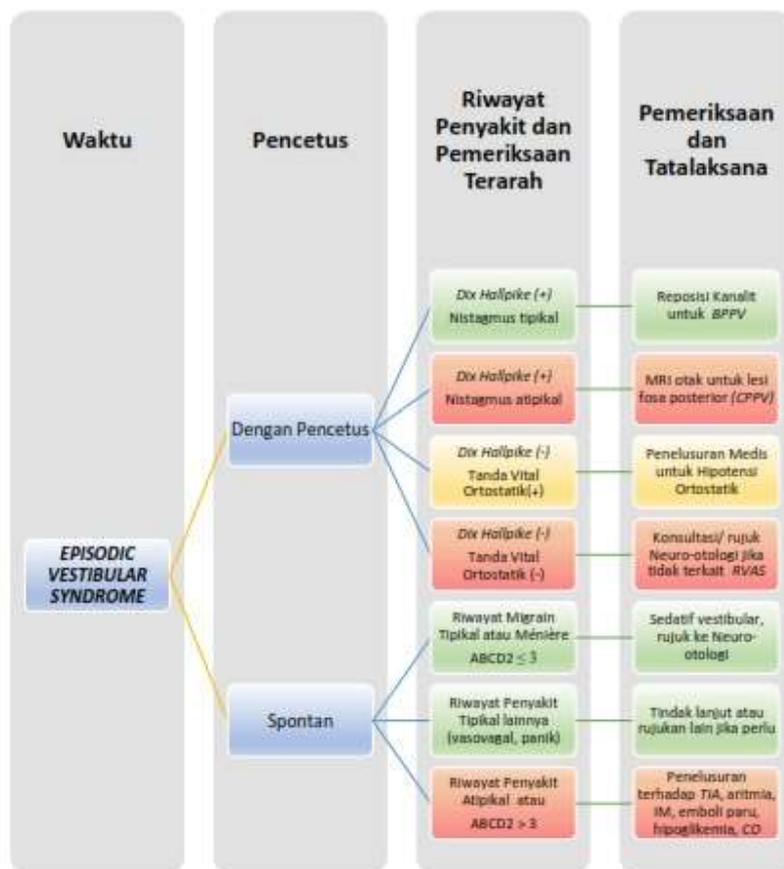
Triggered Episodic Vestibular Syndrome

Pada triggered episodik vestibular syndrome, keluhan biasanya berlangsung dalam hitungan detik sampai menit. Dengan faktor pencetus paling sering disebabkan oleh pergerakan kepala atau perubahan posisi tubuh (berdiri dari posisi duduk maupun terlentang). Klinisi harus bisa membedakan apakah ini merupakan suatu yang dipicu atau merupakan suatu eksaserbasi. Karena suatu pergerakan kepala akan mengeksaserbasi suatu keluhan pusing yang disebabkan oleh masalah vestibular, baik itu merupakan suatu yang benign maupun suatu yang berbahaya, sentral maupun perifer, akut maupun kronik.

Pada ruang emergensi, keluhan benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) merupakan keluhan ke 2 terbanyak setelah hipotensi ortostatik pada kasus t-EVS. Diagnosis BPPV di konfirmasi dengan tes reposisi kanalis yang spesifik dan juga dengan mengevaluasi nistagmus yang sesuai dengan kanalis yang terkait. Posterior kanal BPPV merupakan yang paling sering. Posterior BPPV biasanya menghasilkan transient, kresendo-dekresendo upbeat torsional nistagmus yang bertahan kurang dari 1 menit. BPPV pada kanalis horizontal merupakan kedua yang terbanyak. Gejala berupa transient horizontal nistagmus yang berlangsung kurang dari 90 detik. Pasien dengan atipikal nistagmus berupa persistent positional downbeat atau horizontal nistagmus, tidak ada latensi, biasanya disebut dengan sentral paroksisimal positional vertigo. Sentral paroksisimal vertigo biasanya disebabkan oleh sebab sentral yang benign, biasanya disebabkan oleh karena

intoksikasi alkohol atau vestibular migren, tetapi bisa juga disebabkan oleh lesi struktural pada posterior fossa.

Secara keseluruhan t-EVS sangat jarang disebabkan oleh karena penyakit serebrovaskular, tetapi ada 2 sebab vaskular yang harus dipikirkan yaitu stroke yang kecil atau perdarahan dekat ventrikel 4 yang sering kali menyebabkan sentral paroksisimal vertigo. Sebab lain yang juga cukup jarang adalah rotational vertebral artery syndrome, yang disebabkan rotasi leher yang hebat ke arah lateral akan mengakibatkan oklusi mekanik pada satu atau kedua vertebral arteri dimana akan menyebabkan keluhan vertigo dan nistagmus ketika posisi kepala menoleh ke arah yang terganggu. Keluhan ini bahkan akan muncul pada saat pasien berdiri tegak, sehingga tidak sulit membedakan dengan sentral paroksisimal positional vertigo.¹



Gambar 1. Episodic Vestibular Syndrome (EVS)

Keterangan:

BPPV: Benign Paroxysmal Positional Vertigo; CPPV: Central Paroxysmal Positional Vertigo; RVAS: Rotational Vertebral Artery Syndrome; TIA: Transient Ischemic Attack; IM: Infark Miokard; CO: Carbon Monoxide

Spontaneous Episodic Vestibular Syndrome

Mayoritas pasien dengan keluhan s-EVS mengalami keluhan yang bertahan dalam hitungan menit sampai jam. Biasanya disertai dengan faktor predisposisi seperti dehidrasi, kurang tidur, atau

makanan terteru, dan faktor pencetus yang belum tentu yang bersifat langsung. Keluhan seringkali sudah menghilang ketika pasien dilakukan pemeriksaan dan evaluasi lebih banyak berdasarkan dari anamnesis dengan pasien. Bila

gejala masih bertahan pada saat dilakukan pemeriksaan, pemeriksaan mata seperti pada s-AVS bisa untuk membedakan apakah suatu proses sentral atau perifer.¹

Penyakit meniere biasanya contoh pada kasus s-EVS, walaupun yang paling sering terjadi adalah vestibular migren. Sebab lain yang benign seperti vasovagal presyncope dan serangan panik. Sedangkan sebab yang serius, pada serebrovaskular biasanya disebabkan oleh TIA vertebrobasiler, kardiorespiratori biasanya disebabkan oleh aritmia jantung, dan pada kasus endokrin paling sering disebabkan oleh karena hipoglikemia. Aritmia harus tetap dipikirkan walaupun keluhan pasien hanya pusing berputar. Walaupun sangat jarang, pasien dengan perdarahan subaraknoid bisa datang dengan keluhan s-EVS.¹

Beberapa studi menunjukkan bahwa keluhan pusing, gangguan keseimbangan dan vertigo merupakan keluhan premonitori pada kasus verterbobasiler TIA. Keluhan ini mendahului beberapa hari sebelum stroke fosa posterior.

Ketika keluhan TIA pada gangguan pembuluh darah anterior inferior serebelar arteri yang memberikan cabang pada arteri labirintin, pasien akan mengeluhkan vertigo dengan gejala auditori berupa tuli sensorineural unilateral dan nistagmus tipe perifer yang disebabkan karena iskemia pada labirintin. Keluhan tersebut menyerupai keluhan pasien dengan Meniere. Keluhan pusing dan gangguan keseimbangan bisa juga disebabkan oleh karena diseksi arteri vertebralis, yang biasanya mengenai pasien yang berusia lebih muda yang disebabkan, karena cedera minor pada leher, olah raga angkat berat, postur kepala abnormal, manipulasi ciropraktik.¹

Acute Vestibular Syndrome

AVS diartikan sebagai sebuah sindrom klinis dengan onset yang akut, vertigo kontinu, pusing atau gangguan keseimbangan yang bertahan dalam hitungan hari sampai minggu dan umumnya merupakan gejala yang baru, disertai dengan disfungsi sistem vestibular (muntah, nistagmus dan ketidak stabilan postur). Penting untuk mengetahui apaan pasien dengan gejala AVS mengalami perburukan kondisi (ekserbasi) bila melakukan pergerakan kepala. Keluhan eksaserbasi tersebut harus dibedakan dengan pergerakan kepala yang memang betul menyebabkan pusing. Untuk membedakannya pasien dengan t-EVS tidak mengalami keluhan sampai melakukan pergerakan kepala kesalah satu sisi yang terganggu. Sedangkan pada AVS pusing timbul baik pada istirahat dan memburuk dengan perubahan posisi kepala.¹ Ada 10 pitfal dan pearls pada pasien dengan akut dizziness atau vertigo yang akan dijabarkan pada tabel 2

Traumatic/Toxic AVS

Pada pasien dengan t-AVS, sebab paling sering adalah trauma kepala atau toksikasi obat. Obat seperti antikonvulsan atau aminoglikosid. Keracunan karbon monoksida juga harus dipikirkan. Kebanyakan pasien mengalami keluhan hanya 1 kali dengan serangan yang akut, dan membaik secara gradual dalam beberapa hari atau minggu ketika eksposur nya sudah tidak ada. Yang penting pada kasus serebrovaskular pada t-AVS pada pasien dengan keluhan yang tumpang tindih, seperti pasien dengan kerusakan pada labirintin karena trauma kepala atau intoksikasi alkohol dengan riwayat jatuh akan menutupi kelainan yang sebenarnya seperti diseksi arteri vertebralis yang menyebabkan infark serebelar.

