

## LAPORAN KASUS : SINDROM BRUNS PADA NEUROSISTISERKOSIS INTRAVENTRIKULER

Kade Agus Sudha Naryana, Ni Made Susilawathi, Anak Agung Raka Sudewi

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

Diterima 20 Juni 2019  
Disetujui 31 Agustus 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: agussudha@gmail.com

Naryana, et al. 2019. Laporan Kasus : Sindrom Bruns Pada Neurosistiserkosis Intraventrikuler. Callosum Neurology Journal 2(3): 78-82,2009. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.68>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sindrom Bruns adalah sekumpulan gejala peningkatan tekanan intrakranial periodik yang dipicu perubahan posisi, akibat obstruksi massa intraventrikuler. Ini adalah gejala neurosistiserkosis intraventrikuler yang jarang.

**Kasus:** Laki-laki 38 tahun, suku Bali, datang dengan keluhan pusing bergoyang selama dua bulan dan memberat dua minggu terakhir, disertai muntah dan nyeri kepala yang periodik. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran baik, tanda vital normal, vertigo periodik tipe sentral. Pemeriksaan darah, kimia, dan feses normal. Hasil tes serologi sistiserkosis ELISA positif.

**Diskusi:** Kista neurosistiserkosis bebas di ventrikel menimbulkan hidrosefalus periodik. Ia dapat ditemukan di ventrikel empat(43%-70%), ventrikel lateral (11%-43%), dan ventrikel ketiga (1%-29%).

**Simpulan:** Sindrom Bruns adalah manifestasi dari neurosistiserkosis intraventrikuler yang jarang terjadi. Penegakan diagnosis pada Sindrom Bruns memerlukan MRI kepala.

**Kata Kunci:** Sindrom Bruns ,Neurosistiserkosis Intraventrikuler, Hidrosefalus.

### ABSTRACT

**Background:** Bruns' syndrome is a group of symptoms of increased intracranial pressure triggered by abrupt head movement due to obstructing intraventricular mass. It is a rare manifestation of intraventricular neurocysticercosis.

**Case:** A 38 years old man complained dizziness for 2 months which worsened the last 2 weeks, with vomiting and periodic headache. Symptoms occurred and worsened when head is moved to the right and improved when turning left. He was conscious,vital signs are normal.

**Discussion:** A mobile deformable intraventricular neurocysticercosis cyst leading to episodic obstructive hydrocephalus cause Bruns' syndrome.

**Conclusion:** Bruns' syndrome is a rare manifestation of intraventricular neurocysticercosis characterized by periodic hydrocephalus from mobile deformable intraventricular cyst and need MRI for diagnostic.

**Keywords:** Bruns' Syndrome, Neurocysticercosis intraventricular, hydrocephalus.

### Latar Belakang

Sindrom Bruns adalah suatu sindrom yang ditandai dengan nyeri kepala, muntah, dan vertigo, yang dipicu oleh perubahan posisi kepala yang dapat dipicu oleh adanya massa pada intraventrikel yang bersifat obstruktif.<sup>1</sup> Sindrom ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1902 oleh Ludwig Bruns di Hannover Jerman. Penyebab utama dari sindrom Bruns adalah obstruksi aliran cairan serebro spinal (CSS) secara periodik sehingga dapat menimbulkan hidrosefalus non komunikans yang juga periodik.<sup>2</sup>

Obstruksi ini dapat terjadi karena kista dari neurosistiserkosis (NSS) menutup aliran CSS, dan sering disebut sebagai *ball valve Mechanism*. Terkadang pada beberapa kasus terjadi obstruksi permanen, sehingga menyebabkan hidrosefalus akut dan kematian akibat herniasi serebri.<sup>2</sup>

Sindrom Bruns dapat terjadi pada tumor intraventrikular, dan juga seperti pada kasus ini, diawali oleh seseorang yang terdiagnosa sistiserkosis. Sistiserkosis terjadi jika telur dari *Taenia Solium* tidak sengaja termakan oleh manusia sebagai inang definitif, kemudian telur tersebut akan menjadi onkosfer dan bermigrasi ke mata, otot, jaringan subkutan, dan sistem saraf pusat. Onkosfer kemudian akan berubah menjadi kista dan mengalami proses degenerasi dalam tiga bentuk yaitu koloidal, granular, dan kalsifikasi.<sup>3</sup>

Pada kasus neurosistiserkosis intraventrikuler, larva mencapai ventrikel serebral melalui pleksus koroid, kemudian dapat bergerak bebas maupun menempel pada ependima.<sup>4</sup> Gejala klinis yang muncul sesuai dengan kondisi patologis di dalam sistem ventrikel. Mual, muntah, pusing, nyeri kepala, diplopia, bahkan kematian mendadak merupakan gejala klinis yang dapat ditimbulkan.<sup>4,5</sup> Adapun prognosis neurosistiserkosis intraventrikuler adalah lebih buruk jika dibandingkan neurosistiserkosis intraparenkim.

### Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki suku Bali usia 38 tahun, datang ke RSUP Sanglah Bali dengan keluhan pusing bergoyang yang dialami sejak dua bulan sebelum masuk rumah sakit dan memberat sejak dua minggu terakhir. Keluhan pusing bergoyang yang memberat jika pasien menoleh ke arah kanan. Saat pasien memperbaiki posisi kepala dengan menoleh ke kiri, keluhan pusing membaik. Kondisi ini yang membuat pasien lebih nyaman berbaring ke sisi kiri pada saat tidur. Selama perawatan, pasien mengalami fase dimana keluhan pusingnya membaik bahkan hilang sama sekali. Fase

membaik ini dialami sekitar 3-4 hari, kemudian pasien mengeluhkan gejala pusingnya kembali. Riwayat sosial pasien adalah seorang petani dan memelihara babi di rumahnya. Kebiasaan mengkonsumsi daging babi juga diakui oleh pasien.

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik didapatkan pasien sadar baik, tanda vital normal dengan vertigo vestibuler tipe sentral dan nyeri kepala tipe vaskuler yang bersifat periodik. Tidak didapatkan nistagmus dan paresis nervus kranialis. Tenaga, tonus, trofik, dan refleks didapatkan dalam batas normal. Gangguan keseimbangan, gangguan koordinasi, dan reflex patologis tidak ditemukan. Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan darah lengkap dan kimia darah dalam batas normal. Pemeriksaan feses tidak ditemukan kista. Namun uji serologi sistiserkosis dengan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) didapatkan hasil positif.

Adapun hasil pemeriksaan *Computed Tomography Scan* (CT Scan) kepala didapatkan gambaran hidrosefalus dan gambaran kalsifikasi multipel parenkim (Gambar 1). Pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala didapatkan lesi kistik soliter dengan dinding kapsul sangat tipis di ventrikel empat. (Gambar 2).

Pasien diterapi dengan albendazol dan kortikosteroid dalam 10 hari keluhan dirasakan membaik. Dan saat pulang dari rumah sakit, gejala pusing sudah tidak dikeluhkan lagi.

### Diskusi

Sindrom Bruns yang timbul sebagai akibat dari adanya massa pada intraventrikel yang bersifat mengobstruksi merupakan sekumpulan gejala peningkatan intrakranial akut seperti gejala nyeri kepala, vertigo, dan muntah yang bersifat periodik dan dipicu oleh perubahan posisi kepala. Adapun prevalensi kelainan intraventrikuler adalah 7,3% dan 61,3% diantaranya adalah NSS. Kista NSS paling banyak ditemukan di ventrikel empat (43%- 70%), ventrikel lateral (11% - 43%), dan ventrikel ketiga (1% - 29%).<sup>6</sup>

Penyebab utama dari sindrom Bruns adalah obstruksi aliran cairan serebro spinal (CSS) secara periodik sehingga menimbulkan hidrosefalus non komunikans yang juga periodik. Obstruksi ini terjadi karena kista dari neurosistiserkosis(NSS) menutup aliran CSS, dan sering disebut sebagai ball valve mechanism.<sup>2</sup>



Gambar 1. CT Scan Kepala tanpa kontras potongan aksial. Menunjukkan adanya pelebaran ventrikel lateral dan kalsifikasi intraventrikuler.



Gambar 2. MRI Kepala potongan Axial T1 dan T2 Sagital. Menunjukkan ada kistik dengan dinding tipis di ventrikel empat.

Del Bruto dkk (2011) mengajukan kriteria diagnostik NSS berdasarkan gejala klinis, neuroimaging, imunologi, dan data epidemiologi.

Interpretasi dari kriteria diatas dibagi menjadi diagnosis pasti yaitu :

**Definite neurocysticercosis** (satu dari berikut)

- 1 kriteria absolut
- 2 kriteria mayor
- 1 mayor + 2 minor + 1 epidemiologi

**Probable neurocysticercosis** (satu dari berikut)

- 1 mayor + 2 minor
- 1 mayor + 1 minor + 1 epidemiologi
- 3 minor + 1 epidemiologi

**Possible neurocysticercosis**

- 1 mayor
- 2 minor
- 1 minor + 1 epidemiologi

Penanganan neurosistiserkosis meliputi obat anti parasit, terapi simtomatik dan pembedahan. Obat anti parasit diberikan terutama pada NSS aktif, yaitu pemberian albendazole atau prazikuantel. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa prazikuantel dosis rendah 5 sampai 10 mg/kg/hari mempunyai efek untuk membunuh kista, dan dosis tinggi 50 mg/kg/hari masih mampu ditoleransi oleh tubuh dengan baik. Beberapa studi menyarankan dosis pemberian prazikuantel adalah 50 mg/kg/hari selama dua minggu. Sedangkan dosis

albendazole yang disarankan adalah 15 mg/kg/hari selama satu bulan.<sup>8</sup>

Pada hari kedua sampai kelima setelah pemberian antiparasit biasanya akan terjadi eksaserbasi dari gejala-gejala neurologi, yang disebabkan oleh reaksi inflamasi akibat kematian parasit. Oleh karena itu perlu ditambahkan kortikosteroid untuk mengurangi terjadinya edema. Kortikosteroid yang diberikan adalah deksametason dengan dosis antara 4,5 hingga 12mg/hari. Prednison 1mg/kg/hari dapat digunakan untuk menggantikan deksametason jika diperlukan terapi steroid jangka panjang.<sup>8</sup>

Manajemen medis dengan obat-obatan telah terbukti efektif untuk neurosistiserkosis, namun demikian penanganan dengan pembedahan masih memegang peranan yang juga penting. Pada pasien neurosistiserkosis ventrikuler, tindakan pengangkatan kista pada area ventrikel lateral, ventrikel ketiga dan keempat dapat dilakukan dengan pembedahan. Lesi kistik pada parenkim otak dapat ditangani dengan terapi medis, dengan antihelmintik dan kortikosteroid, sedangkan lesi kistik yang berada diluar parenkim otak dapat dipertimbangkan untuk dilakukan prosedur pembedahan.<sup>7</sup>

**Tabel 1. Kriteria Diagnostik Neurosistiserkosis**

1. Kriteria Absolut	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya parasit dari biopsi otak.</li> <li>b. Pemeriksaan CT scan/MRI adanya skoleks pada lesi.</li> <li>c. Pemeriksaan funduskopi tampak parasit pada subretina</li> </ul>
2. Kriteria Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Neuroimaging sesuai dengan lesi NSS</li> <li>b. Immunoblot terhadap antibodi sistiserkosis positif</li> <li>c. Resolusi lesi kistik intrakranial antibodi dan resolusi spontan pada small single.</li> </ul>
3. Kriteria Minor	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Neuroimaging menunjukkan adanya lesi yang sesuai dengan NSS</li> <li>b. Manifestasi klinis sesuai dengan NSS.</li> <li>c. ELISA terhadap antisistiserkosis antibodi/sistiserkus antigen positif pada LCS dan adanya sistiserkosis diluar SSP</li> </ul>
4. Kriteria Epidemiologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Household contact dengan orang yang terinfeksi T.solium</li> <li>b. Tinggal atau berasal di daerah endemic sistiserkosis</li> <li>c. Riwayat sering bepergian ke daerah endemik.</li> </ul>

CT scan dan MRI merupakan pemeriksaan penunjang NSS non-invasif. CT scan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi pada sebagian besar stadium NSS dan superior dibandingkan MRI pada kasus NSS yang sudah mengalami kalsifikasi. Namun CT scan sulit

membedakan gambaran kista intraventrikular karena atenuasi mirip antara cairan kista dengan cairan serebrospinal sendiri. Sebaliknya MRI dapat menunjukkan gambaran kista intraventrikular yang terdefinisi dengan baik pada gambaran T1 atau T2.<sup>9</sup>

## Daftar Rujukan

1. Bruns L. Neuropathologische Demonstratione. Neurol Centralbl 1902;21:561-567
2. Torres-Corzo J, Rodriguez-Della Vecchia R, Ranger-Castilla L. Bruns sindrom cause by intraventricular neurocysticercosis treated using flexible endoscopy. J Neurosurg.2006; 104: 746-748.
3. Singh Gagandeep, Sappal Manwinder. Neurocysticercosis – Indian Scenario. Medicine Update 2012; 22 : 29-36
4. Cavalheiro S, Zymbreg S.T, Teixeira P.D. Hydrocephalus in Neurocysticercosis and Other Parasitic and Infectious Disease. Department of Neurosurgery. 2005.
5. Rodriquez Roberta, et al. Bruns' syndrome and racemore neurocysticercosis : a case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 45(2)2012 : 269-271
6. Ostergaad Tomas, John Jeffrey, Intraventricular Neurocysticercosis: Presentation, diagnosis, and management. Asian Pasific Journalof Tropical Medicine 2016: 1-4
7. Del Brutto, OH. Neurocysticercosis. The Neurohospitalist 2014, Vol 4 : 205-212
8. Garcia, HH Nash, TE. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis. Nat Rev Neurol 7, 2011 : 747-756
9. Kimura-Hayama, ET, higuera, JA, Corona-Cedilo. Neurocysticercosis. Radiologic-pathologic Correlation. Radiographics 2010 ;30: 1705-1719



## PERANAN IDARUCIZUMAB UNTUK MENETRALISIR EFEK ANTIKOAGULAN DABIGATRAN

Ida Bagus Kusuma Putra, Andreas Soejitno

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

Diterima 01 Maret 2019  
Disetujui 10 Maret 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: andreas.soejitno@live.com

Putra, et al. 2019. Peranan Idarucizumab Untuk Menetralisir Efek Antikoagulan Dabigatran. *Callosum Neurology Journal* 2(3): 83-88. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.61>

### ABSTRAK

Dabigatran etexilate (Pradaxa) telah disetujui oleh FDA dan Uni Eropa sebagai antikoagulan untuk mencegah stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan atrial fibrilasi non-valvular dan satu atau lebih faktor risiko lain. Dabigatran etexilate merupakan bentuk inaktif (*prodrug*) dari dabigatran, inhibitor trombin direk. Namun demikian, seperti antikoagulan lain pada umumnya, penggunaan dabigatran tetap memiliki risiko terjadi perdarahan mengancam nyawa, walaupun jarang terjadi. Selain itu, pasien pengguna dabigatran kadang juga memerlukan tindakan pembedahan emergensi atau prosedur invasif lainnya yang memerlukan netralisasi efek antikoagulan dengan segera.

Pilihan terapeutik untuk menetralisir efek dabigatran meliputi penggunaan konsentrat kompleks protrombin, konsentrat kompleks protrombin yang teraktivasi, dan faktor VIIa rekombinan, namun terdapat terapi spesifik berupa antibodi monoklonal yang menetralisir efek antikoagulasi dabigatran secara lebih akurat dan dapat diprediksi, berupa idarucizumab (Praxibind). Idarucizumab telah disetujui penggunaannya di berbagai negara, termasuk Amerika Serikat, Uni Eropa, Kanada, dan Australia. **Kata Kunci:** dabigatran, idarucizumab, antibodi monoklonal

### ABSTRACT

Dabigatran etexilate (Pradaxa) has been approved by the FDA and the European Union as an anticoagulant to prevent stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and one or more other risk factors. Dabigatran etexilate is an inactive form (*prodrug*) from dabigatran, a thrombin direct inhibitor. However, like other anticoagulants in general, the use of dabigatran still has the risk of life-threatening bleeding, although rare. In addition, patients with dabigatran sometimes also require emergency surgery or other invasive procedures that require neutralization of the anticoagulant effect immediately

Therapeutic options for neutralizing dabigatran effects include the use of prothrombin complex concentrates, activated prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa, but there are specific therapies in the form of monoclonal antibodies that neutralize dabigatran anticoagulation effects more accurately and predictably, idarucizumab (Praxibind). Idarucizumab has been approved for use in various countries, including the United States, European Union, Canada and Australia.

**Keywords:** dabigatran, idarucizumab, monoclonal antibody

### Latar Belakang

Antagonis vitamin K oral seperti warfarin telah lama menjadi obat pilihan untuk pencegahan stroke pada atrial fibrilasi. Namun penggunaan warfarin relatif sulit karena masalah interaksi obat-obat, obat-makanan, indeks terapeutik yang sempit, dan efek antikoagulan yang tidak dapat diprediksi. Seluruh masalah tersebut memerlukan pemantauan aktivitas koagulasi secara berkala. Antikoagulan oral antagonis non-vitamin K (NOAC) dirancang untuk mengatasi kelemahan warfarin tersebut dan memiliki awitan kerja cepat, efek yang menghilang dengan cepat (*offset action*), interaksi obat yang lebih jarang, dan tidak memerlukan pemantauan antikoagulan (Patel dkk, 2016). NOAC yang ada di pasaran saat ini meliputi apixaban, edoxaban, dan rivaroxaban, serta penghambat trombin (faktor IIa) direk dabigatran.<sup>1</sup>

Dabigatran etexilate merupakan obat *prodrug* molekul kecil dari dabigatran. Dabigatran merupakan inhibitor kompetitif trombin direk, poten, dan reversibel. Trombin merupakan serine protease yang bertanggungjawab dalam mengonversi fibrinogen menjadi fibrin pada kaskade koagulasi. Dabigatran menghambat trombin bebas maupun yang berikatan sehingga mencegah formasi trombus. In vitro, dabigatran menghambat trombin dengan pola dosis dependen. Dabigatran memiliki selektivitas tinggi terhadap trombin dengan rasio selektivitas >700 hingga >10.000 pada trombin dibandingkan serine protease lain pada kaskade koagulasi.<sup>2</sup>

Berdasarkan studi RE-LY, dabigatran 110 dan 150 mg dua kali sehari terbukti efektif mencegah stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan AF non valvular dan risiko stroke.<sup>3</sup> Dosis dabigatran terbukti non-inferior dibandingkan warfarin untuk mencegah stroke atau emboli sistemik. Namun dabigatran etexilate 150 mg dua kali sehari terbukti superior dibandingkan warfarin dalam mencegah stroke atau emboli sistemik.

Kejadian seluruh stroke, stroke hemoragik, dan stroke iskemik, stroke fatal dan non-fatal, dan kematian akibat vaskuler lebih rendah secara signifikan pada dabigatran 150 mg dua kali sehari dibandingkan warfarin. Lebih lanjut, tidak terdapat perbedaan bermakna perihal kejadian infark miokardium, emboli paru, rawat inap dibandingkan warfarin pada dosis 150 mg,

sementara dosis 110 mg memiliki risiko perdarahan dua kali lebih rendah secara bermakna dibandingkan warfarin.

### Pembahasan

#### Farmakokinetik dan Farmakodinamik Idarucizumab

Idarucizumab merupakan fragmen antibodi monoklonal yang berasal dari molekul isotipe imunoglobulin G1 yang berikatan dengan dabigatran dan mencegah efek antikoagulannya. Idarucizumab berikatan secara kuat dengan dabigatran (2,1 pmol/L), yakni sekitar 350 kali lebih kuat daripada ikatan antara trombin dengan dabigatran (700 pmol/L).<sup>4</sup> Dengan demikian, idarucizumab berikatan dengan dabigatran bebas, dabigatran yang telah berikatan dengan trombin, maupun metabolit glukoronida aktif dabigatran dengan rasio kompleks stoikiometri 1:1 dan menetralkan efek antikoagulan dabigatran. Dosis idarucizumab sebesar 5 g dapat menghambat aktivitas seluruh bentuk dabigatran (bentuk bebas, ikatan dengan protein, dan metabolit aktif). Dosis idarucizumab yang relatif besar disebabkan karena berat molekul idarucizumab yang lebih berat dibandingkan dengan dabigatran (47.800 vs. 472 kDa).<sup>5</sup>

Idarucizumab bersifat spesifik dan hanya berikatan serta menetralkan dabigatran dan tidak memiliki efek terhadap antikoagulan tipe lain.

Idarucizumab mayoritas berada pada intravaskuler, sedangkan dabigatran dapat berada pada intravaskuler dan interstisial. Pada saat idarucizumab berikatan dengan dabigatran di plasma, kadar dabigatran dalam plasma menurun, sehingga diikuti pula dengan perpindahan dabigatran dari interstisial ke intravaskuler dan meningkatkan ikatan dengan idarucizumab. Proses tersebut berlanjut hingga seluruh dabigatran berikatan dengan idarucizumab.

#### Studi Pre-Klinis Idarucizumab

Studi pre-klinis menunjukkan bahwa idarucizumab menetralkan efek antikoagulan dabigatran dan menurunkan risiko perdarahan akibat trauma, berikutan mortalitasnya. Pada mencit yang diberi dabigatran, idarucizumab

terbukti dapat menormalkan waktu trombin, aPTT, dan perdarahan vena pada ekor mencit secara *in vivo*.<sup>4</sup> Lebih lanjut, studi hewan coba yang diberikan dabigatran dan kemudian diberikan idarucizumab menunjukkan penurunan volume hematoma dibandingkan kontrol secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dan menurunkan mortalitas 7 hari dari 80 sampai 42%.<sup>6</sup>

Pada studi hewan coba babi dengan cedera tumpul (trauma tumpul hepar) yang diberikan dabigatran dosis tinggi, bolus idarucizumab dosis tunggal (30, 60, atau 120 mg/kg) menurunkan konsentrasi dabigatran bebas (yang tidak berikatan dengan trombin) sebesar 75, 80, dan 93% secara berurutan (Grottke dkk, 2015). Idarucizumab menormalkan berbagai parameter tes koagulasi seperti aPTT, dTT, waktu pembekuan ecarin (*ecarin clotting time/ECT*), dan *dabigatran-induced inhibition of endogenous thrombin potential* (ETP) dan menurunkan kehilangan darah secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kontrol. Saat seluruh hewan coba kontrol yang menerima larutan saline mati, tingkat kesintasan kelompok yang menerima idarucizumab 60 dan 120 mg/kg adalah 100%.

Lebih lanjut, idarucizumab menetralkan perubahan yang dipicu dabigatran perihal waktu trombin, aPTT, parameter tromboelastometri dan parameter generasi trombin (*lag time, peak thrombin*, dan ETP) secara *ex vivo* pada hewan coba babi dengan politrauma.<sup>7</sup> Pada model tersebut, idarucizumab tampak lebih efektif dibandingkan konsentrat protrombin kompleks. Walaupun konsentrat protrombin kompleks (PCC) dapat menetralkan sebagian besar efek dabigatran, PCC tidak menormalisir aPTT dan cenderung bersifat pro-trombotik, kedua hal yang tidak dijumpai pada penggunaan idarucizumab. Lebih lanjut, idarucizumab dapat menurunkan tingkat kehilangan darah secara bermakna ( $p < 0,005$ ), melebihi penggunaan PCC atau PCC teraktivasi.<sup>7</sup> Secara *in vitro*, idarucizumab mampu menetralkan perubahan berurutan (Glund dkk, 2015). Pada seluruh kelompok dosis idarucizumab, dTT, ECT, aPTT, dan waktu trombin menurun lebih dari batas normal nilai teratas *upper limit of normal/ULN* segera setelah infus idarucizumab dan ACT menurun dibawah kadar ULN 30 menit setelah

yang dipicu oleh dabigatran pada platelet, deposisi fibrin pada pembuluh darah yang rusak, serta menormalisir produksi trombin dan parameter tromboelastometri pada darah manusia.

#### Uji Keamanan Idarucizumab pada Manusia

Pada studi klinis manusia fase I, idarucizumab tidak menunjukkan efek bermakna apabila tidak terdapat dabigatran pada subjek Kaukasia atau Jepang yang sehat.<sup>8</sup> Ketika idarucizumab diberikan pasca pemberian dabigatran, konsentrasi dabigatran bebas di dalam plasma menurun dan menetralkan efek antikoagulan. Pemberian idarucizumab dosis tunggal pada 1 jam (20 mg – 8 g) atau 5 menit (1-4 g) tidak memberikan efek terhadap dTT, ECT, waktu trombin, aPTT, dan *activated clotting time* (ACT) atau pada ETP (biomarker protrombotik) pada subjek Kaukasia ( $n=110$ ). Hasil serupa juga dijumpai pada subjek orang Jepang ( $n=32$ ). Lebih lanjut, kadar biomarker protrombotik (seperti produksi trombin, D-dimer dan fragmen protrombin 1.2 tidak berubah antara idarucizumab dan plasebo pada subjek Kaukasia dan Jepang.<sup>9</sup>

Pada subjek yang mendapat dabigatran, kadar dabigatran bebas dalam plasma menurun segera setelah pemberian infus idarucizumab. Sebagai contoh, pada sebuah studi, konsentrasi dabigatran menurun atau mendekati batas terbawah kuantifikasi (*lower limit of quantification/LLOQ*; 1 ng/mL) setelah pemberian idarucizumab infus dosis tunggal selama 5 menit (1,2, atau 4 g) atau dua infus serial berdurasi 5 menit (5 g dan 2,5 g) terpisah selama 1 jam, kadar dabigatran bebas dalam plasma tetap berada dibawah 5 ng/mL.<sup>8</sup>

Idarucizumab memiliki efek langsung, komplit, dan bertahan dalam hal efek antikoagulan dabigatran pada subjek dewasa muda sehat. Pemberian dabigatran memperpanjang dTT, ECT, aPTT, waktu trombin, dan ACT sebesar 1,82, 2,94, 2,06, 11, dan 1,63 kali secara infus. Rerata nilai dTT bertahan dibawah ULN selama 72 jam setelah pemberian idarucizumab  $\geq 2$  g. Idarucizumab menurunkan dTT secara dosis-dependen, seperti diukur dengan rerata rasio *area under the effect curve* (AUEC) dari 2



hingga 12 jam (AUEC<sub>2-12</sub>) hingga AUEC<sub>2-12</sub> hari ke-3.

Lebih lanjut idarucizumab dapat menetralkan efek dabigatran pada pria dan wanita yang berbeda kelompok usia dan derajat gangguan fungsi ginjal, mengindikasikan bahwa umur, jenis kelamin, dan fungsi ginjal tidak mempengaruhi normalisasi antikoagulan.<sup>9</sup> Efek antikoagulan dabigatran kembali efektif saat dabigatran diberikan kembali dalam 24 jam setelah riwayat pemberian idarucizumab 2,5 atau 5 g. Dosis kedua idarucizumab 2,5 g yang diberikan 2 bulan setelah dosis pertama dapat menetralkan dabigatran dengan pola yang sama. Idarucizumab dieliminasi secara cepat terutama oleh ginjal (47 mL/menit) dengan waktu paruh awal 47 menit dan waktu paruh terminal 10,3 jam. Setelah pemberian idarucizumab 5 mg secara intravena, sebanyak 32,1% dosis obat ditemukan pada urin subjek pada 6 jam pertama dan kadar obat kurang dari 1% dalam 18 jam berikutnya. Dosis obat terutama dieliminasi melalui katabolisme protein, terutama oleh ginjal.

Karena idarucizumab terutama dieliminasi melalui ekskresi ginjal, eliminasi total idarucizumab mengalami penurunan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, menyebabkan peningkatan paparan. Dibandingkan subjek sehat, paparan idarucizumab meningkat sebesar 26, 78, dan 199% pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan, sedang, dan berat.<sup>5</sup>

#### **Efektivitas Klinis Idarucizumab**

Informasi perihal kemampuan idarucizumab dalam menetralkan efek samping dabigatran mayoritas diperoleh dari RE-VERSE AD, sebuah studi klinis prospektif fase 3 yang mengikutsertakan dua lengan, yakni subjek dengan perdarahan yang tidak terkontrol atau mengancam nyawa dan memerlukan netralisasi antikoagulan segera (grup A), serta subjek yang memerlukan tindakan pembedahan atau invasif lainnya yang bersifat emergensi dalam 8 jam ke depan yang memerlukan fungsi hemostasis yang baik (grup B). RE-VERSE AD menggunakan kriteria inklusi yang luas dan menyertakan subjek berusia lebih dari sama dengan 18 tahun tanpa batasan atas usia, pasien dengan trauma akut, dan pasien dengan harapan hidup terbatas. Seluruh subjek menerima

idarucizumab 5 g yang diberikan dalam 50 mL infus intravena bolus, masing-masing mengandung 2,5 g idarucizumab yang diberikan terpisah maksimal 15 menit.<sup>10</sup> Dosis 5 g dipilih untuk menetralkan efek dabigatran pada persentil 99 yang diperoleh dari uji klinis RE-LY. Dosis yang besar dan tetap mempermudah pemberian idarucizumab tanpa perlu mengukur konsentrasi dabigatran dan penyesuaian dosis idarucizumab. Luaran utama yang diharapkan adalah persentase netralisasi dabigatran maksimal yang dapat dicapai berdasarkan pengukuran dTT atau ECT di antara periode waktu infus pertama hingga 4 jam setelah infus kedua.

Mayoritas subjek menderita atrial fibrilasi dan menerima dabigatran untuk pencegahan stroke. Tipe perdarahan pada grup A meliputi perdarahan saluran cerna (39%), intrakranial (35%), traumatik (18%), dan lainnya (22%). Lebih lanjut sebanyak 31% dari subjek tidak stabil secara hemodinamik dan menderita kehilangan darah. Sementara itu indikasi tindakan invasif pada grup B meliputi fraktur (20,5%), kolesistitis akut (12,8%), dan kateterisasi akibat cedera ginjal akut (10,3%).

Diantara subjek yang mengalami peningkatan dTT atau ECT pada awal studi, idarucizumab berhasil menetralkan efek dabigatran (dTT) pada 98 dan 93% subjek di grup A dan B secara berurutan. Efek netralisasi dapat segera terlihat pasca infus pertama. Sementara itu ECT dapat dinormalisasi pada 89 dan 88% subjek di grup A dan B secara berurutan. Pada 12 dan 24 jam, dTT berada di bawah ULN pada 90 dan 81%, sementara ECT berada di bawah ULN pada 72 dan 54% subjek di grup A dan B. Lebih lanjut, nilai aPTT dan waktu trombin juga mengalami normalisasi pada sebagian besar subjek di kedua grup.

Setelah pemberian idarucizumab, perdarahan berhasil dihentikan pada 97% subjek di grup A dalam 24 jam pertama (median 11,4 jam). Sementara itu, faal hemostasis normal saat operasi dilaporkan pada 92% subjek pada grup A.

#### **Tolerabilitas Idarucizumab**

Pada uji klinis, idarucizumab secara umum dapat ditoleransi dengan baik pada subjek sehat maupun pada subjek penerima dabigatran yang

mengalami perdarahan tidak terkontrol atau memerlukan tindakan invasif segera.<sup>10</sup> Pada analisis sementara REVERSE AD, efek samping yang paling sering muncul adalah hipokalemia (7%), delirium (7%), konstipasi (7%), pireksia (6%), dan pneumonia (6%). Efek samping ringan berupa reaksi hipersensitivitas (pireksia, bronkospasme, hiperventilasi, kemerahan, pruritus) juga dilaporkan pada penggunaan idarucizumab. Sejumlah 26 pasien meninggal (21%), 11 orang diantaranya meninggal setelah hari pertama pemberian idarucizumab, baik karena komplikasi, maupun karena komorbiditas.

Pada analisis 90 pasien uji RE-VERSE AD, efek samping serius terjadi pada 25% subjek (13/51) dengan perdarahan serius terjadi pada 21% subjek (8/39) memerlukan prosedur emergensi. Kejadian perdarahan meliputi perdarahan saluran cerna, infeksi luka pasca operasi, delirium, gagal fungsi ventrikel kanan, dan edema paru.<sup>3</sup>

Seperti antibodi monoklonal pada umumnya, idarucizumab memiliki potensi reaksi alergi (imunogenisitas). Reaksi silang terhadap idarucizumab terdeteksi pada 36 dari 283 subjek

(12,7%). Mayoritas antibodi tersebut bertiter rendah dan 97% menunjukkan spesifitas terhadap C-terminus dan bukan pada regio Fab lokasi ikatan dabigatran. Antibodi tersebut tidak berkaitan dengan farmakokinetik dan efek netralisasi dabigatran oleh idarucizumab dan tidak berkaitan dengan reaksi hipersensitivitas. Lebih lanjut, terdapat 9 dari 224 subjek (4%) yang menunjukkan tanda-tanda resistensi terhadap idarucizumab, dengan target spesifik antibodi pada regio C-terminus (5 subjek), Fab (2 subjek), campuran (1 subjek), dan tidak diketahui (1 subjek). Setelah pemberian idarucizumab selama 2 bulan setelah dosis pertama, sebanyak 1 dari 6 subjek memiliki titer antibodi tanpa adanya reaksi hipersensitivitas.

### Simpulan

Idarucizumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja secara spesifik untuk menetralkan efek antikoagulasi dabigatran. Idarucizumab memiliki awitan kerja cepat dan bersifat kerja panjang, serta efek samping minimal yang dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien dengan terapi dabigatran yang memerlukan reversal antikoagulan segera.