Tabel 2. Sepuluh kesulitan dan pedoman dari keluhan vertigo dan *dizziness*

Kesulitan	Pedoman	Keterangan
<i>True</i> Vertigo selalu melibatkan gangguan telinga tengah	Fokus pada waktu dan faktor pencetus daripada tipe vertigo	Gangguan serebrovaskular seringkali dengan simptom <i>true</i> vertigo. ³
Gejala penyerta auditorik hanya pada kasus perifer	Hati hati kelainan auditorik pada kasus vaskular	Lateral pontine dan stroke pada telinga dalam seringkali menyebabkan tinitus dan hilang pendengaran. ^{6,7}

Spontaneous AVS

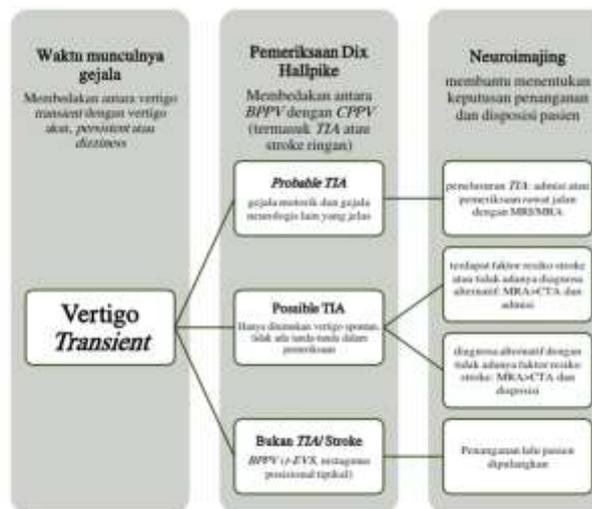
Pasien dengan s-AVS penting untuk dievaluasi pemeriksaan mata, karena bisa membedakan apakah ini lesi perifer atau lesi sentral. Kejadian paling sering pada s-AVS adalah neuritis vestibularis. Sekitar 10 sampai 20% pasien dengan s-AVS mengalami stroke (khususnya stroke pada batang otak maupun pada serebelum yang mengenai

sekitar 95% pasien dengan s- AVS). Sering kali serangan stroke muncul setelah serangan pusing yang berlangsung selama beberapa minggu sampai berapa bulan sebelumnya, yang menggambarkan gejala premonitori dari TIA. Sebab yang lain dari s-AVS adalah defisiensi thiamin dan juga ensefalitis listeria.

Pemeriksaan HINTS (head impulse, tipe nistagmus, skew deviation) ditambah keluhan hilangnya pendengaran yang diperiksa dengan gesekan tangan, dikatakan bisa menyingkirkan kemungkinan dari stroke lebih akurat bahkan dari MRI.

Pemeriksaan HINTS ini bisa dilakukan pada pasien dengan s-AVS dan s-EVS (bila pada pemeriksaan keluhan masih dirasakan). HINTS tidak bisa dipakai pada pasien dengan sindrom yang lain, khususnya t-EVS karena pemeriksaan head impulse yang normal bias menyebabkan kesalahan mendiagnosa stroke pada pasien yang secara umum merupakan pasien dengan BPPV. Pasien dengan perdarahan serebelar

sangat jarang datang hanya dengan keluhan dizziness atau tanpa defisit neurologi yang jelas (contoh disarteria) dan hanya sekitar 5% pasien dengan gangguan serebrovaskular datang dengan gambaran s-AVS merupakan perdarahan, sisanya merupakan stroke iskemik. Bila pasien dengan gambaran isolated dizziness tidak dianjurkan melakukan pemeriksaan dengan CT scan kepala tanpa kontras, hal ini karena CT Scan kepala sensitif untuk membedakan stroke perdarahan dan stroke sumbatan tetapi untuk mengevaluasi akut iskemia fosa posterior pada pasien dengan keluhan isolated dizziness.¹



Gambar 3. Tatalaksana vertigo pada pasien dengan keluhan transien vertigo¹



Gambar 4. Tatalaksana pada pasien dengan vertigo akut¹

Neuroimaging

Secara ideal pasien dengan keluhan dizziness yang akut membutuhkan pencitraan. MRI lebih diutamakan dibandingkan dengan CT scan pada mayoritas kasus. Kecuali bila kita sangat memerlukan untuk mengeksklusi kemungkinan perdarahan sebelum tindakan trombolisis atau untuk mengetahui diseksi arteri vertebralis menggunakan CT angiografi.¹⁷ Waktu yang tepat untuk melakukan tindakan MRI juga sangat penting, karena resiko false negatif pada 48 jam pertama. Pada beberapa kasus penting untuk melakukan MRI ulangan bila hasil HINTS tes mencurigakan kearah proses sentral tetapi hasil MRI tidak menunjukkan suatu yang signifikan.¹

Simpulan

Secara umum pada kasus akut, berdasarkan waktu dan faktor pencetus memunculkan 4 kemungkinan sindrom pada pasien yang datang ke ruang emergensi dengan keluhan intermiten atau kontinu dizziness, yaitu triggered episodic vestibular syndrome (t-EVS), spontaneous EVS (s-EVS), traumatik/toksik acute vestibular syndrome

(t-AVS), spontaneous AVS (s-AVS). Kebanyakan pasien TIA datang dengan keluhan s-EVS dan kebanyakan pasien dengan stroke dan perdarahan datang dengan s-AVS (dengan beberapa pengecualian).

Untuk membedakan apakah suatu keluhan dizziness atau vertigo penting untuk dilakukan pemeriksaan HINTS PLUS (head impulse, tipe nistagmus, skew deviation) ditambah keluhan hilangnya pendengaran yang diperiksa dengan gesekan tangan, dikatakan bisa menyingkirkan kemungkinan dari stroke lebih akurat bahkan dari MRI.

Secara ideal pasien dengan keluhan dizziness yang akut membutuhkan pencitraan. MRI lebih diutamakan dibandingkan dengan CT scan pada mayoritas kasus. Kecuali bila kita sangat memerlukan untuk mengeksklusi kemungkinan perdarahan sebelum tindakan trombolisis atau untuk mengetahui diseksi arteri vertebralis menggunakan CT angiografi. MRI DWI sensitif pada stroke batang otak pada 72 jam sampai 100 jam paska infark.

Daftar Rujukan

1. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, Gold DR, Zee DS, Urrutia VC and Newman-Toker DE. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke*. 2018;49:788-795.
2. Thursiana C and Dewati E. Pedoman Tatalaksana Vertigo. 2017;1.
3. Aninditha.T. Buku Ajar Neurologi. 2017.
4. Ertl L, Morhard D, Deckert-Schmitz M, Linn J and Schulte-Altdorneburg G. Focal subarachnoid haemorrhage mimicking transient ischaemic attack--do we really need MRI in the acute stage? *BMC Neurol*.2014;14:80.
5. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR and Baloh RW. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*.2006;67:1178-83.
6. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS, Mantokoudis G, Hanley DF, Zee DS and Kattah JC. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med*.2013;20:986-96.
7. Ozono Y, Kitahara T, Fukushima M, Michiba T, Imai R, Tomiyama Y, Nishiike S, Inohara H and Morita H. Differential diagnosis of vertigo and dizziness in the emergency department. *Acta Otolaryngol*. 2014;134:140-5.
8. Newman-Toker DE. Symptoms and signs of neuro-otologic disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:1016-40.
9. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH and Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40:3504-10.
10. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC and Savitz SI. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med*. 2011;57:42-5.
11. Gottesman RF, Sharma P, Robinson KA, Arnan M, Tsui M, Ladha K and Newman-Toker DE. Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection: a systematic review. *Neurologist*. 2012;18:245-54.
12. Newman-Toker DE, Moy E, Valente E, Coffey R and Hines AL. Missed diagnosis of stroke in the emergency department: a cross-sectional analysis of a large population-based sample. *Diagnosis (Berl)*. 2014;1:155-166.
13. Kerber KA, Burke JF, Brown DL, Meurer WJ, Smith MA, Lisabeth LD, Morgenstern LB and Zahuranec DB. Does intracerebral haemorrhage mimic benign dizziness presentations? A population based study. *Emerg Med J*. 2012;29:43-6.