### Daftar Rujukan

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, dkk. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Wienen W, Stassen JM, Priepeke H, dkk. In-vitro profile and ex vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2007;98(1):155–62.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, dkk. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51.
4. Schiele F, van Ryn J, Canada K, dkk. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121(18):3554–62.
5. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Van Ryn J, dkk. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation.* 2015;132(25):2412–22.
6. Na SY, Mracsko E, van Ryn J, dkk. Idarucizumab improves outcome in murine brain hemorrhage related to dabigatran. *Ann Neurol.* 2015;78(1):137–41.
7. Honickel M, Treutler S, van Ryn J, dkk. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):728–40.
8. Glund S, Stangier J, Schmohl M, dkk. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386(9994):680–90.

## PENGETAHUAN MASYARAKAT TENTANG EPILEPSI DAN PERILAKU TERHADAP PENYANDANG EPILEPSI PADA MASYARAKAT KEWAPANTE, KABUPATEN SIKKA

Nathasia Suryawijaya<sup>1</sup>, Candida Isabel Lopes Sam<sup>2</sup>, Anna Marita Gelgel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Puskesmas Kewapante, Sikka, NTT, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, RSUD Dr. T.C. Hillers, Sikka, NTT, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 26 Juni 2019

Disetujui 30 Agustus 2019

Publikasi 01 September 2019

Korespondensi: nathasia.suryawijaya@gmail.com

Suryawijaya (et al). 2019. Pengetahuan Masyarakat Tentang Epilepsi Dan Perilaku Terhadap Penyandang Epilepsi Pada Masyarakat Kewapante, Kabupaten Sikka. Callosum Neurology Journal 2(3): 89-97. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.73>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Epilepsi merupakan penyakit yang tidak hanya menyangkut masalah kesehatan, namun juga menyangkut sosial dan ekonomi penyandang dan keluarganya. Rendahnya pengetahuan masyarakat akan epilepsi berpengaruh buruk terhadap kualitas hidup penyandang epilepsi.

**Metode:** Studi deskriptif dengan sampel 160 orang yang dilakukan pada September – November 2018 di Kecamatan Kewapante dengan teknik cluster random sampling dengan kuesioner.

**Hasil:** Seluruh responden mengetahui mengenai epilepsi, 51.9% pernah mengenalnya,

dan 68.1% pernah melihat serangan epilepsi. 60.6% mengatakan gangguan saraf sebagai penyebab epilepsi dan 66.3% percaya epilepsi dapat disembuhkan. Seluruh responden mengetahui serangan epilepsi sebagai kejang. 61.9% keberatan jika anak mereka berinteraksi dengan penyandang epilepsi, 79.4% menolak anggota keluarga mereka menikah dengan penyandang epilepsi.

**Simpulan:** Perilaku masyarakat terhadap penyandang epilepsi masih beragam. Diperlukan penyebaran edukasi lebih lanjut mengenai epilepsi.

**Kata kunci:** Epilepsi, Pengetahuan Perilaku

### ABSTRACT

**Background:** Epilepsy is not only about the health problem but also socially and economically. Lack of society epilepsy knowledge has been associated to negative attitude towards epileptic quality of life.

**Method:** A descriptive study with sample of 160 people, was conducted in Kewapante District from September to November 2018.

**Result:** All of the respondents had heard or knew about epilepsy, 51.9% knew someone who had epilepsy and 68.1% had seen someone having a seizure.

60.6% answered neurological disorder as the cause of epilepsy and 66.3% believed epilepsy can be cured. All of the respondents knew epilepsy as a convulsive seizure. 61.9% respondents object if their children interact with epileptic patient and 79.4% decline if one of the family members

**Conclusion:** All of the respondents in Kewapante attitude has a lot variation. A further education is needed.

**Keywords:** Epilepsy; Knowledge; Attitude

## Latar belakang

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua di dunia dan merupakan penyakit saraf yang menempati urutan kedua setelah *stroke*.<sup>1,2</sup> Secara konseptual, epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epileptik yang terus menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial, dimana terjadi minimal 1 kali bangkitan epileptik (terjadinya tanda/gejala yang bersifat sesaat akibat aktivitas neuronal yang abnormal dan berlebihan di otak). Namun secara klinis, epilepsi ditandai dengan adanya minimal terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi atau 2 bangkitan refleks dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam; satu bangkitan tanpa provokasi atau 1 bangkitan refleks dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun ke depan sama dengan bila terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi; sudah ditegakkan diagnosis sindrom epilepsi.<sup>2</sup> Epilepsi ditemukan pada semua usia dan menyebabkan hendaya serta mortalitas. Epilepsi memberikan beban kesehatan di dunia secara global sebesar 0.6%, dimana 80% beban tersebut berada di negara berkembang.<sup>3-5</sup> Pada negara berkembang di beberapa area, diperkirakan 75% pasien epilepsi tidak menerima pengobatan yang diperlukan.<sup>3</sup> Menurut data WHO, sekitar 50 juta orang di dunia menderita epilepsi, dimana setiap tahunnya didapatkan 2.4 juta orang terdiagnosa epilepsi. Prevalensi epilepsi di negara berkembang ditemukan lebih tinggi daripada negara maju, dimana di negara berkembang ditemukan 5-74 kasus per 1.000 orang. Angka tersebut meningkat pada daerah pedalaman yaitu 15.4 (4.8-49.6) kasus per 1.000 orang. Di Indonesia belum didapatkan data yang pasti mengenai penderita epilepsi, namun di negara berkembang diperkirakan ada 1-2 juta penderita epilepsi dimana terdapat 5-10 kasus per 1.000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun.<sup>1,3,6</sup>

Epilepsi telah lama dikenal oleh masyarakat secara luas. Di beberapa negara, pandangan dan perilaku buruk masyarakat terhadap penyandang epilepsi masih terjadi. Pada dasarnya, persepsi dan kepercayaan yang salah terhadap epilepsi memiliki dampak yang serius

bagi penyandang epilepsi, baik secara klinis maupun sosial.<sup>7,8</sup> Terjadinya diskriminasi, penghinaan, ketakutan, hambatan dalam berinteraksi, serta stigma yang muncul di masyarakat sangat berpengaruh pada kualitas hidup penderita maupun keluarganya.<sup>6,7,9</sup> Penderita epilepsi dapat mengalami depresi, kecemasan, dan psikosis oleh karena sikap dan perilaku orang sekitar terhadap mereka.<sup>10,11</sup>

Di Afrika, pengetahuan dan perilaku akan epilepsi berhubungan kuat dengan praktik budaya dan agama. Hal tersebut semakin dipengaruhi dengan adanya keanekaragaman suku dan ras suatu daerah serta penggabungan tradisi dari penduduk asli akan doktrin-doktrin yang diduga mempengaruhi perilaku masyarakat terhadap epilepsi di suatu daerah.<sup>12</sup> Seorang peneliti di Nigeria pun mengungkapkan bahwa tingkat pengetahuan masyarakat yang rendah terhadap epilepsi dapat menimbulkan suatu stigmatisasi terhadap epilepsi.<sup>11,13</sup> Epilepsi masih dipercaya sebagai suatu kutukan dari Tuhan, takhayul atau masuknya roh-roh jahat, sehingga pengobatan tradisional atau dukun masih menjadi pilihan utama dalam pengobatan epilepsi.<sup>5,11,14</sup>

Di Kecamatan Kewapante, Kabupaten Sikka, epilepsi dikenal dengan istilah "uru widin" atau "mati kambing". Istilah "mati kambing" muncul karena penyandang epilepsi akan berteriak mengeluarkan suara seperti kambing ketika kejang, dan setelah kejang berakhir, penyandang epilepsi akan "mati" atau pingsan. Adapun sebagian masyarakat memiliki kepercayaan bahwa kondisi tersebut dapat terjadi atau diperberat jika penyandang mengonsumsi daging-dagingan (sapi, kambing, babi, anjing). Masyarakat juga percaya bahwa kejang akan berakhir jika penyandang disisir rambutnya. Pengetahuan serta perilaku masyarakat terhadap penyandang epilepsi ternyata berpengaruh terhadap pengobatan epilepsi dan perilaku masyarakat terhadap pasien epilepsi serta sikap buruk lainnya merupakan hal yang dapat menghalangi keberhasilan pengobatan epilepsi.<sup>9</sup> Penelitian terkait hal tersebut telah dilakukan sebelumnya di beberapa negara berkembang sehingga penelitian ini juga perlu dibuat di Indonesia, dimana pada penelitian ini akan dicari data dasar mengenai gambaran pengetahuan masyarakat terhadap epilepsi

serta perilaku masyarakat terhadap penyandang epilepsi.

### Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif dimana sampel pada penelitian ini adalah masyarakat untuk menjadi responden penelitian dan telah menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi antara lain penderita epilepsi atau pernah mengalami kejang sebelumnya. Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2018 -November 2018 di 8 Desa Kecamatan Kewapante, Kabupaten Sikka dimana jumlah sampel 160 orang diperoleh dengan teknik *cluster random sampling*. Kuesioner yang digunakan adalah *Canadian Epilepsy Questionnaire Survey* yang diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia dan dimodifikasi sesuai dengan kondisi masyarakat Kecamatan Kewapante (lampiran 1). Kuesioner diisi dengan sistem wawancara oleh peneliti. Kuesioner terdiri dari demografik responden (pertanyaan no. 1-5), kesadaran akan epilepsi di wilayah sekitar (pertanyaan no. 6-8), pengetahuan mengenai epilepsi (pertanyaan no. 9-11), dan perilaku masyarakat terhadap epilepsi (pertanyaan no. 12-15).

### Hasil

#### Data demografi

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik responden yang meliputi jenis kelamin, usia, pekerjaan, dan tingkat pendidikan.

Tabel 1. Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	N	%
Laki-laki	47	29.4
Perempuan	113	70.6
Jumlah	160	100

Tabel 2. Distribusi responden berdasarkan usia

Kategori usia	N	%
17-25 tahun	24	15
26-35 tahun	46	29
36-45 tahun	39	24
46-55 tahun	45	28
56-65 tahun	6	4

Kecamatan Kewapante, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini. Kriteria inklusi antara lain masyarakat Kecamatan Kewapante berusia 17-65 tahun yang bersedia

Jumlah	160	100
--------	-----	-----

Tabel 3. Distribusi responden berdasarkan pekerjaan

Pekerjaan	N	%
PNS/pegawai kantor	10	6.3
Perawat	11	6.8
Bidan	9	5.6
Sopir	14	8.8
Petani	31	19.4
Wiraswasta/pedagang	17	10.6
Ibu rumah tangga	48	30
Guru	7	4.4
Lainnya	13	8.1
Jumlah	160	100

PNS: Pegawai Negeri Sipil

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar responden memiliki pekerjaan sebagai ibu rumah tangga yaitu sebanyak 48 orang (30%), sedangkan pekerjaan responden yang paling sedikit yaitu guru, sebanyak 7 orang (4.4%).

Tabel 4. Distribusi responden berdasarkan tingkat pendidikan

Tingkat Pendidikan	N	%
Tidak tamat SD	17	10.6
Tamat SD	61	38.1
Tamat SMP	17	10.6
Tamat SMA/SMK	24	15
Diploma	24	15
Sarjana	17	10.6
Jumlah	160	100

SD: Sekolah Dasar. SMP: Sekolah Menengah Pertama. SMA: Sekolah Menengah Atas. SMK: Sekolah Menengah Kejuruan

Tabel 4 menunjukkan bahwa sebagian besar responden berpendidikan terakhir sampai tamat SD yaitu sebanyak 61 orang (38.1%).



### Kesadaran

Dari hasil penelitian, seluruh responden (100%) pernah mendengar atau mengetahui mengenai epilepsi dan sebanyak 109 orang (68.1%) pernah melihat seseorang yang sedang serangan. Akan tetapi sebanyak 83 orang (51.9%) tidak mengenal orang yang menderita penyakit tersebut.

### Pengetahuan

Komponen yang dilihat dalam pengetahuan mengenai epilepsi mencakup etiologi, manifestasi klinis, dan pengobatan.

Berdasarkan tabel 6, seluruh responden mengetahui bahwa manifestasi klinis epilepsi adalah kejang disertai berteriak dengan mata mendelik ke atas, akan tetapi hanya 10 orang (6.3%) yang menganggap bahwa hilang ingatan tiba-tiba juga merupakan manifestasi klinis dari epilepsi.

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa 106 orang (66.3%) percaya bahwa epilepsi dapat disembuhkan, dimana 55 orang (34.4%) responden di antaranya menganggap cara mengendalikan kejang adalah dengan berobat ke dukun kampung (percikan air, rambut disisir, dan doa-doa). Adapun sebagian lainnya memiliki alasan lain yaitu dengan mengonsumsi obat dari dokter (37 orang/23.1%) dan kepercayaan untuk tidak mengonsumsi daging-dagingan (14 orang/8.8%).

Sebanyak 54 orang (33.6%) tidak percaya bahwa epilepsi dapat disembuhkan atau dikontrol dengan obat dengan beberapa alasan, yaitu:

1. Informasi yang didengar dari orang lain mengatakan bahwa penyakit epilepsi tidak dapat disembuhkan. (34 orang/ 21.2%)
2. Penyakit yang menyerang saraf/otak sudah tidak dapat disembuhkan (7 orang/ 4.4%)

orang/ 68.2%) dan ada yang memiliki alasan bahwa penyakit epilepsi bukanlah penyakit turunan sehingga tidak akan mempengaruhi anak mereka (6 orang/ 3.8%). Responden yang menolak bahwa penyandang epilepsi tidak boleh memiliki anak sebanyak 45 orang (28.1%) dengan alasan takut menyusahkan hidup penyandang (30 orang/ 18.8%), takut meningkatkan angka penyakit epilepsi di masyarakat (14 orang/ 8.8%), dan

### Perilaku

Hasil penelitian mengenai perilaku masyarakat mengenai epilepsi dapat digambarkan sebagai berikut:

Sebanyak 99 orang (61.9%) keberatan jika anak mereka berinteraksi dengan seseorang yang menyandang epilepsi dengan alasan bahwa responden memiliki ketakutan terhadap penderita yang dapat mencelakakan anak mereka (83 orang/51.9%) atau takut menular (16 orang/10%). Dari 61 orang (38.1%) yang tidak keberatan anaknya berinteraksi dengan penyandang epilepsi kebanyakan memiliki alasan bahwa penyakit tersebut tidak menular sehingga tidak keberatan (61 orang / 38.1%).

Responden yang keberatan jika anggota keluarga mereka menikah dengan seseorang yang memiliki riwayat epilepsi sebanyak 127 orang (79.4%) dengan alasan akan merepotkan anggota keluarga (56 orang/ 35%), takut keturunannya memiliki penyakit serupa (41 orang/ 25.6%), kesulitan dalam mengurus rumah tangga (10 orang/6.3%), kesulitan dalam faktor ekonomi (7 orang/ 4.4%), dan takut penyakit tersebut menular (2 orang/ 1.3%). Sebanyak 33 orang (20.6%) memilih tidak keberatan jika anggota keluarga mereka menikah dengan seseorang yang memiliki riwayat epilepsi dengan alasan bahwa pernikahan adalah hak semua orang (28 orang/ 17.5%), penyakit tersebut dapat disembuhkan (3 orang/ 1.9%), dan penyakit tersebut bukan penyakit turunan (1 orang/ 0.6%).

Adapun sebanyak 115 orang (71.9%) responden berpendapat bahwa penyandang epilepsi boleh memiliki anak dengan alasan yaitu setiap orang memiliki hak untuk memiliki keturunan (109

ketidakmampuan dalam faktor ekonomi (1 orang/ 0.6%).

Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 109 responden (68.1%) mengatakan bahwa penyandang epilepsi tidak boleh memiliki pekerjaan yang sama dengan bukan penyandang epilepsi dengan alasan penyandang epilepsi tidak boleh bekerja berat atau berada di tempat yang berbahaya seperti dekat laut atau perairan, dan mengendarai kendaraan bermotor (84 orang/ 52.5%) atau takut mengganggu

pekerjaan (26 orang/ 16.3%). Sedangkan 51 responden lainnya (31.9%) mengatakan bahwa penyandang epilepsi boleh memiliki pekerjaan yang sama dengan alasan serangan yang dialami tidak setiap saat (36 orang/22.5%), sulitnya mencari pekerjaan (11 orang/6.9%), agar penyandang epilepsi tidak merasa dibedakan/ minder (2 orang/ 1.3%), dan penyakit epilepsi tidak menular (1 orang/ 0.6%).

## Diskusi

mendengar mengenai epilepsi. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di Saudi Arabia (70%) dan India (87.7%).<sup>18,19</sup> Sebagian besar responden (68.1%) pernah melihat serangan epilepsi. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan di Silesia (44.7%)<sup>20</sup>. Namun jika dibandingkan dengan penelitian di Persia dan Etiopia (70%, 73%) studi yang dilakukan sebanding.<sup>7,11</sup>

Dari seluruh responden yang mengetahui atau pernah mendengar mengenai epilepsi, 51.9% mengenal penyandang epilepsi tersebut. Hasil tersebut sebanding dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di Kanada, yaitu sebanyak 54%, namun survei sebelumnya di Nigeria memperoleh hasil lebih kecil.<sup>12,21</sup>

Berdasarkan hasil penelitian kami, sebagian besar responden memilih gangguan pada otak/saraf adalah penyebab dari epilepsi (60.6%), dimana hasil tersebut lebih rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di Iran bahwa sebagian besar responden (87.1%) mengetahui epilepsi disebabkan oleh gangguan pada otak.<sup>8</sup> Hal tersebut mungkin berkaitan dengan kurangnya pengetahuan akan epilepsi serta rendahnya tingkat pendidikan masyarakat. Namun jika dibandingkan dengan penelitian di Malaysia (40.8%), hasil penelitian kami lebih tinggi.<sup>22</sup>

Adapun alasan lain menurut responden mengenai penyebab epilepsi adalah faktor keturunan, sebanyak 49.4% responden. Hasil tersebut sebanding dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di Etiopia (40.6%) dan dibandingkan dengan survei sebelumnya di Etiopia (60.5%, 87.7%)<sup>9</sup>

Pengetahuan responden akan perubahan sikap tiba-tiba (28.7%) sebagai bentuk dari epilepsi

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menemukan bahwa tingkat pengetahuan masyarakat tentang epilepsi di negara berkembang masih terbatas. Pengetahuan, sikap serta perilaku terhadap penyakit ini bervariasi karena dipengaruhi oleh kebudayaan suatu daerah tertentu.<sup>15-17</sup>

Kesadaran responden akan epilepsi di Kecamatan Kewapante sangat tinggi, dimana dari 160 responden warga Kecamatan Kewapante, seluruh responden (100%) pernah mengetahui

atau Tehran, India (47.1%)<sup>5,14</sup> namun tidak sebesar penelitian yang dilakukan di Kuwait (73%) dan Kanada (55%).<sup>21,23</sup> Faktor keturunan masih dianggap kuat sebagai penyebab dari penyebab epilepsi.<sup>15-17</sup>

Sebanyak 8.8% responden menganggap mengonsumsi makanan tertentu (daging-dagingan seperti sapi dan kambing) merupakan penyebab dari kejang pada epilepsi. Hal tersebut merupakan suatu kepercayaan sebagian masyarakat di daerah Kewapante, dan hasil penelitian kami lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di Iran (53.5%).<sup>8</sup>

Responden yang menjawab bahwa epilepsi dapat menular adalah 10%. Hasil tersebut serupa dengan penelitian yang telah sebelumnya di Pakistan dan Malaysia, dimana hanya sebagian kecil responden yang menganggap epilepsi dapat menular<sup>24,25,26</sup>

Berdasarkan bentuk serangan dari epilepsi yang pernah diketahui oleh responden, seluruh responden (100%) mengetahui epilepsi sebagai suatu bentuk kejang dan hasil tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya di Etiopia (77.4%), Nigeria (87%), atau Kanada (73%).<sup>9,12,21</sup> Adapun responden yang menjawab serangan epilepsi berupa pingsan yaitu sebanyak 90.6%. Angka tersebut juga lebih tinggi dari hasil penelitian sebelumnya di Nigeria (57.9%) dan Kanada (49%).<sup>12,21</sup>

Seluruh responden juga mengetahui bahwa bentuk serangan epilepsi adalah berteriak dan mulut berbusa. Hasil tersebut lebih tinggi

masih rendah. Jika dibandingkan dengan penelitian di Kanada (28%), hasil tersebut sebanding dan lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian di Etiopia yang hanya sebesar 1.7%.<sup>9</sup>

Responden yang mengetahui bahwa hilang ingatan tiba-tiba yang juga merupakan salah satu bentuk dari epilepsi hanya 6.3%. Angka tersebut masih kecil dibandingkan penelitian sebelumnya di Kanada (29%).<sup>21</sup>

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa 106 orang (66.3%) percaya bahwa epilepsi dapat disembuhkan. Hasil tersebut sebanding dengan studi yang dilakukan di Istanbul dan Kuwait dimana masyarakat percaya epilepsi adalah penyakit yang dapat disembuhkan (65.8%).<sup>23,27</sup> Hasil yang kami peroleh menunjukkan bahwa sebanyak 55 orang (33.4%) responden menganggap tradisi dukun kampung (percikan air, rambut disisir, dan doa-doa) adalah cara mengendalikan epilepsi, dan hanya 37 orang (23.1%) responden yang menganggap hanya obat dokter yang dapat mengendalikan kejang. Hasil tersebut sebanding dengan penelitian sebelumnya di Etiopia (2017) dan Iran (2009) dimana terdapat 27.4% dan 35.7% responden berpendapat sama.<sup>5,7</sup> Sebanyak 33.6% responden lainnya berpendapat bahwa epilepsi tidak dapat disembuhkan dengan alasan bahwa informasi yang mereka dengar bahwa epilepsi memang tidak ada obatnya dan alasan lain mengatakan bahwa tidak ada obat yang dapat menyembuhkan suatu saraf yang rusak.

Perilaku orang sekitar penyandang epilepsi berperan penting dalam kesejahteraan hidupnya, juga keberhasilan dalam terapi, dimana diketahui bahwa terapi epilepsi membutuhkan jangka waktu yang lama.<sup>9</sup> Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 99 orang (61.9%) keberatan jika anak mereka berinteraksi dengan seseorang yang menyandang epilepsi. Hasil studi kami lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di Etiopia (40%) dan jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian di London yang menyatakan hanya 1.5% responden yang tidak membiarkan anak mereka berinteraksi dengan penyandang epilepsi.<sup>5,28</sup>

Sebanyak 127 orang (79.4%) keberatan jika anggota keluarga mereka menikah dengan seseorang yang memiliki riwayat epilepsi. Adapun berbagai alasan dari responden adalah merepotkan anggota keluarga (56 orang/ 35%), ketakutan penyakit tersebut akan menurun kepada anaknya (41 orang/ 25.6%), kesulitan dalam mengurus rumah tangga (10 orang/6.3%),

kesulitan dalam faktor ekonomi (7 orang/ 4.4%), dan sebagian masyarakat menganggap epilepsi dapat menular sehingga ketakutan epilepsi akan menular (2 orang/ 1.3%). Hasil tersebut sebanding dengan penelitian di Etiopia yang menyatakan bahwa 79.6% responden menolak jika anggota keluarga mereka menikah dengan seseorang yang memiliki riwayat epilepsi, namun masih lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian di Nigeria (93.2%)<sup>5,7</sup>

Dalam menjawab pertanyaan apakah seorang penyandang epilepsi boleh memiliki anak, sebanyak 115 orang (71.9%) responden menjawab "Ya". Sebagian besar diantaranya (109 orang/ 68.2%) memilih dengan alasan setiap orang memiliki hak untuk memiliki keturunan. Hasil tersebut jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian di Kanada (11%) namun sebanding dengan studi yang dilakukan di Iran (76.6%).<sup>8,21</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 109 orang (68.1%) mengatakan bahwa penyandang epilepsi tidak boleh memiliki pekerjaan yang sama dengan bukan penyandang epilepsi. Hal tersebut tidak sebanding dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya di Iran (2015) dan Inggris (2007).<sup>26,29</sup> Juga berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Kanada, didapatkan hanya sebesar 14% yang menganggap bahwa penyandang epilepsi tidak boleh memiliki pekerjaan yang sama dengan bukan penyandang epilepsi. Namun hasil penelitian kami sebanding dengan penelitian yang dilakukan di Silesia bahwa sebanyak 59.5% berpendapat bahwa penyandang epilepsi tidak boleh memiliki pekerjaan yang sama.<sup>20</sup>

Dibutuhkan informasi lebih lanjut untuk meningkatkan pandangan masyarakat tentang epilepsi, dimana studi-studi sebelumnya mengatakan bahwa dengan pengetahuan yang baik akan meningkatkan perilaku mereka terhadap penyandang epilepsi dan keluarganya, serta mengurangi diskriminasi dan stigma terhadap penyandang epilepsi, dimana perilaku positif terhadap penyandang epilepsi dan keluarganya akan meningkatkan kualitas hidup penyandang epilepsi.<sup>30,31</sup>

### Simpulan

Pengetahuan akan bentuk serangan epilepsi berupa kejang disertai berteriak, mulut berbusa,

dan mata mendelik ke atas telah diketahui oleh seluruh responden, namun pengetahuan dan pemahaman lain akan penyakit epilepsi masih kurang, serta perilaku masyarakat Kecamatan Kewapante terhadap penyandang epilepsi masih beragam. Masih banyak masyarakat yang berperilaku buruk terhadap penyandang epilepsi dikarenakan kurangnya pengetahuan serta

kepercayaan atau adat daerah. Dibutuhkan penyebaran informasi lebih lanjut serta edukasi terhadap masyarakat di Kecamatan Kewapante untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai epilepsi, juga perilaku yang masih kurang baik terhadap penyandang epilepsi, guna meningkatkan kualitas hidup penyandang epilepsi dan keluarganya.

#### Daftar Rujukan

1. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Pedoman Tatalaksana Epilepsi. Edisi kelima. Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP). 2014.
2. World Health Organization. Epilepsy in the WHO South East Asian Region Bridging the Gap. The Global Campaign Against Epilepsy "Out of the Shadows".2011.
3. World Health Organization. Epilepsy. [Internet]. cited 2018 Nov 14; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Ekeh BC and Ekrikpo UE. The Knowledge, Attitude, and Perception towards Epilepsy amongst Medical Students in Uyo, Southern Nigeria. Hindawi Publishing Corporation. 2015 Mar.
5. Henok Andualem and Lamaro Tafesse. Knowledge about and Attitude towards Epilepsy among Menit Community, Southwest Ethiopia. Ethiopian Journal of Health Science. 2017 Jan; 27 (1):47-58.
6. Teferi Jalle Teferi and Shewangizaw Zewdu. Assessment of knowledge, attitude, and practice related to epilepsy: A Community based Study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015 May;11: 1239-1246
7. Masodnia Ebrahim. Awareness, understanding and attitudes towards epilepsy among Iranian Ethnic Groups. 2009 Jun;18(5):369-373.
8. Karimi Narges and Akbarian SA. Knowledge and Attitude toward Epilepsy of Close Family Members of People with Epilepsy in North of Iran. Hindawi Publishing Corporation. 2016 Dec.
9. Zeleke Haymanot, et al. Knowledge, Practice and Attitude towards Epilepsy and Associated Factors among Adults in Goncha Siso Enesie Woreda Rural Kebeles, East Gojjam, Ethiopia 2016. Epilepsy Journal. 2018 Jun;4(2):126-8
10. J. U. Ohaeri, A. W. Awadalla, and A. A. Farah. Quality of life in people with epilepsy and their family caregivers. An Arab experience using the short version of the World Health Organization quality of life instrument. Saudi Medical Journal.2009; 30: 1328–1335.
11. Fernandez PT, et al. Stigma scale of epilepsy: The Perception of Epilepsy Stigma in Different Cities in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(3-A):471-476.
12. Ezeala-Adikaibe BA, et al. Knowledge, attitude and practice of epilepsy among community residents in Enugu, South East Nigeria. Seizure 2014 Nov;23(10):882-888.
13. Jacoby Ann, et al. Public knowledge, Private grief: A Study of Public Attitudes to Epilepsy in the United Kingdom and Implications for Stigma. Epilepsia 2004;45(11):1405-1415.
14. Helia G, et al. Public Awareness and Attitudes towards Epilepsy in Tehran, Iran. IronGlob Health Action 2013; 6: 216-18.
15. Kobau R and Price P. Knowledge of epilepsy and familiarity with this disorder in the U.S. population: results from the 2002 health styles survey. Epilepsia 2003; 44:1449-54.
16. Mirnics Z, et al. Changes in public attitudes toward epilepsy in Hungary: results of surveys conducted in 1994 and 2000. Epilepsia 2001; 42:86-93.
17. Fong CY and Hung A. Public awareness, attitude, and understanding of epilepsy in Hongkong Special Administrative Region, China. Epilepsia. 2002 Mar;43(3):311-6.
18. Zainy. Parents' knowledge and attitudes toward children with epilepsy. Neurosciences 2013;18 (4):345-48.

19. Krishnaiah, Balaji, et al. Knowledge, attitude and practice of people toward epilepsy in a South Indian Village. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2016 Jul-Sep; 7(3): 374-380.
20. Labuz-Roszak B, et al. Knowledge and attitudes towards epilepsy among inhabitants of Silesia. A questionnaire study. *Neurol Neurochir Pol*. 2011 Mar-Apr;45(2):107-14.
21. Young GB, et al. An Epilepsy Questionnaire Study of Knowledge and Attitudes in Canadian College students. *Epilepsia* 2002;43(6):652-658.
22. Hasan SS, et al. Knowledge and Attitudes toward Epilepsy among Malaysian Chinese. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health* 2010; 2: 361-376.
23. Al-Hashemi Eman, et al. Knowledge about Epilepsy and Attitudes toward Students with Epilepsy among Middle and High School Teachers in Kuwait. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Pediatrics* 2016 May.
24. S. Lim, et al. Only certain aspects of knowledge have impact on attitudes toward epilepsy. *Malaysia, Neurology Asia* 2013; 18(4):361-368.
25. Shafiq M, et al. Epilepsy: public knowledge and attitude in a slum area of Karachi, Pakistan. *Seizure* 2007; 16:330-7.
26. N. Karimi and M. Heidari. Knowledge and attitudes toward epilepsy among school teachers in West of Iran. *Iranian Journal of Neurology* 2015; 14:130–135.
27. N. Bekiroglu, R, et al. A Study on Awareness and Attitude of Teachers on Epilepsy in Istanbul. *Seizure* 2004; 13:517–522.
28. Cecilia E. Knowledge and Attitudes about Epilepsy: A Survey of Dentists in London, Ontario. *JCDA*2009; 75:450-459.
29. L. McEwan, et al. Knowledge of and attitudes expressed toward epilepsy by carers of people with epilepsy: a UK perspective. *Epilepsy and Behavior* 2007; 11:13–19
30. J. Saengsuwane, et al. Factors associated with knowledge and attitudes in persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24:23–29.
31. Kaddumukasa, Mark, et al. Community knowledge and attitudes of epilepsy in rural and urban Mukono district, Uganda: a cross sectional study. *Epilepsy Behav* 2016; 54:7-11



## PERAN NEUROFILAMENT LIGHT CHANGE SEBAGAI PREDIKTOR RISIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA GAGAL GINJAL KRONIK

Nella Rosyalina Damayanti<sup>1</sup>, Divayari Gardiani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> RSU Kaliwates, Jember, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 30 Juni 2019  
Disetujui 31 Agustus 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: nelarrosyalina13@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Damayanti (et al). 2019. Peran Neurofilament Light Change Sebagai Prediktor Risiko Gangguan Kognitif Pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. Callosum Neurology Journal 2(3): 98-109. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.81>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Gagal Ginjal Kronik (GGK) ditandai penurunan fungsi ginjal selama minimal 3 bulan, dengan prevalensi 13,4 % di dunia. GGK menyebabkan gangguan kognitif yang menurunkan kualitas hidup dan kesejahteraan emosional pasien. Neurofilament Light Chain (NF-L) merupakan protein aksoplasma yang menjaga struktur neuron.

**Tujuan:** menganalisis peranan NF-L sebagai prediktor risiko gangguan kognitif pada pasien GGK. Metode penulisan artikel ini adalah deskriptif eksploratif dari sumber yang relevan.

**Diskusi:** Pada pasien GGK, nilai estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Penyakit ini umumnya merupakan komplikasi dari hipertensi dan diabetes mellitus. GGK menyebabkan 1,2 juta kematian setiap tahun.

Prevalensi gangguan kognitif adalah 20-50 % pada pasien GGK moderat dan 70% pada pasien GGK berat/dialisis. Penurunan fungsi kognitif berkorelasi positif dengan penurunan eGFR pada pasien GGK. Kadar NF-L serum meningkat pada cedera akut otak seperti iskemia, perdarahan, dan pada Alzheimer. Kadar NF-L serum dapat diukur dengan single molecule array (Simoa).

**Simpulan:** NF-L bisa dipertimbangkan sebagai biomarker untuk memprediksi risiko terjadinya gangguan pada pasien GGK sehingga dapat dicegah untuk meningkatkan kualitas hidup.