14. Lawhn-Heath C, Buckle C, Christoforidis G and Straus C. Utility of head CT in the evaluation of vertigo/dizziness in the emergency department. *Emerg Radiol.* 2013;20:45-9.
15. Newman-Toker DE, Della Santina CC and Blitz AM. Vertigo and hearing loss. *Handb Clin Neurol.* 2016;136:905-21.
16. Axer H, Grassel D, Bramer D, Fitzek S, Kaiser WA, Witte OW and Fitzek C. Time course of diffusion imaging in acute brainstem infarcts. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:905-12.



TERAPI SEL PUNCA NEURAL PADA STROKE ISKEMIK

Ida Bagus Kusuma Putra, Rindha Dwi Sihanto, I Putu Eka Widyadharm

Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 02 Februari 2019

Disetujui 20 Februari 2019

Publikasi 28 Maret 2019

Korespondensi: rindhasihanto@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Kusuma Putra (et al). 2019.

Terapi sel punca neural pada stroke iskemik. Callosum

Neurology Journal 2(1): 25-28.

DOI: 10.29342/cnj.v2i1.53

ABSTRAK

Stroke merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di Indonesia, namun hingga saat ini belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan penyakit stroke. Masih sedikit fokus penelitian mengenai pengobatan guna menyembuhkan kondisi stroke. Terapi dengan sel punca telah banyak

dipergunakan untuk berbagai penyakit yang belum dapat disembuhkan dengan obat-obatan modern, termasuk untuk kondisi stroke. Tulisan ini mengangkat tema terapi sel punca sebagai terapi penyakit stroke iskemik.

Kata Kunci: sel punca, stroke iskemik, stroke

ABSTRACT

Stroke is one of the highest causes of death in Indonesia, but until now there is no treatment that can cure stroke. There is still little research focus on treatment to cure stroke conditions. Therapy with stem cells has been widely used for various diseases that cannot

be cured with modern medicines, including for stroke conditions. This paper raises the theme of stem cell therapy as a therapy for ischemic stroke.

Keywords: stem cell, ischemic stroke, stroke

Latar Belakang

Sekitar 85% kasus stroke disebabkan oleh stroke iskemik atau infark parenkim otak. Stroke infark pada dasarnya terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak. Penurunan aliran darah yang semakin parah dapat menyebabkan kematian jaringan otak. Sampai sekarang ini stroke belum dapat disembuhkan walaupun dengan menggunakan berbagai macam pengobatan.¹

Terapi stroke dengan sel punca makin berkembang.² Steinberg dan rekan-rekannya dari Universitas Stanford (2008) melakukan penelitian dengan menggunakan sel punca embrional untuk memulihkan tikus yang terkena stroke.³ Dengan pemberian terapi sel punca neural, sel-sel neuron yang rusak pada tikus yang terkena stroke dapat tergantikan dengan sel neuron baru oleh karena sel punca merupakan sel yang belum dewasa dan mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel sesuai dengan letak sel tersebut di dalam tubuh. Kultur sel punca dapat menghasilkan sel-sel neuron baru yang kemudian dapat menumbuhkan aksonnya menuju lokasi yang tepat di otak. Terapi alternatif dengan sel punca neural diharapkan dapat memulihkan disabilitas pada penyandang stroke.⁴

Pembahasan

Sel Punca

Sel punca yang saat ini sering digunakan untuk penelitian biomedik ialah sel punca embrional. Sel punca adalah sel yang belum berdiferensiasi, namun dapat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel (pluripoten atau multipoten). Sel punca memiliki dua sifat unik. Sifat pertama adalah kapasitas mereka untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri. Sel punca dapat membuat replika sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel. Kemampuan kedua adalah berdiferensiasi menjadi sel lain. Sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan sel lainnya. Dengan potensi demikian, sel punca dipandang lebih bernilai untuk digunakan dalam transplantasi sel dibandingkan sel jenis lain dalam tubuh manusia.²

Sel punca embrional

Kehidupan setiap manusia di mulai dari proses fertilisasi antara spermatozoa dan oosit di ampulla tuba falopi, yang selanjutnya menghasilkan sebuah sel yaitu zigot. Pada zigot, materi genetik yang tersimpan di dalamnya merupakan kesatuan dari

spermatozoa dan oosit. Sel zigot aktif membelah dan menghasilkan sel-sel blastomer dalam jumlah yang berlipat ganda (2,4, dan seterusnya). Dengan demikian, pada hari ke-3 sampai ke-4 pasca fertilisasi, blastomer yang terbentuk telah berjumlah delapan sel.² Setelah mencapai tahapan ini, embrio akan mulai mengalami kompaksi dan disebut morula, yang ditandai oleh adanya ikatan antar blastomer yang cukup kuat. Seiring dengan terjadinya hal itu, sel-sel di dalam embrio akan terus membelah hingga berjumlah 32 sel. Pada tahap selanjutnya, natrium dipompakan dari dalam ke luar sel, yang menyebabkan keseimbangan di dalam zona pelusida berubah sehingga air dapat masuk ke dalamnya. Peristiwa ini terus berlangsung sampai terbentuknya rongga blastokel. Setelah rangkaian proses ini terjadi, embrio dikatakan telah mencapai tahap blastosis. Sel-sel dalam tahapan ini telah kehilangan sifat totipotensi/ pluripoten, karena telah terjadi diferensiasi yang pertama kali, yaitu perubahan blastomer menjadi *inner cell mass* (massa sel dalam) dan sel trofoblas. *Inner cell mass* merupakan sel-sel punca embryonal yang nantinya akan berdiferensiasi membentuk seluruh jenis sel tubuh, sedangkan sel trofoblas bertanggung jawab pada proses pembentukan plasenta.²

Sel punca dewasa

Sel punca dewasa ialah sel-sel punca yang terdapat di semua organ tubuh terutama sum-sum tulang, dan berfungsi melakukan regenerasi untuk mengatasi dan memperbaiki berbagai kerusakan jaringan yang dapat berakibat nekrosis sel. Sel punca dewasa dapat diambil dari fetus (*fetal stem cells*), sum-sum tulang (*bone marrow stem cells*), dan darah perifer atau tali pusat (*umbilical cord blood stem cells*). Sel punca dewasa memiliki setidaknya dua sifat khusus. Pertama, sel-sel ini mampu membuat salinan sel yang identik dengan dirinya sendiri untuk periode waktu yang lama. Kedua, sel punca dewasa mampu berdiferensiasi menjadi jenis sel dewasa dengan karakteristik morfologik dan fungsi tertentu. Asal yang pasti dari sel punca dewasa belum jelas diketahui; oleh karena itu beberapa peneliti mengajukan hipotesis bahwa sel punca yang dicegah untuk berdiferensiasi ini disebarkan dengan mekanisme tertentu yang belum diketahui selama periode perkembangan fetal.³

Sel punca dewasa harus berpotensi klonogenik (*clonogenic*), artinya harus mampu menghasilkan sekumpulan turunan sel yang identik secara genetik, yang kemudian berkembang menjadi

semua sel yang tepat sesuai dengan jaringan di tempat sel tersebut berada. Meskipun masih dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, diperkirakan sel punca dewasa telah berkurang kemampuan diferensiasinya dan telah menjadi lebih spesifik untuk berdiferensiasi menjadi sel tertentu yang kesemuanya berkontribusi untuk regenerasi jaringan lokal. Sebagai contoh yaitu *gastrointestinal crypt cells* di sistem pencernaan, oval cells di dalam hati, pneumocytes tipe II di dalam paru-paru, dan berbagai subset sel punca di dalam sum-sum tulang, darah tepi, otak, korda spinalis, pulpa gigi, pembuluh darah, otot rangka, epitel kulit, kornea, retina, dan pankreas.⁵

Aplikasi Sel Punca Neural dalam Pengobatan Stroke

Jenis terapi sel punca: endogen dan eksogen Terapi sel punca dengan transplantasi sel punca dewasa merupakan strategi yang menjanjikan dalam penatalaksanaan stroke. Penelitian preklinis menunjukkan hasil yang baik pada aplikasi sel punca yang berasal dari berbagai jaringan termasuk otak, sumsum tulang, tali pusat, dan jaringan adiposa. Pada gangguan neurologis, tujuan terapi sel punca adalah menggantikan, memperbaiki, ataupun meningkatkan fungsi biologis sel neuron yang rusak untuk memulihkan fungsi otak. Sirkuit neuron fungsional dapat dipulihkan melalui penggantian neuron yang rusak. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sel-sel neuron baru dapat dihasilkan dari transplantasi sel punca. Otak dewasa dapat menghasilkan sel-sel neuron baru sebagai respon terhadap kerusakan sel, sehingga memberi harapan bagi pasien stroke.^{6,7}