**Kata Kunci:** GGK, NF-L, Fungsi Kognitif, Biomarker

### Latar Belakang

Gagal Ginjal Kronis (GGK) merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal progresif yang dikarakteristikkan dengan penurunan estimated *Glomerular Filtration Rate* (eGFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selama minimal 3 bulan. Prevalensi dan insiden GGK meningkat setiap tahunnya. Jumlah penderita GGK secara global mencapai 13,4%, meningkat sebanyak 3,4% dibandingkan dengan jumlah penderita GGK pada tahun 2010 yaitu sebesar 10%.<sup>1</sup> Sementara itu prevalensi GGK di negara berkembang sekitar 15%.<sup>2</sup> Indonesia, sebagai salah satu negara berkembang juga memiliki permasalahan yang serupa. Jumlah penderita End Stage Renal Disease (ESRD) sejak tahun 2006 semakin meningkat. Pada tahun 2006 pasien yang menjalani hemodialisis (HD) sebanyak 10.000. Sedangkan di tahun 2017 jumlah pasien yang menjalani HD sebanyak 77.892,3,4 Renal replacement treatment yang diperlukan pada pasien GGK sendiri membutuhkan biaya tinggi, sehingga GGK menjadi beban ekonomi yang besar. GGK menjadi penyakit ke-2 setelah penyakit kardiovaskular dalam pembiayaan sistem BPJS.<sup>4,5</sup> Di Amerika Serikat, sepanjang tahun 2014 hingga 2015, GGK menghabiskan anggaran dana sebesar 64 miliar dollar US.<sup>6</sup> GGK menimbulkan berbagai komplikasi, salah satunya pada sistem syaraf. Hal ini diakibatkan oleh adanya kerusakan pada sistem saraf yang salah satu manifestasinya berupa gangguan kognitif. Beberapa studi terdahulu menemukan bahwa adanya peningkatan prevalensi dan progresi gangguan kognitif berbanding lurus dengan penurunan fungsi ginjal. Beberapa studi dengan populasi besar menemukan bahwa adanya penurunan kognitif pada GGK moderat dimana terjadi peningkatan gangguan kognitif sebanyak 11% setiap penurunan GFR 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Prevalensi gangguan kognitif 20-50 % pada pasien GGK moderat dan 70% pada pasien GGK berat/dialisis.<sup>7,8</sup> Gangguan kognitif menimbulkan dampak negatif terhadap penurunan kualitas kehidupan dan kesejahteraan emosi pasien. Di samping itu, gangguan kognitif menyebabkan ketergantungan fungsional dan gejala-gejala perilaku yang menurunkan outcome dan kepatuhan berobat yang buruk. Komplikasi neurologi tampaknya muncul pada stadium

akhir, maka memerlukan suatu metode untuk mendeteksi lebih awal untuk mengurangi dampak yang ditimbulkan.<sup>7,8</sup>

*Neurofilament Light Chain* (NF-L) merupakan protein yang memegang peranan penting dalam menjaga struktur saraf. NF-L terletak utamanya di aksoplasma dari saraf besar bermyelin.<sup>9</sup> Adanya cedera pada akson ditemukan berbanding lurus dengan peningkatan kadar NF-L.<sup>10</sup> Peranan NF-L sebagai prediktor risiko gangguan kognitif akan dibahas dalam tinjauan pustaka ini.

### Tujuan

Tujuan penulisan artikel ini adalah menganalisis potensi *Neurofilament Light Chain* (NF-L) sebagai prediktor risiko gangguan kognitif pada penderita GGK.

### Metode

Metode yang digunakan pada studi ini adalah deskriptif eksploratif dengan literature review. Data dikumpulkan dari berbagai artikel ilmiah yang telah dipublikasikan, abstrak artikel, dan hasil penelitian di internet. Pencarian data dari internet dengan memasukkan kata kunci dengan menggunakan bahasa Inggris yang berhubungan dengan topik yang akan dibahas pada mesin pencari internet. Adapun kata kunci tersebut antara lain: CKD, NF-L, *Cognitive Function*, *Biomarker*, dan beberapa kombinasi dari kata-kata tersebut. Strategi yang dipilih untuk mengumpulkan literatur sangat inklusif agar tidak kehilangan potensi data yang relevan dengan menekankan kritik terhadap validitas internal, validitas eksternal, dan membandingkan hasil penelitian dengan hasil penelitian yang lain. Jumlah studi yang ditemukan adalah 60, di mana studi yang dipilih adalah 36.

Kriteria inklusi:

- Studi epidemiologi dan klinis pada GGK
- Studi epidemiologi dan klinis mengenai *Neurofilament Light Chain* pada gangguan kognitif

Kriteria eksklusi:

- Publikasi yang memberikan opini subjektif tanpa bukti yang nyata.
- Publikasi yang tidak menyampaikan topik yang relevan.

**Hasil Penelitian****Gagal Ginjal Kronis**

Secara global GJK menyebabkan kematian 1,2 juta penduduk setiap tahunnya.<sup>6</sup> Pada umumnya GJK merupakan efek tidak langsung dari penyakit lain. Tiga etiologi tertinggi GJK di Indonesia adalah hipertensi (36%), diabetes mellitus (29%), glomerulopati primer/GNC (12%).<sup>4</sup>

Berdasarkan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), seseorang didiagnosis GJK apabila terdapat abnormalitas struktur dan fungsi ginjal minimal selama 3 bulan.<sup>11,12</sup> Kriteria diagnosis GJK secara lengkap dapat dilihat pada

Tabel 1. GJK bersifat asimtomatik, sehingga perlu adanya skrining pada kelompok berisiko.<sup>5,12</sup> Kelompok yang perlu dilakukan skrining GJK dapat dilihat pada Tabel 2. Di Indonesia diagnosis etiologi GJK adalah penyakit ginjal hipertensi (36%), nefropati diabetika (29%), glomerulopati primer/GNC (12%), pyelonefritis kronis/PNC (7%), nefropati obstruksi (4%), nefropati lupus (1%), nefropati asam urat (1%), lain-lain (8%), dan tidak diketahui (1%).<sup>4</sup> Berdasarkan progresivitasnya, GJK diklasifikasikan menjadi 5 tahapan.<sup>12</sup>

Tabel 1. Tahapan progresivitas GJK<sup>12</sup>

Stage	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Arti
1	>90	Normal
2	60-89	Penurunan ringan
3	45-59	Penurunan ringan sampai sedang
3A	30-44	Penurunan sedang sampai berat
4	15-20	Penurunan berat
5	<15	Gagal ginjal

Tabel 2. Kriteria Diagnostik GJK<sup>12</sup>

Kriteria Diagnostik CKD	
Salah satu harus ada selama 3 bulan	
1.	Penurunan eGFR (<60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
2.	Terdapat salah satu atau lebih marker kerusakan ginjal
	i. Albuminuria (rasio albumin terhadap kreatinin urin (ACR) > 30mg/g [3mg/mmol])
	ii. Abnormalitas struktural (dari pencitraan)
	iii. Abnormalitas sedimen urin (hematuria, cast sel darah merah atau putih, badan lemak oval atau cast lemak, cast granular, sel epitel tubular ginjal)
	iv. Abnormalitas elektrolit dan lain-lain
	v. Abnormalitas histologi
	vi. Riwayat transplantasi ginjal sebelumnya

Tabel 3. Orang dengan faktor risiko ini harus dites adanya GJK<sup>12</sup>

Orang dengan faktor risiko ini harus dites adanya CKD	
i.	Diabetes
ii.	Hipertensi
iii.	Acute Kidney Injury
iv.	Penyakit Kardiovaskular (penyakit jantung iskemik, gagal ginjal kronis, penyakit vaskular perifer, atau penyakit vaskular otak)
v.	Penyakit saluran ginjal struktural, kalkuli ginjal, atau hipertrofi ginjal
vi.	Penyakit multisistem yang melibatkan ginjal, contoh, SLE

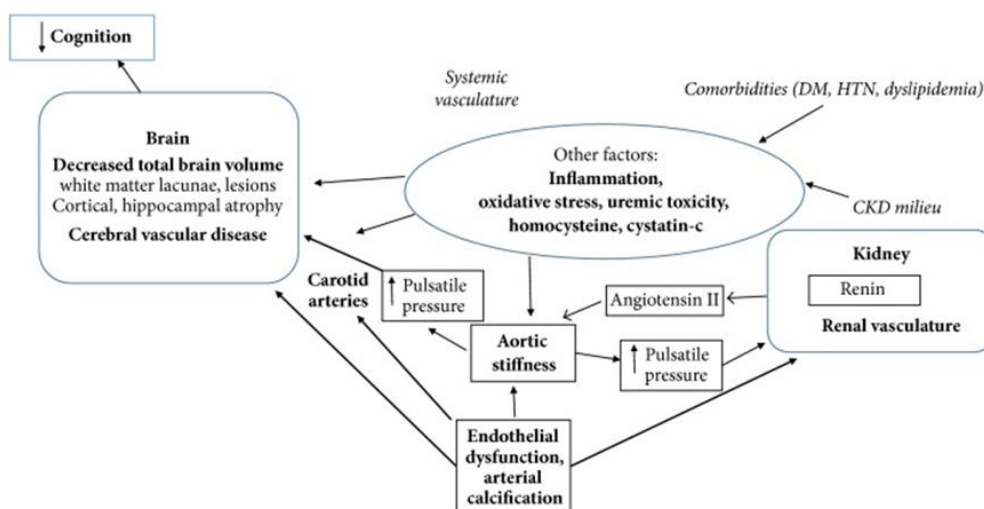
- vii. Penyakit ginjal stadium akhir (GFR Kategori G5) atau penyakit ginjal herediter
- viii. Adanya Hematuria

**Gangguan Kognitif pada Pasien GGK**

Pada pasien GGK terjadi akumulasi toksin ureum yang bertanggung jawab terhadap disfungsi vaskular yang mencakup disfungsi endotel, aterosklerosis, kalsifikasi vaskular, dan hipertensi, yang dapat mempengaruhi hemodinamik dan mendukung munculnya penyakit serebrovaskular. Peningkatan toksin ureum ini sendiri dapat menyebabkan kerusakan pada saraf akibat sifatnya yang neurotoksik yang diinduksi oleh peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi saraf.<sup>13,14</sup> Beberapa toksin ureum telah dilaporkan memiliki implikasi dalam perjalanan gangguan kognitif diantaranya seperti yang telah dilaporkan DeDeyn et al. dalam Bugnicourt et al. (2013) bahwa pada pasien dengan gangguan renal terdapat peningkatan kadar senyawa guanidine seperti kreatinin, guanidin, asam guanidisuksinat, dan metil-guanidin. Zat-zat tersebut ditemukan mengalami peningkatan hingga 10 kali lipat pada pasien GGK

dibandingkan pasien normal dan ditemukan pada bagian otak yang memiliki peranan dalam fungsi kognitif seperti mamillary bodies, talamus, dan korteks serebral.<sup>15</sup>

Peningkatan kadar stres oksidatif pada pasien GGK, selain disebabkan toksin ureum juga disebabkan produksi *reactive oxygen species* melalui jalur fisiologis (seperti akibat kerusakan pada mitokondria), dan ketidakmampuan dalam memproduksi enzim yang bersifat anti-oksidan. Penurunan fungsi kognitif pada pasien GGK dipostulasikan terjadi akibat toksin ureum dalam darah dan lingkungan metabolik yang menyebabkan gangguan pada white matter otak terkait disfungsi vaskular yang dapat tumpang tindih dengan kerusakan neurodegeneratif yang disebabkan oleh homosistein, toksin ureum, dan sistatin C. Terjadinya inflamasi sistemik, peningkatan stres oksidatif, dan disfungsi endotel menciptakan suatu jalur vaskular terjadinya gangguan kognitif pada pasien GGK.<sup>13,14</sup>



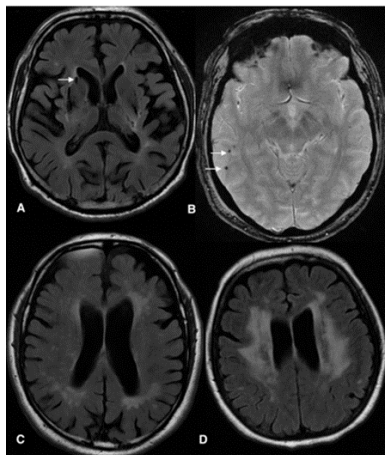
Gambar 1. Aksis Serebrovaskular-Renal dan Keterkaitannya dengan Fungsi Kognitif<sup>14</sup>

Pasien dengan GGK memiliki risiko lesi pada otak lebih besar. Hal ini disebabkan pada pasien GGK prevalensi penyakit serebrovaskular subklinis lebih besar dengan *silent brain infarcts* (SBIs), white matter lesion (WML), dan perdarahan mikro. Pencitraan dengan MRI memperlihatkan adanya penyakit serebrovaskular subklinis. Diperkirakan setengah populasi dengan GGK

tahap lanjut mengalami SBI, di mana prevalensi pada populasi umum berkisar 8-28%. SBI berhubungan dengan peningkatan risiko stroke, penurunan kognitif, dan demensia. Sementara itu, prevalensi WML 70% pada pasien stroke dan GGK. WML merupakan kaskade lanjutan yang terjadi setelah arteriosklerosis. Sama seperti SBI, WML merupakan prediktor terjadinya stroke,

penurunan kognitif, dan kematian. Insiden perdarahan mikro lebih tinggi pada pasien yang menjalani HD. Namun yang menarik, Watanabe gagal untuk membuktikan berapa durasi HD yang menyebabkan perdarahan mikro. Penulis berkesimpulan perdarahan mikro disebabkan faktor risiko lain seperti hipertensi arterial dan toksin uremik.<sup>15</sup>

Gangguan kognitif pada pasien GGK diketahui memiliki kaitan dengan e-GFR. Meta-analisa yang melibatkan 54.779 partisipan dari 10 penelitian potong lintang maupun longitudinal menunjukkan adanya peningkatan risiko gangguan kognitif pada pasien dengan GGK dibandingkan dengan kelompok kontrol (berturut-turut OR 1.65, 95% CI 1.32–2.05;  $p < 0.001$ , dan OR 1.39, 95% CI 1.15–1.68;  $p < 0.001$ ).<sup>16</sup>



Gambar 2. Penyakit serebrovaskular subklinis pada pasien GGK menggunakan MRI. (A) *Silent Brain Infarction* (anak panah), (B). Perdarahan mikro multipel, (C) dan (D) WML pada sentrum ovale sedang dan berat.<sup>15</sup>

Penelitian tersebut juga didukung oleh studi yang dilakukan Berger et al. (2016). Meta-analisa yang melibatkan 44 studi potong lintang dan kohort dengan 51.590 partisipan tersebut menyimpulkan bahwa pasien GGK dengan eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> memiliki kemampuan fungsi kognisi yang lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol terutama pada 2 domain yakni orientasi dan atensi (SMD  $-0.79$ , 95% CI,  $-1.44$  to  $-0.13$ ), serta concept formation dan reasoning (SMD  $-0.63$ , 95% CI,  $-1.07$  to  $-0.18$ ). Efek awal yang muncul akibat penurunan fungsi orientasi dan atensi dapat mempengaruhi domain lain yakni memori. Hal

ini sesuai dengan laporan keluhan pasien yakni ingatan berkabut yang berkaitan dengan kesulitan dalam mencari kata dan kesulitan memahami argumen logis. Selain itu, domain lain yang terpengaruh diantaranya domain bahasa, dan fungsi eksekutif.<sup>17</sup>

Penurunan fungsi kognitif pasien diketahui berbanding lurus dengan derajat keparahan GGK. Dalam Kurella et al. (2004), disimpulkan bahwa keparahan dari GGK berkaitan secara langsung dengan keparahan dari gangguan kognitif, di mana penurunan fungsi ginjal berkaitan dengan nilai tes fungsi kognitif (*Mini Mental State Examination, Trailmaking Test B, dan California Verbal Learning Trial*). Selain itu, pada pasien dengan eGFR yang lebih rendah (eGFR  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) terdapat peningkatan risiko lebih tinggi mengalami gangguan kognitif dibandingkan dengan kelompok pasien GGK dengan eGFR 45-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>16,18</sup>

Penurunan fungsi kognitif pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis dibandingkan dengan yang menjalani peritoneal dialisis terjadi lebih cepat. Dalam Iyasere et al. (2017), pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis mengalami penurunan fungsi eksekutif yang dinilai dengan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) lebih cepat dibandingkan dengan kelompok yang menjalani dialisis peritoneal. Selain itu, kemampuan dalam pengambilan kesimpulan juga dipengaruhi oleh penurunan kognitif yang terjadi pada pasien GGK.<sup>19</sup>