Terapi sel punca pada stroke dapat dikategorikan sebagai jenis endogen dan eksogen. Terapi sel punca endogen memanfaatkan populasi sel punca dewasa yang secara fisiologis berada di sistem saraf. Pada tipe eksogen, sel punca dewasa atau sel prekursor diberikan melalui injeksi lokal atau sistemik setelah melalui proses pemurnian. Sejumlah kecil sel punca dewasa telah dapat diperoleh dari sum-sum tulang dan darah tali pusat. Mengenai ekspansi transplantasi secara *in vitro* masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Terapi sel punca neural eksogen mampu merekonstruksi sirkuit neuron yang rusak. Sel-sel ini akan memberikan efek neuroprotektif dengan mengeluarkan faktor neurotropik yang mempertahankan perlangsungan hidup sel neuron, baik secara intrinsik, atau setelah pemberian

transgenik terapeutik. Sel punca multipoten dapat diisolasi dari sistem saraf pusat tikus dewasa dan dikultur *in vitro* atau pada jaringan otak manusia dewasa. Transplantasi autologus merupakan terapi yang potensial untuk stroke.⁴

Jenis sel punca yang diteliti

Tujuan utama dari pemeriksaan awal yaitu menilai risiko keselamatan dari identitas sel, metode isolasi, dan prosedur ekspansinya. Setelah didapatkan hasil penilaiannya, maka perbaikan fungsional dari otak menjadi tujuan target dari terapi sel punca. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan beberapa jenis sel yang diinjeksikan ke otak setelah stroke dapat mengubah sel donor menjadi sel otak, namun penelitian sel-sel donor lebih ke arah memberikan perlindungan dan merangsang mekanisme endogen.⁸ Saat diinjeksikan pada otak tikus yang iskemik, sel progenitor neural manusia akan bermigrasi ke daerah infark dan mengekspresikan neuroblas dan penanda neuronal imatur, seperti *doublecortin* dan *beta-tubulin*. Hal ini akan memperbaiki perilaku tikus dan mengecilkan ukuran infark.⁹ Pemberian sel punca non-neural juga dapat membantu terapi sel punca neural. Peneliti lainnya juga mengemukakan bahwa transplantasi sel punca pada otak tikus pasca iskemi dapat menginduksi pemulihan fungsional secara bermakna. Manfaat pemberian sel punca non-neural antara lain memodulasi peradangan, menunjang angiogenesis, neurogenesis, remielinisasi, plastisitas aksonal, serta memberikan efek tropik dan neuroproteksi.⁴ Sel punca embrionik berpotensi berdiferensiasi dalam tubuh manusia dewasa dan berproliferasi secara *in vitro*. Secara teoritis, sel punca embrionik dianggap sebagai sel-sel induk yang ideal untuk transplantasi oleh karena bersifat pluripoten. Penelitian yang menggunakan sel punca embrionik yang belum berdiferensiasi risiko terbentuknya keganasan (teratoma) ketika ditransplantasikan ke dalam otak. Penggunaan *neural progenitor cell* (NPC) yang dihasilkan dari sel punca embrionik tikus dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel neuron dan glia (termasuk oligodendroglia) secara *in vitro*. Oleh karena itu, untuk menghindari terjadinya pembentukan teratoma, sel punca embrionik didiferensiasikan dahulu sebelum dilakukan transplantasi. Aplikasi NPC yang diturunkan dari sel punca embrionik ditransplantasikan di otak tikus yang mengalami iskemi setelah reperfusi yaitu ke dalam area iskemik dan menempati sekitar 27% luas belahan otak iskemik ternyata

mengekspresikan saraf penanda dewasa seperti β -III tubulin empat minggu setelah transplantasi. Selain itu banyak sel punca embrionik dicangkokkan berasal dari sel punca neural dapat bertahan dalam inti daerah yang infark sampai 12 minggu.

Saat melakukan transplantasi sel punca neural pada stroke

Belum ada kesepakatan kapan saat yang paling tepat untuk memulai transplantasi sel punca neural pasca stroke. Cedera iskemik pada stroke merupakan proses progresif dan kematian sel-sel neuron masih dapat terus berlangsung sampai beberapa minggu setelah stroke. Penundaan transplantasi selama berminggu-minggu akan berisiko memunculkan jaringan ikat yang mempengaruhi keberhasilan terapi. Saat terbaik

untuk melakukan transplantasi juga tergantung pada kemajuan pemulihan setelah stroke. Secara umum luaran klinis pasca terapi sel punca memberi hasil akhir yang berbeda-beda pada setiap pasien.³

Simpulan

Salah satu pengobatan alternatif yang kelak mampu memulihkan pasien stroke serta menurunkan angka morbiditas dan mortalitas kasus stroke yaitu terapi sel punca neuronal. Transplantasi sel punca pada gangguan neurologis termasuk stroke bertujuan untuk menggantikan atau memperbaiki fungsi biologis dari sel neuron yang rusak agar dapat mempertahankan atau memulihkan fungsi otak.

Daftar Rujukan

1. Misbach J. Stroke: aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen. Badan Penerbit FKUI Jkt. 2011;
2. Wood KJ, Issa F, Hester J. Understanding stem cell immunogenicity in therapeutic applications. *Trends Immunol.* 2016;37(1):5–16.
3. Tangkuman VF, Ngantung DJ, Mawuntu A. Terapi Sel Punca Neural Pada Penyandang Stroke. *J BIOMEDIK.* 2013;5(1).
4. Boese AC, Le Q-SE, Pham D, Hamblin MH, Lee J-P. Neural stem cell therapy for subacute and chronic ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):154.
5. Turksen K. Adult and Embryonic Stem Cells. Springer Science & Business Media; 2012.
6. Liu YP, Lang BT, Baskaya MK, Dempsey RJ, Vemuganti R. The potential of neural stem cells to repair stroke-induced brain damage. *Acta Neuropathol (Berl).* 2009;117(5):469.
7. Andres RH, Choi R, Steinberg GK, Guzman R. Potential of adult neural stem cells in stroke therapy. 2008;
8. Ding D-C, Shyu W-C, Lin S-Z, Li H. Current concepts in adult stem cell therapy for stroke. *Curr Med Chem.* 2006;13(29):3565–3574.
9. Zhang R, Zhang Z, Wang L, Wang Y, Goussev A, Zhang L, dkk. Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(4):441–448.



TRANSIENT BILATERAL VISUAL LOSS PADA PASIEN DENGAN DECOMPRESSION SICKNESS TIPE II

Ida Ayu Sri Indrayani¹, Yenita Khatania Ardjaja²,
Anak Agung Mas Putrawati Triningrat², Anita Devi³

¹ Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

² Departemen Ilmu Kesehatan Mata, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

³ Poliklinik Hiperbarik RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 25 Maret 2019

Disetujui 25 Maret 2019

Publikasi 28 Maret 2019

Korespondensi: indrayanidayusri@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Sri Indrayani (et al). 2019.

Transient bilateral visual loss pada pasien dengan

decompression sickness tipe II. Callosum Neurology

Journal 2(1): 29-33. DOI: 10.29342/cnj.v2i1.60

ABSTRAK

Latar Belakang: Transient visual loss adalah hilangnya tajam penglihatan mendadak, parsial maupun komplit pada satu atau kedua mata, terjadi kurang dari 24 jam. Decompression sickness terjadi apabila bubble terbentuk saat tubuh mengalami penurunan tekanan ambient secara mendadak.

Kasus: Pasien laki-laki 23 tahun dengan penglihatan kabur mendadak setelah menyelam ± 5 meter selama 1 menit. Tajam penglihatan kedua mata pasien saat di rumah sakit adalah 4/60. Pemeriksaan segmen anterior dan posterior kedua mata dalam batas normal. Dilakukan terapi oksigen hiperbarik. Tajam penglihatan kedua mata pasien menjadi 6/6 setelah terapi.

Diskusi: Transient bilateral visual loss dengan iskemia oksipital post free diving dicurigai disebabkan sumbatan intravaskular oleh bubble yang terbentuk pada decompression sickness. Terapi oksigen hiperbarik merupakan terapi pilihan.

Simpulan: Pencegahan bubble dalam tubuh adalah dengan menghindari faktor risiko terbentuknya bubble dan mematuhi cara naik ke permukaan (ascending) yang benar setelah penyelaman.

Kata Kunci: Buta mendadak sementara, decompression sickness, penyelam

ABSTRACT

Background: Transient visual loss is a sudden onset, partial or complete, monocular or binocular visual loss which lasts less than 24 hours. Decompression sickness is caused by bubbles in blood or tissue as sequelae of suddenly reduced ambient pressure on the dissolved inert gases.

Case: A 23 years old man with sudden visual loss while ascending after diving within five meters in depth for one-minute duration. Both visual acuity were 4/60. Anterior and posterior segment of both eyes were within normal

limit. Visual acuity in both eyes were 6/6 after hyperbaric therapy.

Conclusion: Preventing bubble formation is to avoid the risk factor and obey the ascending rule of diving.

Discussion: Transient bilateral visual loss was caused by gas bubbles that inhibits the blood flow. Hyperbaric oxygen therapy is the treatment of choice.

Keywords: transient visual loss, decompression sickness, diver

Latar Belakang

Transient visual loss adalah hilangnya tajam penglihatan mendadak baik parsial maupun komplit pada satu atau kedua mata yang terjadi kurang dari 24 jam.¹ *Transient visual loss* dapat disebabkan oleh gangguan aliran darah ke mata atau visual pathway yang bersifat sementara, atau adanya lesi pada komponen retinokortikal dari visual pathway. *Transient visual loss* dapat terjadi pada satu mata (monocular) atau kedua mata (binocular). *Transient bilateral visual loss* disebabkan oleh lesi di chiasma, postchiasma, atau bilateral prechiasma.^{2,3} Penyebab *transient bilateral visual loss* yang paling sering adalah migren, massa di daerah occipital, iskemia daerah occipital, dan occipital seizure.¹

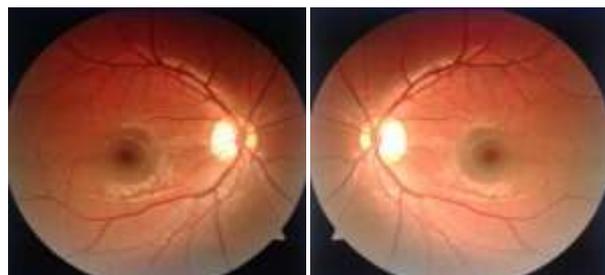
Decompression sickness terjadi apabila gelembung gas (bubble) yang terbentuk pada saat tubuh mengalami penurunan tekanan ambient secara mendadak pada pembuluh darah (intravaskular), sistem muskuloskeletal, atau jaringan tubuh lainnya menimbulkan suatu gejala. Bubble di intravascular dapat mengakibatkan obstruksi vaskular, menghambat aliran darah dan menyebabkan iskemia.^{4,5} Iskemia pada daerah occipital akan menyebabkan terjadinya *transient bilateral visual loss*.¹

Terapi oksigen hiperbarik adalah terapi yang menggunakan oksigen dengan menyediakan lingkungan bertekanan dimana pasien menghirup oksigen 100% secara intermiten. Terapi oksigen hiperbarik harus dilakukan pada semua pasien dengan keluhan hilangnya tajam penglihatan dengan riwayat terpapar lingkungan hiperbarik atau kondisi *unpressurized high-altitude*. Semua pasien setelah dilakukan terapi oksigen hiperbarik harus dilakukan evaluasi oleh dokter spesialis mata.⁶

Laporan Kasus

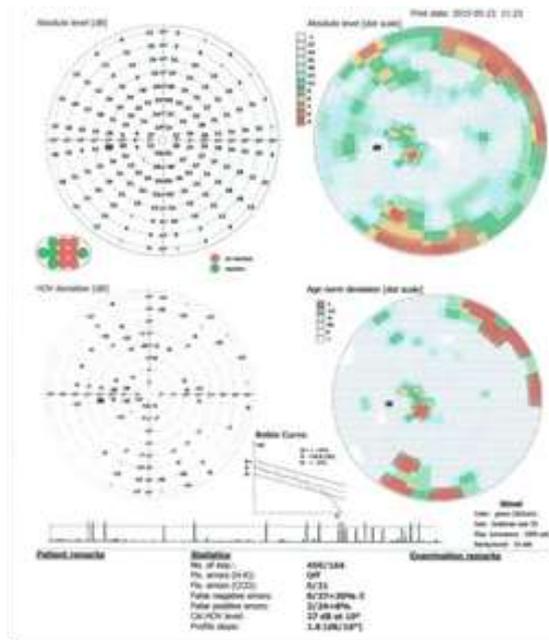
Pasien laki-laki berusia 23 tahun pertama kali datang pada tanggal 10 April 2014 ke UGD RSUP Sanglah ke bagian neurologi dengan keluhan penglihatan kabur yang terjadi mendadak kurang lebih satu jam sebelum datang ke rumah sakit. Penglihatan kabur dikeluhkan setelah pasien naik ke permukaan dari kegiatan menyelam sedalam kurang lebih lima meter selama 1 menit. Penglihatan kabur dikatakan hingga pasien hanya dapat melihat gerakan benda bergoyang. Pasien saat itu menyelam dan naik ke permukaan dengan cepat. Keluhan penglihatan kabur setelah itu disertai dengan nyeri kepala. Nyeri kepala dikatakan seperti berdenyut. Riwayat penggunaan kacamata, trauma, kelemahan atau kesemutan separuh tubuh, suara pelo, pusing berputar, sesak nafas, dan

gangguan buang air disangkal. Pasien mengatakan sedang flu saat melakukan diving. Pasien bekerja sebagai *snorkeling guide* selama dua tahun. Pasien memiliki kebiasaan menarik napas cepat dan dalam beberapa kali sebelum melakukan free diving. Pemeriksaan dari neurologi mendapatkan visus mata kanan dan kiri (ODS) 4/60. Diagnosis dari bagian neurologi adalah *Sudden blindness et causa decompression sickness type II + cephalgia* yang berkaitan dengan trauma kepala lainnya (barotrauma). Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan dalam batas normal. Pasien diberikan rehidrasi dengan NaCl 0,9%, steroid, gastroprotektan, analgetik, neuroprotektor. Pemeriksaan dari bagian mata mendapatkan visus pada mata kanan dan kiri (ODS) 4/60 dengan *pinhole not improve* (NI). Gerak bola mata kanan dan kiri baik ke segala arah. Pemeriksaan segmen anterior ODS didapatkan dalam batas normal, *relative afferent pupillary defect* (RAPD) negatif dan segmen posterior dalam batas normal. Tekanan intraokuli didapatkan pada OD 12mmHg dan OS 14mmHg. Pasien didiagnosis dengan ODS *sudden visual loss*. Pencitraan CT-scan dan rontgen thoraks dalam batas normal. Pemeriksaan fundus tidak ditemukan kelainan (Gambar 1). Pemeriksaan lapangan pandang mata kanan dan kiri tidak ada kelainan (Gambar 2 dan 3).



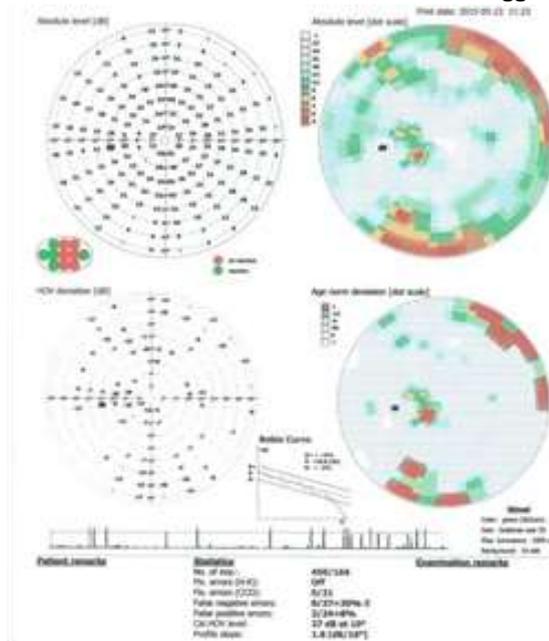
Gambar 1. Foto fundus mata kanan dan kiri

Bagian neurologi mengkonsulkan pasien ke bagian hiperbarik. Pasien didiagnosis *shallow water blackout* dengan diagnosis banding *decompression illness*. Dilakukan satu kali terapi oksigen hiperbarik dengan pemberian oksigen 100% pada kedalaman 18 meter (2.8 ATA) selama 120 menit. Pemeriksaan di poli mata setelah dilakukan terapi oksigen hiperbarik didapatkan visus ODS 6/6, segmen anterior dan posterior dalam batas normal. Pemeriksaan Ishihara dan Farnsworth 15D ODS normal. Pemeriksaan sensitivitas kontras ODS adalah 1.65. Pasien didiagnosis dengan ODS *transient bilateral visual loss*. Pasien diijinkan pulang dan rencana kontrol satu minggu tetapi pasien tidak datang.