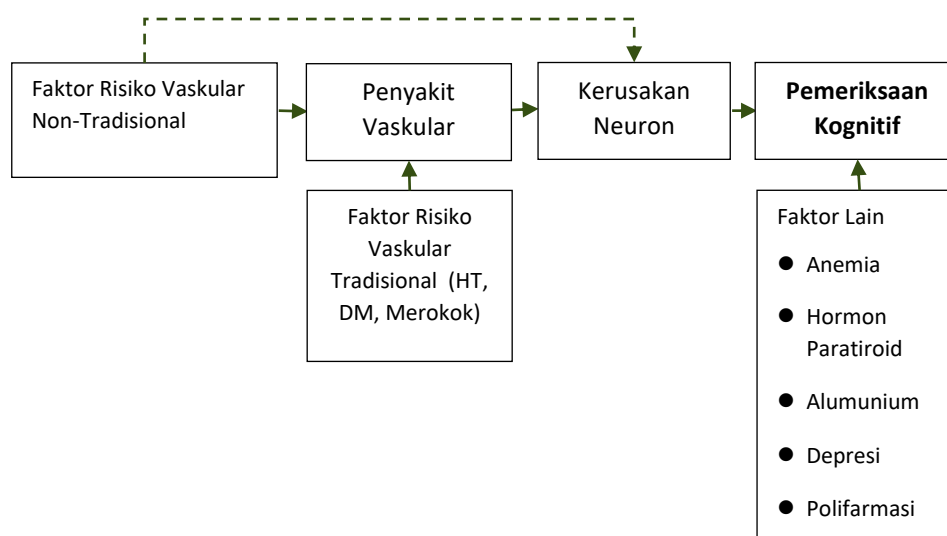
#### Faktor Risiko Gangguan Kognitif pada Pasien GGK

Penyakit serebrovaskular merupakan faktor risiko yang kuat dalam perkembangan dari gangguan kognitif. Dalam tinjauan Madero et al. (2007) dibahas mengenai faktor-faktor risiko pada pasien GGK yang meningkatkan perkembangan gangguan kognitif. Peningkatan prevalensi faktor risiko vaskular baik tradisional maupun non-tradisional berperan terhadap kejadian GGK. Selain itu, pada pasien GGK yang menjalani dialisis juga terdapat risiko gangguan kognitif melalui faktor risiko non-vaskular dan yang terkait dengan prosedur dialisis. Yang termasuk dalam faktor risiko vaskular tradisional diantaranya hipertensi, diabetes melitus,



penyakit kardiovaskular yang mencakup infark miokard dan fibrilasi atrium, serta merokok. Sementara, faktor risiko vaskular non-tradisional yang berkaitan dengan gangguan kognitif diantaranya adalah antara lain hiperhomosisteinemia, abnormalitas hemostatis, kondisi hiperkoagulabilitas, inflamasi, dan stres oksidatif. Faktor risiko non-vaskular yang berperan dalam gangguan kognisi diantaranya anemia, peningkatan hormon paratiroid, paparan alumunium, penggunaan obat-obatan dalam jumlah besar, gangguan tidur, depresi, dan penurunan stimulasi terkait

usia dan edukasi. Pada pasien yang menjalani hemodialisis terdapat faktor risiko yang terkait dengan prosedur hemodialisis, yakni hipotensi rekuren yang dalam penelitian Mizumasa et al. (2004) ditemukan secara signifikan berkorelasi dengan indeks atrofi lobus frontalis ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ) dan peningkatan jumlah lakuna ( $r=0.42$ ,  $p<0.05$ ), kemudian mikroembolisasi kronis yang dapat menyebabkan gangguan pada vaskular otak, serta sindroma disekulibrium yang meningkatkan peningkatan edema otak subklinis.<sup>20,21</sup>



Gambar 3. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan kognitif

### Neurofilament Light Chain

Neurofilamen merupakan komponen sitoskeletal dari neuron yang umumnya melimpah di akson yang berfungsi menyokong struktur dan menjaga ukuran, bentuk, dan kaliber akson. Neurofilamen terdiri dari 4 subunit yaitu *Neurofilament Light Chain*/ NF-L (68 kDa), *Neurofilamen Medium*/NF-M (145 kDa), dan *Neurofilamen Heavy*/NF-H (200 kDa) dan  $\alpha$ -internexin di *central nerve system* (CNS) dan periferin di *peripheral nerve system* (PNS).<sup>22,23</sup> Apabila terdapat kerusakan akson, akut maupun kronis, di CNS, protein neurofilament dilepaskan ke dalam cairan serebrospinal (CSF) lalu masuk ke dalam darah melalui drainase CSF kedalam aliran darah vena.<sup>24, 25</sup> Konsentrasi NF-L meningkat pada orang dengan penyakit neurodegeneratif, termasuk penyakit Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis, parkinson, dan demensia

frontotemporal.<sup>26</sup> Pada keadaan akut, konsentrasi NF-L meningkat pada acute brain injury seperti stroke iskemik dan pendarahan, traumatic brain injury, diseksi arteri servikal, dan spinal cord injury dibandingkan orang sehat.<sup>27</sup>

### NF-L sebagai Prediktor Gangguan Kognitif pada GGK

NF-L telah digunakan secara luas sebagai biomarker gangguan kognitif diantaranya pada penyakit Alzheimer,<sup>28,29</sup> demensia frontotemporal,<sup>30</sup> amyotrophic lateral sclerosis,<sup>31</sup> parkinson's disease, dan huntington disease.<sup>26</sup>

Pada pasien dengan GGK diketahui seringkali ditemukan adanya lesi white matter di mana hal tersebut dapat menunjukkan adanya gangguan kognitif.<sup>14,15</sup> Adanya perubahan pada white matter ini ditemukan memiliki asosiasi dengan peningkatan kadar NF-L.<sup>32</sup> Penelitian tersebut

mengukur kadar neurofilamen pada cairan serebrospinal di mana ditemukan adanya hubungan antara peningkatan kadar neurofilamen dengan perubahan white matter pada otak pada penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan demensia vaskular subkortikal ( $p < 0,001$ ). Hal ini juga didukung oleh penelitian Osborn et al. (2018), di mana peningkatan NF-L menunjukkan adanya hiperintensitas dari white matter pada pasien stroke dan demensia, yang menunjukkan perubahan white matter dapat terjadi tidak hanya akibat deposisi amiloid tetapi juga merusak akson. Adanya peningkatan NF-L diperkirakan menggambarkan degenerasi akson pada penyakit degeneratif tersebut. Perubahan white matter otak seringkali ditemukan pada pasien demensia baik demensia vaskular maupun Alzheimer di mana perubahan ini ditemukan berkaitan dengan kondisi iskemia yang mendasari kedua penyakit tersebut.<sup>32,33</sup> Demensia vaskular tampaknya paling menonjol pada pasien GGK, dibandingkan dengan tipe demensia yang lain. Studi yang dilakukan oleh three city (3C) melibatkan 9.294 peserta dengan usia lebih dari 90 tahun. Dari studi tersebut didapatkan bahwa terdapat penurunan eGFR berhubungan dengan vaskular demensia. Penurunan eGFR 4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> meningkatkan risiko relatif 5,35 (CI 1,76-16,32) untuk demensia vaskular. Hasil serupa ditemukan pada Studi Perhimpunan Kesehatan Kardiovaskular yang melibatkan 3.349 peserta dengan usia di atas 65 tahun yang meneliti hubungan risiko demensia dan fungsi ginjal. Dalam penelitian ini, gangguan ginjal dieksplorasi menggunakan serum kreatinin (1 / SCr), dengan nilai cutoff  $\geq 1,3$  mg/dL untuk wanita dan  $\geq 1,5$  mg/dL untuk pria. Setiap penurunan 0,5 unit dalam 1 / SCr (setara dengan peningkatan 2,0 SCr), peneliti menemukan peningkatan risiko insiden demensia sebanyak 26% (HR = 1,26; 95% CI = 1,02 - 1,54), tidak tergantung usia, jenis kelamin, etnis, berat badan, tingkat pendidikan, merokok, genotipe apoE, diabetes, hipertensi, dan penyakit jantung kronis. Dipelajari secara kategoris (yaitu SCr tinggi vs SCr rendah), SCr tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko insiden demensia

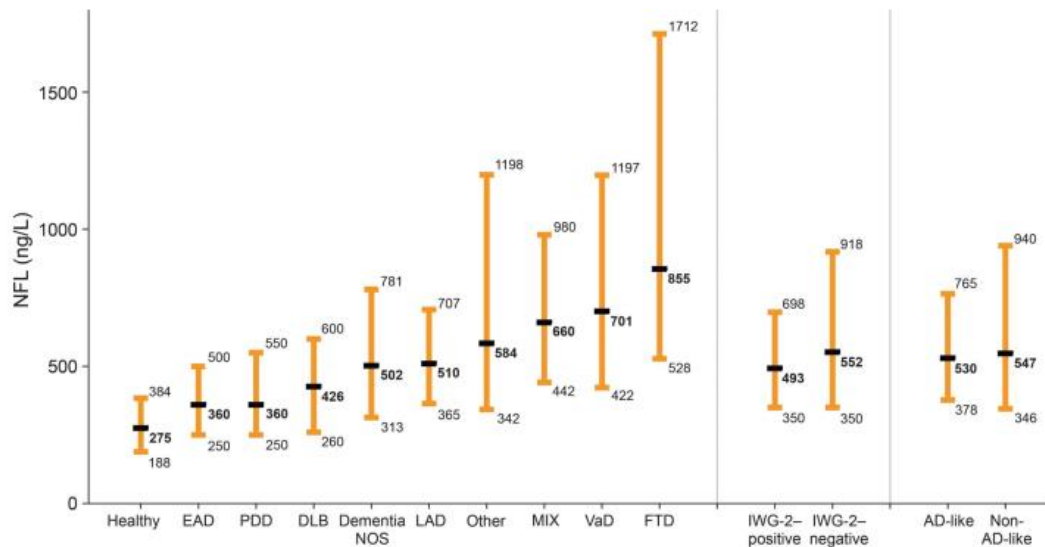
37% (HR = 1,37, 95% CI = 1,06-1,78), setelah mengendalikan kovariat yang sama. Untuk demensia tipe vaskular saja, risikonya bahkan lebih tinggi untuk individu dengan SCr tinggi (HR = 1,58, 95% CI = 1,10 - 2,26). Dalam sebuah penelitian lain yang meneliti gangguan kejiwaan pada 508 pasien dengan usia rata-rata 65,7 tahun (SD = 14,4 tahun) dengan ESRD, peneliti menemukan bahwa demensia tipe vaskular adalah gangguan yang paling umum pada ESRD, kedua setelah delirium.<sup>34</sup>

Skillback et al. (2014) meneliti kadar NF-L pada CSF pada penyakit neuro degeneratif yang melibatkan 3.356 individu dengan demensia pada tahun 2005-2012. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa kadar NF-L pada CSF tertinggi kedua yaitu pada demensia vaskular, setelah demensia frontotemporal.

Untuk menguji hubungan antara CSF NF-L dan fungsi kognitif, peneliti menggunakan nilai MMSE. Peningkatan NF-L adalah terkait dengan MMSE lebih rendah ( $p = 0,001$ ,  $B = -1,1$ , 95% confidence interval [CI] -1,7 sampai -0,53), disesuaikan untuk usia dan jenis kelamin. Peneliti juga menganalisa NF-L dan skor MMSE secara terpisah untuk setiap klinis. Korelasi yang ditemukan untuk demensia vaskular ( $p = 0,018$ ,  $B = -1,44$ , CI -2,6 sampai -0,25).<sup>35</sup>

Kadar NF-L dapat dideteksi baik pada cairan serebrospinal maupun pada plasma darah, di mana peningkatan kadar NF-L akibat kerusakan neuroaksonal dapat terdeteksi pada kedua jenis spesimen. Dalam pengukuran kadar NF-L dalam darah dapat dilakukan beberapa metode seperti immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), electrochemiluminescence, dan pengukuran terbaru yakni single-molecule array (Simoa). Pada pengukuran dengan immunoblot dan ELISA, pemeriksaan NF-L memiliki sensitivitas yang rendah.

Sementara pengukuran electrochemiluminescence, dan single-molecule array memiliki sensitivitas yang tinggi yang dapat mendeteksi NF-L bahkan pada penderita sakit ringan maupun pada kelompok kontrol.<sup>36</sup> Penemuan terbaru menggunakan Simoa meningkatkan deteksi NF-L, khususnya pada darah tepi, menjadikan NF-L sebagai biomarker yang potensial untuk kerusakan neuroaksonal.<sup>24</sup>



Gambar 4. Grafik menunjukkan tingkat median dan rentang interkuartil (data yang diamati).

Kadar CSF NF-L tertinggi terdapat pada FTD, VaD, dan MIX dibandingkan dengan kontrol sehat yang memiliki kadar CSF NF-L paling rendah. Semua perbedaan yang signifikan pada tingkat 0,05 kecuali PDD-EAD, PDD-DLB, VaD-lain, VaD-MIX, lain-MIX, dan NOS-LAD. AD= penyakit Alzheimer; DLB = demensia dengan badan Lewy; EAD= penyakit Alzheimer onset awal; FTD= demensia frontotemporal; IWG-2= International Working Group; LAD= penyakit Alzheimer onset akhir; MIX= penyakit Alzheimer dan demensia vaskular; NF-L neurofilament light chain; NOS= Not Otherwise Specified; PDD= penyakit Parkinson dengan demensia; VaD= demensia vaskular<sup>35</sup>

Hingga saat ini masih belum ditemukan literatur dalam penggunaan NF-L sebagai prediktor gangguan kognitif pada pasien dengan GGK. Akan tetapi, adanya keterkaitan antara fungsi kognitif pada pasien GGK dengan perubahan struktur white matter pada otak dan demensia vaskular, serta korelasi keduanya dengan peningkatan kadar neurofilament light chain (NF-L) diharapkan dapat menjadi sebuah peluang yang menunjukkan potensi penggunaan NF-L sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien GGK. Dengan terdeteksinya kondisi gangguan kognitif pada pasien GGK diharapkan dapat meningkatkan langkah pencegahan penurunan fungsi kognitif pasien sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Studi eksperimental diperlukan untuk melakukan analisa mengenai sensitivitas dan spesifisitas pengukuran NF-L terhadap gangguan kognitif pada pasien GGK.

### Simpulan

*Chronic Kidney Disease* (GGK) merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal progresif yang dikarakteristikan dengan penurunan eGFR

kurang dari 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selama minimal 3 bulan, di mana penurunan eGFR ini berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif ini berkaitan dengan peningkatan produksi ureum yang menyebabkan gangguan pada white matter otak serta disfungsi vaskular. Dibandingkan dengan jenis demensia lain, demensia vaskular ditemukan dominan pada pasien GGK.

*Neurofilament Light Chain* (NF-L) yang merupakan protein yang terletak di aksoplasma dan memegang peranan penting dalam menjaga struktur neuron, akan mengalami peningkatan pada kondisi kerusakan akson. Peningkatan NF-L ditemukan berkaitan dengan adanya hiperintensitas *white matter* dan demensia vaskular, yang merupakan gambaran yang ditemukan pada pasien GGK dengan gangguan fungsi kognitif. Diharapkan NF-L dapat berperan sebagai prediktor gangguan kognitif pada pasien GGK.

### Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pembuatan artikel ini.

**Daftar Pustaka**

1. Kementrian Kesehatan RI: Situasi Gagal Ginjal Kronis; 2017: hal 1-2.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80:1258–1270.
3. Prodjosudjadi, W., A. Suhardjono. End-Stage Renal Disease in Indonesia: Treatment Development. *Ethn Dis.*2009;19(suppl1):S1-33-S1-36
4. Pernefri: 10th Report of Indonesia Renal Registry.; 2017: hal 16-17, 38.
5. Fauziyati, Ana. Global challenge of early detection and management of Chronic Kidney Disease. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia* 2017; 2:1-2. DOI : 10.20885/JKKI.Vol8.Iss1.art1
6. Bulletin of the World Health Organization. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. 2018;96:414-422D.doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
7. Arnold, Ria, Tushar Issar, Arun V Krishnan and Bruce A Pussell (2016). Neurological complications in chronic kidney disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*, 5: 1–13. DOI: 10.1177/2048004016677687.
8. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan (2017). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Hindawi*. 2017, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/2726369>.
9. Rumeileh Abu et al. The CSF neurofilament light signature in rapidly progressive neurodegenerative dementias Alzheimer's Research & Therapy (2018) 10:3. DOI 10.1186/s13195-017-0331-1
10. Lin, Yung-Shuan, Wei-Ju Lee, Shuu-Jiun Wang, Jong-Ling Fuh. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease (2018) 8:17368. DOI:10.1038/s41598-018-35766-w
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:1–150.
12. NICE Clinical Guidelines 182. Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London: National Institute of Health and Care Excellence; 2014.
13. Assem, M., Lando, M., Grissi, M., Kamel, S., Massy, Z. A., Chillon, J. M., & Hénaut, L. (2018). The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins*, 10(7), 303. doi:10.3390/toxins10070303
14. Bronas, U. G., Puzantian, H., & Hannan, M. (2017). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *BioMed research international*, 2017, 2726369. doi:10.1155/2017/2726369
15. Bugnicourt, J.M., Godefroy, O., Chillon, J.M., Choukroun, G. and Massy, Z.A., 2013. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), pp.353-363.
16. Etgen, T., Chonchol, M., Förstl, H., & Sander, D. (2012). Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Nephrology*, 35(5), 474–482. doi:10.1159/000338135
17. Berger, I., Wu, S., Masson, P., Kelly, P. J., Duthie, F. A., Whiteley, W., ... Webster, A. C. (2016). Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 14(1), 206. doi:10.1186/s12916-016-0745-9
18. Kurella, M., Chertow, G. M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1863–1869. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x
19. Iyasere, O., Okai, D., & Brown, E. (2017). Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clinical kidney journal*, 10(1), 89–94. doi:10.1093/ckj/sfw128

20. Madero, M., Gul, A., & Sarnak, M. J. (2007). Review: Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 21(1), 29–37. doi:10.1111/j.1525-139x.2007.00384.x
21. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, Tanaka H, Kanai H, Fujimi S, Iida M: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 97:c23–c30, 2004.
22. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* (2017) 9:a018309. 10.1101/cshperspect.a018309
23. Varhaug, Kristin N., Øivind Torkildsen, Kjell-Morten Myhr and Christian A. Vedeler. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2019; 10: article 338. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00338>
24. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius A, et al. . Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med.* (2016) 54:1655–61. 10.1515/cclm-2015-1195.
25. Depoorter A, Neumann RP, Barro C, et al. Neurofilament Light Chain: Blood Biomarker of Neonatal Neuronal Injury. *Front Neurol.* 2018;9:984. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fneur.2018.00984
26. Byrne, L.M., Rodrigues, F.B., Blennow, K., Durr, A., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Scahill, R.I., Tabrizi, S.J., Zetterberg, H., Langbehn, D. and Wild, E.J., 2017. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *The Lancet Neurology*, 16(8), pp.601-609.
27. Evers, Katrina Suzanne, Andrew Atkinson, Christian Barro, Urs Fisch, Marc Pfister, Evelyn A. Huhn, Olav Lapaire, Jens Kuhle, and Sven Wellmann Hypertension. Neurofilament as Neuronal Injury Blood Marker in Preeclampsia. 2018; 71:1178–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.A.117.10314>
28. Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H. and Blennow, K., 2017. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 74(5), pp.557-566.
29. Zhou, W., Zhang, J., Ye, F., Xu, G., Su, H., Su, Y., Zhang, X. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017. Plasma neurofilament light chain levels in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 650, pp.60-64.
30. Waldö, M.L., Santillo, A.F., Passant, U., Zetterberg, H., Rosengren, L., Nilsson, C. and Englund, E., 2013. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC neurology*, 13(1), p.54.
31. Tortelli, R., Ruggieri, M., Cortese, R., D'errico, E., Capozzo, R., Leo, A., Mastrapasqua, M., Zoccollella, S., Leante, R., Livrea, P. and Logroscino, G., 2012. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression. *European journal of neurology*, 19(12), pp.1561-1567.
32. Sjögren, M., Blomberg, M., Jonsson, M., Wahlund, L.O., Edman, Å., Lind, K., Rosengren, L., Blennow, K. and Wallin, A., 2001. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *Journal of neuroscience research*, 66(3), pp.510-516.
33. Osborn, K.E., Liu, D., Samuels, L.R., Moore, E.E., Cambroner, F.E., Acosta, L.M.Y., Bell, S.P., Babicz, M.A., Gordon, E.A., Pechman, K.R. and Davis, L.T., 2018. Cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid42 and neurofilament light relate to white matter hyperintensities. *Neurobiology of Aging*, 68, pp.18-25.
34. Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, Lipton RB. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(4):357–366. doi:10.1097/WAD.0000000000000178
35. Skillback, Tobiat et al. CSF Neurofilament Light Differs in Neurodegenerative Diseases



36. and Predicts Severity and Survival. *Neurology* 2014; 83;1945-1953
37. 36. Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M.P., Gatringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F. and Petzold, A., 2018. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, p.1.

## TETANUS TIPE GENERAL PADA USIA TUA TANPA VAKSINASI: LAPORAN KASUS DAN TINJAUAN PUSTAKA

Clarissa Tertia, I Ketut Sumada, Ni Ketut Candra Wiratmi

Departemen Neurologi, RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 30 Juni 2019  
Disetujui 30 Agustus 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: clarissa.tertia@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Tertia (et al). 2019. Tetanus Tipe General Pada Usia Tua Tanpa Vaksinasi: Laporan Kasus Dan Tinjauan Pustaka. Callosum Neurology Journal 2(3): 110-118. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.82>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tetanus disebabkan toksin yang diproduksi bakteri *C.tetani* yang mengancam nyawa dan menjadi masalah kesehatan dunia. Kurangnya pengetahuan tentang resiko infeksi tetanus luka yang berpotensi tetanus diremehkan.

**Kasus:** Wanita, 89 tahun datang dengan keluhan trismus, kaku terutama di leher, disfagia, dan nyeri pada perut dan punggung punggung dengan riwayat demam dan telapak kaki kanan tertusuk kayu 5 hari SMRS tanpa anti-tetanus. Riwayat kejang dan vaksinasi tetanus disangkal. Pasien kompos mentis, gelisah dengan nyeri berat. Trismus 1cm, risus sardonikus, meningismus, uji spatula positif, opistotonos, disertai perut seperti papan. Luka 2x1cm bernanah di plantar pedis dextra. Pasien diberi anti-tetanus serum, ampicillin sulbactam, metronidazole, dan simtomatik. Pada hari ke-2 perawatan, terdapat kejang

umum tonik dan terdapat perburukan dan pasien dinyatakan meninggal.

**Diskusi:** Manifestasi klinis tetanus disebabkan oleh tetanolisin dan tetanospasmin yang berikatan dengan *sinaptobrevin/vesicle-associated membrane protein* (VAMP), menyebar retrograde ke lower motor neuron lalu berikatan dengan inhibitor-GABA. *Port de entry* kasus ini adalah luka tertusuk kayu dengan tetanus derajat III. Skor Dakar dan Phillips pasien 5 dan 20 (severitas sangat berat, mortalitas >50%).

**Kesimpulan:** Prognosis tetanus bervariasi tergantung usia, masa inkubasi, klinis, dan komplikasi, sehingga diperlukan diagnosis dan tatalaksana dini.

**Kata Kunci:** tetanus, *C.tetani*, toksin, GABA, spasme otot.

## Latar Belakang

Tetanus merupakan penyakit serius yang mengancam nyawa yang menjadi masalah kesehatan dunia terutama di negara yang berkembang dengan angka kejadian 1.000.000 pasien setiap tahunnya di dunia. Di Indonesia, insidensi berkisar 0.2/100.000 populasi.<sup>1,2</sup> Penyakit ini disebabkan oleh toksin yang diproduksi bakteri basil anaerob gram positif, *Clostridium tetani* yang dapat dicegah dengan pemberian vaksinasi. *C.tetani* terdapat di lingkungan bebas, debu, benda berkarat, ataupun peralatan operasi yang tidak steril.<sup>1-7</sup>

Berdasarkan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), angka kejadian tetanus telah menurun melebihi 95% dibandingkan sejak pertama kali penyakit ini ditemukan pada tahun 1947, dan angka kematian telah menurun 99%. Pada tahun 2015, di United States, terdapat 29 kasus tetanus, dengan case fatality rate 13.2%.<sup>3,8</sup> Angka kematian bervariasi, berkisar 60.000 kematian setiap tahun di dunia.<sup>1,9</sup> Implementasi vaksinasi tetanus global telah menjadi target WHO sejak tahun 1974.<sup>10</sup> Program vaksinasi tetanus menurunkan angka kejadian tetanus pada negara-negara berkembang. Namun, angka kematian akibat tetanus mencapai 50% pada pasien berusia di atas 60 tahun dimana jarang mendapatkan vaksinasi tetanus.<sup>11</sup> Di USA dan Perancis, pasien berusia 65 tahun ke atas memiliki resiko 2 hingga 10 kali lebih tinggi terinfeksi tetanus dibandingkan dengan pasien usia muda.<sup>1</sup> Kelompok yang memiliki faktor resiko tinggi terjadi tetanus yaitu orang yang tidak mendapatkan vaksinasi, usia 65 tahun ke atas, penderita diabetes, pengguna obat-obatan injeksi.<sup>3,11</sup> Walaupun adanya vaksin tetanus, angka kejadian masih tinggi akibat kurangnya informasi.<sup>5</sup> Kurangnya pengetahuan dan pemahaman mengenai resiko infeksi tetanus menyebabkan masyarakat kurang peduli dengan objek yang terkontaminasi sehingga meremehkan luka yang didapat yang dapat berpotensi menimbulkan penyakit tetanus.<sup>12</sup> Imunitas terhadap tetanus tidak berlangsung seumur hidup sehingga perlu injeksi booster pada penderita yang mengalami luka yang berisiko terinfeksi tetanus.<sup>10</sup> Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk menampilkan kasus penyakit tetanus yang tidak di vaksinasi

sebelumnya dengan komplikasi fatal pada pasien perempuan berusia 89 tahun yang dirawat di HCU.

## Kasus

Seorang wanita berusia 89 tahun datang ke UGD RSUD Wangaya, Denpasar-Bali dengan keluhan mulut terasa kaku sehingga sulit dibuka sejak 1 hari SMRS. Pada awalnya, 2 hari SMRS seluruh badan terasa nyeri terutama pada bagian leher, dan kemudian terasa kaku sejak 1 hari SMRS sehingga sulit untuk beraktivitas. Selain itu, terdapat nyeri dan sulit ketika menelan makanan padat ataupun cairan, nyeri pada perut dan punggung. Terdapat riwayat demam sejak 2 hari SMRS yang dirasakan terus-menerus, tidak terdapat waktu tertentu timbulnya demam. Riwayat tertusuk kayu cukup dalam pada telapak kaki kanan sehingga mengeluarkan darah sejak 5 hari SMRS. Menurut keluarga pasien, telapak kaki kanan yang tertusuk kayu sudah diberikan betadine dan kemudian ditutup dengan kain kasa, tanpa diberikan injeksi anti tetanus. Luka hanya sesekali dibersihkan. Riwayat kejang sebelumnya disangkal. Makan dan minum pasien berkurang sejak 1 hari SMRS dikarenakan pasien sulit untuk membuka mulut dan nyeri. Pasien tidak bisa berdiri maupun duduk sejak kaku dirasakan pada seluruh tubuh sehingga pasien hanya bisa tiduran. Riwayat vaksinasi tetanus disangkal. Riwayat alergi disangkal. Terdapat riwayat hipertensi dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol. Tidak terdapat riwayat trauma kepala dan leher, digit/dicakar/dijilat binatang. Tidak terdapat riwayat sakit gigi maupun sakit telinga dalam 1 bulan terakhir. Pasien seorang janda dan tinggal sendiri dirumah. Pasien sudah tidak bekerja, dan memang jarang menggunakan alas kaki ketika berada di sekitar rumah.

Pada pemeriksaan fisik, pasien kompos mentis dan tampak gelisah, tanda vital, tekanan darah 170/90 mmHg, denyut nadi 122 kali per menit, regular, isi cukup, frekuensi napas 25 kali per menit, simetris, regular, suhu 37.9°C, VAS 8/10, SpO<sub>2</sub> 97% dengan nasal kanul 3 lpm. Tidak terdapat pembesaran kelenjar limfe. Tidak terdapat cairan yang keluar dari telinga. Pada pemeriksaan thoraks tampak simetris saat statis maupun dinamis, dengan auskultasi paru vesikular, tidak terdapat ronki maupun mengi.

Tidak terdapat murmur maupun gallop pada auskultasi katup jantung. Pada pemeriksaan nervus kranialis sulit dievaluasi, tidak didapatkan kesan parese nervus. Terdapat trismus 1 cm, normorefleks. Tidak terdapat refleksi patologis. Pemeriksaan sensoris dalam batas normal. Pada plantar pedis dextra terdapat luka berukuran 2x1 cm disertai nanah. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis (12.920/mm<sup>3</sup>), neutrofilia (77.9%), limfopenia (13.5%), elektrolit dalam batas normal.

Diagnosis tetanus tipe general ditegakkan dengan adanya spasme otot secara general dan kemungkinan adanya luka tusuk sebagai sumber infeksi dengan status vaksinasi yang tidak diketahui dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan hasil yang normal (tidak terdapat peningkatan atau penurunan secara signifikan).

Tatalaksana awal berupa primary survey, netralisir toksin dan pemberian antibiotik. Pasien diberikan injeksi anti tetanus serum 18.000 IU, ampicillin sulbactam 2x1 gram (IV), metronidazole 3x1 gram (IV), doxycycline 3x500mg (IV), ketorolac 3x1 ampul (IV), chlorpromazine 2x50mg(IV), eperisone 2x1, paracetamol 3x1000mg (IV), diazepam 1 ampul (IV) disertai rumatan, drip midazolam 2mg/jam (IV), peridipine 0.25meq/jam (IV). Pasien diberikan diet per sonda dikarenakan trismus. Pasien dirawat di ruangan HCU, dengan tempat yang minimal rangsangan cahaya dan suara, dan menghindari tindakan yang bersifat merangsang. Pasien direncanakan untuk debridement dengan eksisi apabila kondisi pasien memungkinkan oleh dokter spesialis bedah umum. Pada hari ke 2 perawatan, terdapat kejang umum tonik, kemudian diberikan diazepam, dan kejang berhenti. Pada hari ke 5 perawatan, terdapat perburukan gejala dan pasien dinyatakan meninggal.

### Diskusi

Pada pasien yang datang dengan keluhan spasme pada otot-otot tubuh disertai adanya trismus dan riwayat trauma disertai luka sebagai sumber infeksi yang tidak mengarah pada suatu diagnosa tertentu harus dipikirkan akan penyakit tetanus. Diagnosa tetanus ditegakkan melalui manifestasi klinis berupa hipertonia dengan kontraksi atau spasme otot yang disertai dengan

risus sardonikus dan meningismus pada leher. Uji spatula positif. Terdapat opistotonos dengan perut seperti papan. Pada pemeriksaan motorik sulit dievaluasi, hipertonus, eutrofi, dan rasa nyeri yang biasa akibat stimulus cahaya, suara, ataupun tindakan invasif.<sup>3,5</sup> Menurut studi yang dilakukan oleh Amare dkk., 3 gejala tersering pada pasien tetanus adalah trismus (100%), rigiditas (92.6%), dan spasme otot (91.2%).<sup>3</sup> Masa inkubasi dari tetanus umumnya sekitar 3 sampai 21 hari, namun dapat lebih.<sup>13-15</sup> Semakin pendek masa inkubasi pasien, semakin buruk prognosanya yang berhubungan dengan resiko kematian.<sup>9</sup> Pada kasus didapatkan adanya keluhan mulut terasa kaku sehingga sulit untuk dibuka disertai dengan nyeri dan kaku pada seluruh badan dengan disfagia sejak 1 hari SMRS. Selain itu, dari anamnesa didapatkan adanya riwayat tertusuk kayu pada telapak kaki kanan sejak 5 hari SMRS yang diobati secara tradisional saja.