Gambar 2. Pemeriksaan lapang pandang mata kanan menunjukkan tidak ada defek.

Diagnosis dari bagian neurologi adalah sudden blindness et causa decompression sickness type II dengan diagnosis banding shallow water blackout. Pasien diijinkan pulang dari bagian neurologi dan direncanakan untuk kontrol dalam satu minggu.



Gambar 3. Pemeriksaan lapang pandang mata kiri menunjukkan tidak ada defek.

Diskusi

Decompression sickness terjadi apabila gelembung gas yang terbentuk pada saat tubuh mengalami penurunan tekanan ambient secara mendadak pada

pembuluh darah, sistem muskuloskeletal, atau jaringan tubuh lainnya menimbulkan suatu gejala. Faktor risiko terjadinya *decompression sickness* antara lain kedalaman dan durasi menyelam, usia tua, kadar lemak dalam tubuh yang tinggi, olahraga sebelum melakukan diving, suhu dingin, kondisi tubuh yang tidak sehat, riwayat minum minuman beralkohol dan kecepatan naik ke permukaan.^{4,5}

Pasien mengatakan sedang flu saat melakukan diving, kondisi air saat menyelam adalah dingin, dan pasien naik ke permukaan dengan cepat. Hal tersebut meningkatkan risiko terjadinya *decompression sickness*.

Bubble yang terbentuk dalam tubuh terjadi karena kecepatan penurunan tekanan ambient secara mendadak melebihi kecepatan pembuangan inert gas dari jaringan. Bubble pada *decompression sickness* memiliki efek mekanik, embolik, dan biokimia dengan manifestasi klinis bervariasi mulai dari ringan hingga fatal. Manifestasi klinis pada *decompression sickness* dapat disebabkan oleh efek langsung bubble di ekstrasvaskular yang dapat menyebabkan nyeri, atau obstruksi vaskular yang menyebabkan gejala tergantung lokasi penyumbatan oleh bubble. Kerusakan endotel yang disebabkan oleh bubble intravaskular dapat menyebabkan kebocoran kaliper, ekstrasvasi plasma, dan hemokonsentrasi.⁵ Pada pasien ini didapatkan nyeri kepala dan penurunan tajam penglihatan dicurigai karena efek dari bubble di intravaskular yang menyebabkan obstruksi sehingga suplai darah ke daerah occipital berkurang dan menyebabkan terjadinya iskemia di daerah oksipital.

Decompression sickness terbagi menjadi dua tipe.

Tipe satu (I) terbatas pada kulit, muskuloskeletal, dan sistem limfatik. Tipe dua (II) meliputi sistem saraf, jantung, dan paru.^{4,5} Gangguan visual adalah gejala yang paling sering dikeluhkan pada *neurological decompression sickness*. Lima dari 16 pasien dengan *decompression sickness* mengalami penurunan tajam penglihatan.⁷ Gejala neurologi akut pada semua pasien dengan riwayat menyelam harus dicurigai sebagai *decompression sickness*.⁶ Pada kasus ini pasien mengalami gejala hilangnya tajam penglihatan dan nyeri kepala setelah melakukan kegiatan menyelam menunjukkan gejala neurologi sehingga didiagnosis dengan *decompression sickness* tipe II.

Diagnosis *decompression sickness* ditegakkan secara klinis dengan anamnesis yang akurat. Diagnosis *decompression sickness* dapat dipastikan apabila gejala yang dialami pasien membaik setelah dilakukan terapi rekompresi.⁷

Pasien menunjukkan perbaikan tajam penglihatan setelah dilakukan terapi rekompresi sehingga diagnosis *decompression sickness* dapat ditegakkan. *Shallow water blackout* merupakan diagnosis banding dari *decompression sickness*. Terminologi *shallow water blackout* biasanya digunakan untuk mendeskripsikan hilangnya kesadaran akibat tidak adekuatnya asupan oksigen ke otak pada saat menahan napas di dalam air sedalam lima meter atau kurang.^{8,9} Dari anamnesis didapatkan pasien menyelam sedalam kurang lebih lima meter selama satu menit dan mengalami "blackout" dan dari anamnesis didapatkan pasien melakukan hiperventilasi sebelum *free diving* sehingga *shallow water blackout* menjadi diagnosis banding pada kasus ini.

Pada penyelaman, hiperventilasi dapat berarti bernafas secara cepat dan dalam melebihi kebutuhan untuk beraktifitas. Para penyelam melakukan hiperventilasi secara tidak sadar pada kondisi stres yang tinggi dengan riwayat penyakit sebelumnya dan secara sadar dilakukan oleh *free diver* untuk memperpanjang waktu menahan napas. *Shallow water blackout* dapat disebabkan oleh banyak faktor. Hiperventilasi adalah salah satu penyebab terjadinya hipoksia pada orang yang menahan napas di dalam air.⁸ Dari anamnesis didapatkan pasien menarik napas dalam sebelum menyelam dengan tujuan untuk mengambil oksigen lebih banyak agar dapat lebih lama bertahan di dalam air.

Sebelum melakukan *free diving*, para penyelam melakukan hiperventilasi sehingga menyebabkan terjadinya penurunan CO₂ dalam tubuh. Rendahnya kadar CO₂ yang abnormal akan memberikan tambahan waktu untuk menyelam sebelum kadar CO₂ cukup tinggi untuk memberikan suatu stimulus dalam menarik napas. Selama proses menyelam, O₂ terus terpakai dan mencapai kadar yang sangat rendah yang dapat menyebabkan terjadinya hipoksia.⁹

Transient bilateral visual loss terjadi pada kedua mata dalam waktu kurang dari 24 jam.¹ Pada kasus ini, pasien mengatakan hanya bisa melihat lambaian tangan sesaat setelah naik ke permukaan air, dapat melihat hitungan jari dalam jarak empat meter saat tiba di rumah sakit, dan menjadi 6/6 setelah mendapat terapi rekompresi dalam waktu kurang dari 24 jam.

Transient bilateral visual loss disebabkan oleh lesi di chiasma, postchiasma, atau bilateral prechiasma. Penyebab *transient bilateral visual loss* yang paling sering adalah migraine, massa di daerah oksipital, iskemia daerah oksipital, dan occipital seizure.^{1,10} Iskemia otak di daerah occipital diyakini sebagai

penyebab *transient bilateral visual loss* yang terjadi pada kasus ini.

Pemberian steroid diindikasikan pada pasien dengan *decompression sickness* berat apabila terapi rekompresi tidak dapat dilakukan segera. Steroid dapat menstabilkan endotel vaskular dan memiliki efek antiedema.⁷ Pada pasien ini diberikan steroid oleh bagian neurologi atas dasar diagnosis *decompression sickness* tipe II dan pada kasus ini tidak dapat dilakukan terapi rekompresi segera dengan terapi oksigen hiperbarik.

Terapi oksigen hiperbarik adalah terapi paparan oksigen 100% secara intermiten pada tekanan lebih dari satu atmosphere absolute (ATA).¹² Terapi oksigen hiperbarik memiliki efek fisiologik dan mekanik dengan cara menginduksi peningkatan tekanan dan hiperoksia.¹³

Terapi oksigen hiperbarik bekerja dengan cara meningkatkan konsentrasi dissolved oxygen di darah dan meningkatkan perfusi, merangsang pembentukan matriks kolagen, mengganti gas inert pada aliran darah dengan oksigen dan dimetabolisme, dan bekerja sebagai bakterisidal. Setiap terapi dilaksanakan antara 60 hingga 120 menit.¹⁴ Terapi oksigen hiperbarik juga memiliki beberapa keuntungan yaitu meningkatkan oksigenasi jaringan, mengurangi edema pada central nervous system, dan menghambat akumulasi leukosit pada endotel pembuluh darah.¹⁵ Pada kasus ini terapi oksigen hiperbarik dilakukan untuk meningkatkan perfusi dan oksigenasi ke otak terutama daerah occipital, mengganti gas inert pada aliran darah dengan oksigen, dan menghambat akumulasi leukosit pada endotel pembuluh darah.

Indikasi dilakukannya terapi oksigen hiperbarik adalah hilangnya tajam penglihatan yang terjadi dalam 24 jam, tajam penglihatan dengan pinhole atau setelah dikoreksi tetap 20/200 atau lebih buruk, usia lebih dari 40 tahun, penurunan tajam penglihatan tanpa disertai rasa nyeri, tidak terdapat riwayat floaters atau kilatan cahaya sebelum tajam penglihatan menurun, dan tidak terdapat riwayat operasi atau trauma pada mata. Terapi oksigen hiperbarik harus dilakukan apabila keluhan hilangnya tajam penglihatan berhubungan dengan riwayat terpapar lingkungan hiperbarik atau kondisi *unpressurized high-altitude*. Semua pasien setelah dilakukan terapi oksigen hiperbarik harus dilakukan evaluasi oleh dokter spesialis mata.⁶ Pasien pada kasus ini mengalami penurunan tajam penglihatan segera setelah menyelam selama satu menit pada kedalaman lima meter. Hal tersebut merupakan indikasi dilakukan terapi oksigen hiperbarik pada pasien ini.

Terapi rekompresi terdiri dari beberapa tabel. Terapi inisial dimulai pada kedalaman 18 meter (tekanan 2.8 ATA). Oksigen sebanyak 100% dapat diberikan tanpa menyebabkan toksisitas pada tekanan 2.8 ATA.¹⁵ Pada kasus ini, pasien diberikan terapi oksigen hiperbarik sesuai dengan protokol pada *US Navy Table 5 (Royal Navy Table 61)*, yaitu pasien diberikan oksigen 100% selama total waktu 120 menit dimulai pada kedalaman 18 meter (2,8 ATA) dan perlahan-lahan naik ke permukaan. Setelah satu kali terapi, gejala yang dialami pasien hilang dan tajam penglihatan membaik menjadi 6/6.

Simpulan

Kasus transient *bilateral visual loss* pada pasien *post free diving* dapat disebabkan oleh iskemia daerah occipital yang dapat terjadi karena oklusi vaskular oleh bubble yang terbentuk pada *decompression sickness*. Mencegah terbentuknya bubble dalam tubuh adalah dengan menghindari faktor risiko terbentuknya bubble dan mematuhi cara naik ke permukaan (*ascending*) yang benar setelah diving. Terapi oksigen hiperbarik merupakan terapi pilihan pada pasien dengan pada pasien dengan riwayat terpapar lingkungan hiperbarik atau kondisi *unpressurized high-altitude*.

Daftar Rujukan

1. American Academy Ophthalmology. 2014. The patient with transient visual loss. In: AAO Staff (eds). *Neuroophthalmology*. BCSC Section 11. San Fransisco: AAO; p. 161-172
2. Sandhya N. 2010. Transient visual loss. *Kerala journal of ophthalmology* 22(2); 167-73
3. Gopwani J, Margolin E. 2014. Transient visual obscuration clues to localization. *Ophthalmology rounds*;10(8)
4. Verma R. 2012. A case of decompression illness during saturation diving. *MJAFI* (68); 185-6
5. Vann RD, Bulter FK, Mitchell SJ, et al. 2010. Decompression Illness. *Lancet* (377); 153-64
6. Butler FK, Hagan C, Murphy-Lavoie H. 2008. Hyperbaric oxygen therapy and the eye. *UHM* 35(5); 327-81
7. Moon RE. 1998. Assessment of patient with decompression illness. *South Pasific Underwater Medicine Society Journal* 28 (1); 23-8
8. Quan L, Culver BH, Fielding RR. 2010. Hypoxia-Induced loss of consciousness in multiple synchronized swimmers during a Workout. *International Journal of Aquatic Research and Education* (4); 379-389
9. Taylor L. 2002. Shallow water blackout. Available at: www.nzunderwater.org.nz. Accessed on May, 15th 2015
10. Gopwani J, Margolin E. 2014. Transient visual obscuration clues to localization. *Ophthalmology rounds*;10(8)
11. Carlston CB, Mathias RA, Shilling CW. 2012. Immediate evaluation of the diving casualty. In: Kent MB (ed). *The physician's guide to diving medicine*. New York: Springer; p. 273-80
12. Thackham JA, McElwain DLS, Long RJ. 2007. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: a review. *Wound Repair Reg* (16): 321-330
13. McDonagh M, Carson S, Ash J, et al. 2003. Hyperbaric Oxygen Therapy for Brain Injury, Cerebral Palsy, and Stroke. In: Evidence Report/Technology Assessment (85). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
14. Brown JG. 2000. Hyperbaric oxygen therapy: Its use and appropriateness. In: OEI Regional VI Report. USA: Office of Inspector General, Department of Health and Human Services
15. Antonelli C, Franchi F, Marta MED, et al. 2009. Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI hyperbaric therapy. *Minerva Anestesiol* (75); 151-61.



HUBUNGAN KADAR GULA DARAH PUASA SAAT TERJADINYA STROKE DENGAN NIH STROKE SCALE PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA

Hermawan Hanjaya¹, Paryono², Ismail Setyopranoto²,
Cempaka Thursina², Sekar Satiti²

¹RS Bhayangkara, Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Neurologi, FK-KMK Universitas Gajah Mada/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Diterima 06 Oktober 2018

Disetujui 25 Maret 2019

Publikasi 28 Maret 2019

Korespondensi: hermawanhanjaya@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Hanjaya (et al). 2019.

Hubungan kadar gula darah puasa saat terjadinya stroke dengan NIH stroke scale pada pasien stroke iskemik akut di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta. Callosum Neurology Journal 2(1): 34-37.

DOI: 10.29342/cnj.v2i1.43

ABSTRAK

Latar belakang: Hiperglikemia terjadi pada 20-50% pasien stroke iskemik akut, berdampak buruk terhadap luaran klinis.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar GDP dengan nilai National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) stroke iskemik akut di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

Metode Penelitian: Penelitian potong lintang pada 50 pasien, Januari-Mei 2018. Kadar GDP pasien diambil saat rawat inap dan skor NIHSS dihitung saat awal dan akhir perawatan.

Hasil Penelitian: Analisis Chi-square menunjukkan kemaknaan ($p=0.03$) antara GDP dengan NIHSS awal (perbedaan proporsi > 30%). Uji perbedaan GDP dengan NIHSS menunjukkan nilai $p=0,044$.

Simpulan: Terdapat hubungan kadar gula darah puasa dengan skor NIHSS rawat inap, terkait luaran buruk.

Kata Kunci: GDP, NIHSS, stroke iskemik akut, gula darah puasa

ABSTRACT

Background: Hyperglycemia occurs in 20-50% in acute ischemic stroke (AIS) patients which worsens ischemic stroke outcome.

Objective: To investigate the association between FBG and National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) in AIS patients hospitalized at RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

Methods: This was a cross-sectional study involving 50 participants admitted between January to May 2018. FBG was taken during hospital admission, along with NIHSS, and

re-evaluated when at discharge.

Results: Chi-square displayed a significant correlation ($p=0.03$) between FBG and NIHSS at admission (proportion difference > 30%). Mean difference analysis between FBG level with NIHSS admission shows p -value = 0.044.

Conclusion: There is correlation FBG and NIHSS score, indicating worse outcome

Keywords: FBG, NIHSS, acute ischemic stroke, fasting blood glucose

Latar Belakang

Stroke adalah salah satu penyebab disabilitas dan mortalitas yang menjadi ancaman di seluruh dunia. Bahkan, menurut data badan kesehatan dunia (WHO), stroke adalah penyakit tertinggi kedua yang menyebabkan kematian, dan menduduki peringkat ketiga sebagai penyakit yang menyebabkan kecacatan.¹ Data riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama pada semua umur dengan persentase 15,4%. Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, 1 orang diantaranya karena stroke.²

Stroke, merupakan proses kematian dari sel otak yang dikarenakan suplai oksigen yang kurang ke otak. Suplai oksigen tersebut berkurang dikarenakan adanya sumbatan atau pembuluh darah yang pecah.³

Sebanyak 75% dari kejadian stroke iskemik disebabkan oleh stroke trombotik, yaitu sumbatan pada pembuluh darah arteri serebral karena proses aterosklerosis, dan 25% lainnya merupakan stroke emboli, yaitu terjadi sumbatan arteri serebral oleh bekuan darah yang lepas dari tempat lain di sirkulasi.⁴ Faktor risiko dari penyakit stroke memiliki kesamaan dengan penyakit jantung koroner, dan strategi prevensi dari penyakit tersebut ditargetkan ke arah faktor risiko yang dapat diubah, yaitu hipertensi, dislipidemia dan diabetes. Risiko lain yang dikaitkan dengan faktor gaya hidup juga berpengaruh dengan stroke, seperti rokok, aktivitas fisik yang rendah, dan konsumsi makanan yang tidak sehat.⁵

Kadar gula yang tinggi atau hiperglikemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien stroke, dan dikaitkan dengan angka survival yang lebih rendah. Dan beberapa studi menunjukkan adanya kenaikan tingkat mortalitas pada pasien stroke disertai hiperglikemia.⁶ Bahkan ada studi yang mengatakan pasien stroke iskemik akut dengan kadar konsentrasi glukosa yang setara akan memiliki luaran yang setara, dengan atau tanpa adanya riwayat diabetes.⁷

Salah satu skala penilaian yang digunakan untuk mengukur defisit neurologis penderita stroke adalah National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Instrumen NIHSS adalah alat ukur kuantitatif yang digunakan untuk mengukur derajat kecacatan stroke dan reliable untuk memprediksi luaran stroke jangka panjang.⁸ Skala luaran NIHSS hingga saat ini masih memiliki beberapa derajat keparahan dimana yang sering digunakan adalah luaran dimana skor <5 yaitu ringan, 5-14 yaitu sedang, 5-25 yaitu berat, dan >25 yaitu sangat berat.¹¹ Sedangkan luaran dengan nilai

cut-off 7 diperkirakan sebagai cut-off yang penting untuk memprediksi tingkat keparahan pasien.^{12,13}

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara kadar glukosa darah puasa saat serangan kejadian stroke atau saat admisi, dengan hasil luaran NIHSS.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan menggunakan stroke registry pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosa stroke iskemik akut dengan pemeriksaan CT scan dan menjalani rawat inap di RSUP dr. Sardjito. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah riwayat stroke sebelumnya, gagal hati, gagal ginjal, dan data di stroke registry tidak lengkap. Populasi penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Januari sampai Mei 2018. Seluruh sampel diperiksa laboratorium kadar gula darah puasa saat masuk dan derajat keparahan stroke dinilai menggunakan NIHSS ketika awal masuk dan pemeriksaan NIHSS diulang saat pasien keluar dari rumah sakit. Analisis data menggunakan uji korelasi Pearson, Chi-square, dan T-test dengan menggunakan aplikasi pengolahan data. Uji normalitas data menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk.

Hasil Penelitian

Sejumlah 50 sampel penelitian, terdapat sejumlah 20 pasien dengan kadar gula darah puasa (GDP) ≥ 126 , dan 30 pasien dengan kadar GDP <126. Kedua kelompok memiliki persebaran untuk jumlah laki laki dan perempuan yang sama yaitu 60% untuk laki laki dan 40% perempuan. Selain itu, ditemukan bahwa riwayat hipertensi pada sampel juga merata, 80% dari tiap grup memiliki riwayat hipertensi. Hasil pengukuran kadar GDP ≥ 126 dikaitkan dengan riwayat diabetes yang lebih tinggi. Tercatat 15 orang (75%) mengalaminya dan hanya 10 orang (33,3%) yang memiliki kadar GDP <126.

Analisis perbandingan skor total NIHSS berdasarkan kategori kadar GDP (normal dan tidak normal) menggunakan analisis uji Mann-Whitney. Hasil analisis tidak adanya perbedaan skor NIHSS pada kedua kelompok GDP baik pada saat masuk ($p=0,243$; $p>0,05$) maupun saat keluar rumah sakit ($p=0,173$; $p>0,05$). Hal serupa didapatkan pada uji Mann-Whitney dengan perbedaan nilai GDP kelompok dengan skor.

NIHSS saat masuk ≥ 5 dan < 5 ($p = 0,505$ ($p > 0,05$)). Namun, pada uji perbedaan nilai GDP dengan skor NIHSS saat masuk ≥ 7 dan < 7 , mengindikasikan bahwa secara rerata, nilai GDP pada kelompok NIHSS masuk ≥ 7 (Ranking rerata=32,5; $n=13$) secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan kelompok NIHSS masuk < 7 (Ranking rerata=23,04, $n=37$), $U=149,5$; $z=-2,014$, $p=0,044$).

Uji korelasi menggunakan uji spearman antara kadar GDP dan nilai NIHSS masuk menunjukkan hasil analisis yang tidak berbeda bermakna dimana $p=0,344$ ($>0,05$), disertai dengan kekuatan korelasi sangat lemah yaitu 0,137. Sedangkan untuk uji korelasi menggunakan Spearman antara kadar gula darah puasa dengan nilai NIHSS keluar juga menunjukkan hasil analisis yang tidak bermakna dimana $p=0,504$ ($>0,05$), disertai dengan kekuatan korelasi sangat lemah yaitu 0,105.

Pembahasan

Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar glukosa terhadap insiden stroke. Pasien

dengan kadar glukosa darah yang tinggi, dapat meningkatkan risiko terkena stroke dua kali lipat dibandingkan pasien dengan kontrol glukosa darah yang baik. Hiperglikemia akan berdampak buruk terhadap luaran klinis penderita karena dapat menyebabkan gangguan fungsi imun, lebih rentan terkena infeksi, perburukan sistem kardiovaskuler, trombotik, peningkatan inflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, dan kerusakan otak.⁹ Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan pemeriksaan yang perlu dilakukan karena gangguan neurologis dapat sebagai manifestasi klinis dari kondisi hipoglikemia atau hiperglikemia. Hiperglikemia dapat terjadi baik pada penderita stroke yang memiliki riwayat diabetes mellitus maupun yang tidak. Kadar glukosa darah yang tinggi mempengaruhi tingkat keparahan luaran pasien stroke iskemik melalui beberapa cara. Pertama, hiperglikemia akan menyebabkan perubahan sawar darah otak, edema serebri, dan kelainan perdarahan.

Tabel 1. Data demografis pasien didasarkan pada kadar gula darah puasa(GDP)

Variabel	GDP <126		GDS ≥ 126	
	N (%)	Rerata \pm SD	N (%)	Rerata \pm SD
Umur		63,65(10,63)		62,35(8,52)
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	18(60)		12(60)	
Perempuan	12(40)		8(40)	
Riwayat HT				
Ya	24(80)		16(80)	
Tidak	6(20)		4(20)	
Riwayat DM				
Ya	10(33.3)		15(75)	
Tidak	20(66.7)		5(25)	
Riwayat Kolesterol				
Ya	7(23.3)		4(20)	
Tidak	23(76.7)		16(80)	
NIHSS awal		3.50(3.30)		5.12(4.70)
NIHSS akhir		2.04(3.32)		3.88(4.02)

Kedua, keadaan hiperglikemia akan memperparah keadaan asidosis karena adanya penimbunan asam laktat, sehingga meningkatkan pembentukan radikal bebas, mengganggu transduksi sinyal intraseluler dan aktivasi dari endonuklease. Hal ini akan menimbulkan kerusakan yang lebih luas pada jaringan otak. Ketiga, hiperglikemi akan merangsang dikeluarkannya asam amino tertentu, terutama glutamat, yang berperan penting dalam mengaktivasi reseptor glutamat post-sinaptik, terutama reseptor NMDA (N-methyl-D- aspartate).¹⁰ Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan

bahwa belum cukup bukti kadar GDP dapat digunakan sebagai prediktor yang baik untuk menentukan luaran klinis pasien stroke iskemik fase akut. Diperlukan indikator pemeriksaan lain yang lebih baik dalam memprediksi luaran klinis pasien stroke iskemik pada fase akut.

Simpulan

Terdapat hubungan antara kadar gula darah puasa dengan angka NIHSS masuk dengan cut-off 7 serta nilai luaran NIHSS yang lebih buruk.

Daftar Rujukan

1. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Risiko Utama Penyakit Tidak Menular Disebabkan Rokok. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013.
3. Owolabi MO, Akarolo-Anthony S, Akinyemi R, et al. The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into the future. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(2):27–38.
4. Stroke Association. Stroke Statistics (Online). <http://www.stroke.org.uk/resource-sheet/stroke-statistics>
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case - control study. *Lancet*. 2010;376:112–23.
6. Nardi K, Milia P, Eusebi P, et al. Predictive value of admission blood glucose level on short-term mortality in acute cerebral ischemia. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012;26(2):70-76
7. Woo J, Lam CW, Kay R, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3 - month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch neurol*. 1990;47(11):1174-1177
8. Shah R, Vyas C, Vora J. NIHSS Score : A handy tool to predict vascular occlusion in acute ischemic stroke. *NHL Journal of Medical Sciences*. 2014;3(2):18–22
9. Darmawan A, Tugasworo D, Gde T, & Pelayun, D. Hiperglikemia dan Aterosklerosis Arteri Krotis Interna pada Penderita Pasca Stroke Iskemik. *Media Medika*, 2011;45:1–7
10. Badrul M, Rasyid H, Rosita R. Relationship Between the Random Blood Glucose Levels During Admission at Emergency Room With Clinical Output in Acute Ischemic Stroke Patients. *MNJ*. 2015;1(2):52-60
11. Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;24:35–41
12. Degraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, et al. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke*. 1999;30(6):1208-1212
13. Askim T, Bernhardt J, Churilov L, Indredavil B. The Scandinavian Stroke Scale is Equally as Good as the National Institutes of Health Stroke Scale in Identifying 3-Month Outcome. *J Rehabil Med*. 2016;46:909-912