Transmisi tetanus bisa terjadi melalui luka tusuk, luka bakar, operasi, otitis media, infeksi dental, gigitan binatang, kehamilan dan lain sebagainya.<sup>11</sup> Namun, paling sering melalui luka yang terkontaminasi yang pada kasus ini, port d entry adalah melalui luka akibat tertusuk kayu pada telapak kaki kanan sejak 5 hari SMRS yang tidak mendapatkan perawatan sebagaimana mestinya. Pada kasus ini, masa inkubasi kurang lebih 5 hari yang menunjukkan waktu yang cukup singkat dengan kemungkinan prognosa yang buruk. Tetanus terjadi ketika spora, yang biasa terdapat pada objek yang sudah terkontaminasi, masuk kedalam tubuh melalui kulit yang terbuka seperti pada luka tusuk, laserasi, luka bakar dan lain sebagainya. Kemudian spora *C.tetani* akan berubah menjadi bentuk vegetatif dan akan berkembangbiak di dalam jaringan tempat terjadinya luka dan akan menghasilkan neurotoksin yaitu tetanolisin yang akan menghancurkan jaringan sekitar dan menyebabkan lisis dari sel darah merah dan tetanospasmin yang akan berikatan dengan *sinaptobrevin/vesicle-associated membrane protein* (VAMP) yang berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter dari ujung saraf sehingga terdapat gejala paralisis flaksid. Kemudian toksin akan menyebar secara retrograde di akson *lower motor neuron* (LMN) dan mencapai korda spinalis ataupun batang

otak. Setelah berada di sistem saraf pusat, toksin akan berikatan dengan inhibitor GABA atau saraf glisinergik sehingga toksin tetanus dapat memotong VAMP dan menghambat pelepasan GABA dan glisin sehingga menyebabkan manifestasi patognomonik berupa kontraksi, rigiditas otot dan spasme dari otot yang hiperaktif dan nyeri.<sup>3-7,9,10,14,12</sup> Gejala yang kurang spesifik seperti irritable, susah menelan, kaku. Kekakuan biasanya terjadi pada daerah otot leher yang menyebabkan terjadinya retraksi leher, pada otot faring yang menyebabkan terjadinya disfagia, pada otot maseter menyebabkan terjadinya trismus (*lock jaw*) pada sekitar 50% pasien, otot wajah memberikan gambaran menyerupai muka meringis kesakitan yang disebut dengan risus sardonikus (alis tertarik ke atas, sudut mulut tertarik ke luar dan ke bawah, bibir tertekan kuat pada gigi), pada otot dada dan interkostal menyebabkan keterbatasan dalam pergerakan napas, pada otot abdomen menyebabkan rigiditas yang disebut juga sebagai perut papan, dan pada otot punggung yang memberikan gambaran opistotonus.<sup>10</sup> Pada pemeriksaan fisik pasien ditemukan adanya trismus (*lockjaw*) sebesar 1 cm, risus sardonikus, meningismus pada leher, tanpa tanda rangsang meningeal, opistotonus, abdomen yang keras seperti papan dengan hipertonia pada otot-otot tubuh. Uji spatula positif, dimana uji spatula memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yaitu 94% pasien terinfeksi tetanus terdapat hasil positif.<sup>9</sup> Tidak terdapat defisit neurologis lainnya. Pada tahun 2009, *The Council of State and Territorial Epidemiologists* menyatakan definisi kasus kemungkinan tetanus yaitu penyakit akut dengan spasme otot atau hipertonia dan tidak ada diagnosis lainnya dan didiagnosa tetanus oleh tenaga kesehatan, ataupun kematian dengan penyebab kematian adalah tetanus.<sup>3,11</sup> Secara klinis, tetanus dibagi dalam beberapa tipe yaitu tipe general, neonatal, sefalik dan lokal.<sup>2,3,11,16</sup> Tetanus tipe general paling sering terjadi, sekitar 80%, dengan gejala awal berupa spasme otot maseter atau trismus yang berkembang menjadi sulit menelan, nyeri dan spasme pada otot leher, abdomen, ekstremitas dan rigiditas abdomen, dengan pola menyebar ke bagian distal.<sup>3,9,10</sup> Tetanus tipe general sering mengalami gangguan otonom meliputi

pada leher, rigiditas pada otot abdomen dan thoraks.<sup>14</sup> Toksin akan berikatan secara ireversibel sehingga setelah toksin berikatan, toksin tidak akan dapat dinetralkan oleh tetanus immunoglobulin (TIG).<sup>8</sup> Ketika toksin sampai di sistem saraf pusat dan menimbulkan gangguan neurologi, diperlukan tatalaksana medik yang cepat dan tepat.<sup>5</sup>

peningkatan suhu, berkeringat, peningkatan tekanan darah, takikardia yang dapat berujung pada henti jantung. Hal ini disebabkan karena peningkatan adrenalin dan noradrenalin secara dramatis, sehingga menyebabkan terjadinya nekrosis miokard. Biasanya gejala otonom terjadi dalam seminggu setelah terjadinya gejala motorik, yang menunjukkan bahwa toksin telah mencapai batang otak.<sup>3,6,9</sup> Penderita di negara berkembang cenderung terdapat spasme otot yang lebih berat seperti risus sardonikus dan opistotonus. Jika terdapat opistotonus penuh, akan tampak fleksi lengan dan ekstensi kaki seperti pada posisi dekortikasi.<sup>4,9</sup> Tetanus tipe general biasanya disebabkan oleh luka yang luas dan dalam misalnya pada luka tusuk yang dalam seperti pada kasus ini tertusuk kayu, luka bakar yang luas, ulkus dekubitus, ekstraksi gigi dan lain sebagainya.<sup>10</sup> Tetanus tipe lokal mengalami spasme pada sekelompok otot tertentu yang berada di daerah anatomi sekitar luka yang menjadi sumber inokulasi kuman. Tetanus tipe sefalik merupakan tipe paling jarang dengan insiden berkisar 6% yang berhubungan dengan trauma pada kraniofasial, akibat komplikasi otitis media dengan manifestasi klinis berupa trismus dan paralisis flaksid pada satu atau lebih nervus kranialis, dan sering progresi menjadi tipe general dengan prognosis buruk. Tetanus tipe sefalik ini memiliki masa inkubasi yang lebih pendek sekitar 1-2 hari dengan angka mortalitas yang tinggi.<sup>3,16,17</sup>

Tetanus tipe neonatal terjadi pada neonatus berusia kurang dari 1 bulan, dengan manifestasi klinis menyerupai tetanus tipe general dan sering bersifat fatal.<sup>6,16</sup> Pasien pada kasus ini merupakan tetanus tipe general dimana spasme terdapat pada otot leher, abdomen, ekstremitas dan juga disertai trismus, risus sardonikus, opistotonus tanpa adanya trauma kraniofasial maupun riwayat penyakit telinga. Penegakkan diagnosis tetanus berdasarkan manifestasi klinis



dan anamnesa.<sup>11</sup> Pemeriksaan laboratorium kurang menunjang dalam diagnosa tetanus. Pada pemeriksaan darah rutin tidak terdapat nilai yang signifikan, leukosit dapat normal atau dapat meningkat.<sup>10</sup> Pada kasus, tidak terdapat nilai laboratorium yang meningkat/menurun secara signifikan, dengan leukosit 12.920/mm<sup>3</sup>. Kultur luka sering negatif dan hanya sekitar 30% kasus ditemukan *Clostridium tetani*.<sup>11,10</sup> Pemeriksaan serologi terhadap antibodi antitetanus juga dapat dilakukan, namun biasanya untuk mengetahui kadar vaksinasi yang masih kurang. Pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan kultur luka maupun serologi karena kejang spontan. Sedangkan berdasarkan Cole dan Youngman tahun 1969, tetanus pada kasus ini termasuk dalam grade III (berat), karena masa inkubasi pasien yang kurang dari 10 hari

sudah dapat ditegakkan melalui klinis, anamnesa dan adanya riwayat luka. Diagnosa tetanus tetap tidak dapat disingkirkan walaupun didapatkan antibodi antitetanus dalam kadar yang tinggi pada penderita.<sup>11</sup>

Selain kekakuan otot luas, biasanya pasien tetanus mengalami kejang umum tonik yang dapat timbul spontan maupun akibat rangsangan minimal (rabaan, sinar, dan suara) yang pada kasus ini ditemukan adanya kejang pada hari ke 2 perawatan, dan cenderung prognosa jelek.<sup>10,16</sup> Pasien dikategorikan sebagai tetanus berat karena terdapat trismus kurang dari 1 cm dan adanya yaitu sekitar 5 hari dengan terdapat trismus berat dan disfagia yang berat 5 (Tabel.1).<sup>10</sup>

Tabel 1. Pembagian Derajat Tetanus menurut Cole and Youngman<sup>10</sup>

	Derajat I	Derajat II	Derajat III
<b>Masa Inkubasi</b>	>14 hari	10-14 hari	<10 hari
<b>Onset</b>	>6hari	≤3 hari	≤3 hari
<b>Trismus</b>	Posiif, namun tidak berat (>3cm)	Positif (<3cm)	Positif trismus berat (<1cm)
<b>Disfagia</b>	Tidak ada disfagia, namun terdapat kesukaran dalam makan dan minum	Terdapat disfagia	Terdapat disfagia berat

Tatalaksana dari penyakit tetanus dibagi menjadi 3 yaitu netralisasi toksin dengan tetanus immunoglobulin, eliminasi bakteri dengan pemberian agen antimikroba (penisilin, metronidazole), dan tatalaksana suportif untuk meminimalisir ketidaknyamanan dan stimulasi berlebihan.<sup>14,15</sup> Tatalaksana yang dapat diberikan yaitu dengan menghentikan produksi toksin dengan kontrol sumber misalnya dengan operasi debridement dan menetralsir tetanospasmin yang belum berikatan dan belum mencapai sistem saraf pusat dengan pemberian tetanus immunoglobulin (TIG) yang merupakan tatalaksana utama. Rekomendasi dosis pemberian TIG adalah 500-6000 IU, dosis optimal tidak diketahui.<sup>4,8,11,16</sup> Bila human TIG tidak tersedia, dapat diberikan anti tetanus serum (ATS) dengan dosis 100.000-200.000 IU, atau dengan 500-1.000IU/kgBB. Tidak ada konsensus tetap mengenai dosis spesifik.<sup>9,18</sup>

Pemberian TIG dan anti tetanus serum (ATS) harus langsung sedini mungkin ketika diagnosa klinis ditegakkan untuk menetralsir toksin.<sup>5</sup> CDC menyarankan pemberian vaksin tetanus pada pasien dengan luka kategori bersih, luka minor, dan tidak diketahuinya data vaksin atau kurang dari 3 vaksin pada pasien. Namun, pada pasien dengan luka mayor seperti avulsi, luka tusuk, dan luka bakar dan luka kategori kotor akibat terkontaminasi tanah, debu, feses maupun saliva, harus diberikan tambahan tetanus immunoglobulin, perawatan agresif pada luka dan pemberian antibiotik. Pada pasien dengan data vaksinasi yang lengkap, tidak diperlukan lagi pemberian vaksin baik pada luka bersih maupun kotor.<sup>3</sup> Pada kasus pasien ini, luka dianggap sebagai luka kategori kotor dan pasien belum pernah mendapatkan vaksin tetanus, oleh karena itu sebaiknya pasien diberikan TIG dan

anti tetanus. Pada kasus ini pasien diberikan injeksi anti tetanus serum 18.000 IU.

Pasien dirawat diruang HCU sesuai dengan rekomendasi *Associacao de Medicina Intensiva Brasileira* (AMIB) yang telah dilakukan yang merekomendasikan perawatan pasien tetanus dengan derajat sedang hingga berat, dan tetanus derajat ringan dengan faktor resiko prognosis buruk seperti waktu inkubasi yang singkat (<10 hari), waktu progresi yang singkat (<48 jam), usia diatas 60 tahun, komorbiditas yang berat, disertai komplikasi respiratori, hemodinamik ataupun renal.<sup>2,7,18</sup> Pasien berusia tua lebih cenderung terinfeksi tetanus karena cenderung rentan untuk terjatuh atau mengalami trauma dan kurangnya pemberian vaksinasi tetanus pada usia muda. Sekitar 28-50% populasi berusia 65-70 tahun mendapatkan 3x1ampul (IV), chlorpromazine 2x50mg(IV), eperisone 2x1 (IV), paracetamol 3x1000mg (IV), diazepam 1 ampul (k/p), drip midazolam 2mg/jam (IV), perdipine 0.25meq/jam (IV). Selain itu, dikarenakan spasme pada otot maseter yang menyebabkan terjadinya trismus, pasien diberikan diet per sonde. Pasien dirawat di ruangan HCU. Pasien direncanakan untuk debridement dengan eksisi apabila kondisi pasien memungkinkan oleh dokter spesialis bedah umum.

Sistem skoring yang telah diakui untuk menilai prognosa penyakit tetanus, yang paling sering digunakan adalah skor Dakar dan skor Phillips.

vaksinasi.<sup>2</sup> Selain itu, pada pasien usia tua yang memiliki mortalitas yang tinggi, harus dirawat diruang ICU.<sup>18</sup> Selain itu, dapat diberikan antimikroba berupa metronidazole 4x500 mg secara injeksi ataupun dengan pemberian penisilin G 100.000-200.000 IU/kgBB/hari IV dibagi 2-4 dosis yang dapat menurunkan angka mortalitas pasien. Pada pasien yang alergi dengan penisilin dapat diberikan tetrasiklin, makrolid, klindamisin, sefalosporin, atau kloramfenikol.<sup>3,9,11</sup> Pemberian obat untuk mengontrol spasme pada otot seperti obat golongan benzodiazepine yang menjadi pilihan utama dan relaksan otot. Dapat diberikan diazepam intravena dengan dosis mulai dari 5 mg.<sup>1,2,4,10</sup> Pada pasien diberikan ampicillin sulbactam 2x1 gram (IV), metronidazole 3x1 gram (IV), doxycycline 3x500mg (IV), ketorolac Skor Dakar memiliki spesifisitas yang tinggi (98%), tapi sensitivitas rendah (13%). Sedangkan skor Phillips memiliki sensitivitas tinggi (89%), tapi spesifisitas yang rendah (20%). Pada kasus, skor Dakar pasien adalah 5 (Tabel.2) dan termasuk dalam severitas sangat berat dengan mortalitas lebih dari 50%, dengan luaran tetanus tergantung berat penyakit dan fasilitas pengobatan yang tersedia. Jika tidak diobati, mortalitas pasien lebih dari 60%. Pada tempat dengan fasilitas yang baik, mortalitas 13% hingga 25%. Namun dalam beberapa studi, jarang pasien yang berhasil selamat.

Tabel 2. Skor Dakar<sup>9,10</sup>

Faktor Prognosis	Skor Dakar	
	Skor 1	Skor 0
Periode Inkubasi	<7 hari	>7 hari atau tidak diketahui
Periode Onset	<2 hari	>2 hari
Tempat Masuk	Umbilikus, luka bakar, uterus, fraktur terbuka, luka operasi, injeksi intramuskuler	Selain dari yang disebut atau tidak diketahui
Spasme	Ada	Tidak ada
Demam	> 38,4 <sup>o</sup> C	< 38 <sup>o</sup> C
Takikardia	Dewasa >12 kali/menit	Dewasa <12 kali/menit
	Neonatus >15 kali/menit	Neonatus <15 kali/menit

Sedangkan berdasarkan skor Phillips, pasien mendapatkan skor 20 yang termasuk dalam kategori severitas berat (Tabel.3).<sup>9,10</sup> Seiring dengan progresivitas penyakit, dapat terjadi

disfungsi otonom ataupun gagal napas.<sup>3,6</sup> Disfungsi otonom umumnya terjadi pada minggu ke 2 dengan karakteristik sebagai hipertensi yang labil, takikardia, kardiak aritmia,

vasokonstriksi perifer, diaforesis, pireksia, bisa juga terjadi hipotensi dan bradikardia.<sup>18</sup> Pada kasus ini seharusnya dilakukan tindakan untuk

kontrol pernapasan, baik dengan tindakan intubasi maupun trakeostomi, namun dalam kasus ini keluarga menolak.

Tabel 3. Skor Philips<sup>9,10</sup>

Faktor	Skor	Faktor	Skor
<i>Masa Inkubasi</i>		<i>Status Proteksi</i>	
<48 jam	5	Tidak ada	5
2-5 hari	4	Mungkin ada/imunisasi maternal pada pasien neonatus	4
5-10 hari	3	Terlindungi >10 tahun	3
10-14 hari	2	Terlindungi <10 tahun	2
>14 hari	1	Proteksi lengkap	1
<i>Lokasi infeksi</i>		<i>Faktor-faktor komplikasi</i>	
Organ dalam dan umbilikus	5	Cedera yang mengancam nyawa	5
Kepala, leher, dan badan	4	Cedera berat atau tidak segera mengancam jiwa	4
Perifer proksimal	3	Cedera yang tidak mengancam jiwa	3
Perifer distal	2	Cedera minor	2
Tidak diketahui	1	ASA derajat 1	1

### Simpulan

Penyakit tetanus masih tetap ada di negara kita dengan angka mortalitas yang masih cukup tinggi. Dari kasus ini dapat kita ketahui bahwa penyakit tetanus merupakan penyakit serius yang dapat mengancam nyawa dan merupakan masalah kesehatan publik yang dapat dicegah dengan vaksinasi. Sangat disarankan untuk menyadarkan masyarakat akan pencegahan penyakit tetanus melalui vaksinasi sehingga dapat menurunkan komplikasi penyakit yang berujung fatal. Prognosis penyakit tetanus beragam tergantung dengan usia penderita,

tingkat keparahan klinis, tipe trauma, periode inkubasi dan progresivitas penyakit, ada atau tidaknya komplikasi pernapasan, hemodinamik, renal dan infeksi.<sup>4,5,18</sup> Oleh karena itu, diperlukan diagnosis dan tatalaksana sedini mungkin karena hal ini menentukan prognosa pasien.

### Pengakuan

Tidak ada

### Konflik Kepentingan

Tidak ada

### Daftar Rujukan

- Mahieu R, Reydel T, Maamar A, Tadié J-M, Jamet A, Thille AW, et al. Admission of tetanus patients to the ICU: a retrospective multicentre study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2019 May 24];7(1).
- Sri M, Dp WW, Gb MT, Dpg S. Clinical Aspects of Tetanus in Bali, Indonesia. :7.
- Mcelaney P, Iyanaga M, Monks S, Michelson E. The Quick and Dirty: A Tetanus Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019 Jan 22;3(1):55–8.
- de Jong PR, de Heer-Groen T, Schröder CH, Jansen NJG. Generalized tetanus in a 4-year old boy presenting with dysphagia and trismus: a case report. *Cases J*. 2009;2(1):7003.
- Ferreira FC, Angelis Silva F de, Fernandes Campos MR. Case Report: Accidental Tetanus. *J Infect Dis Treat* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 24];02(02).
- Hassel B. Tetanus: Pathophysiology, Treatment, and the Possibility of Using Botulinum Toxin against Tetanus-Induced Rigidity and Spasms. *Toxins*. 2013 Jan 8;5(1):73–83.
- Utami IN, Arifin, Susilo RSB, Redhono D, Sumandjar T. Respiratory failure in tetanic patient: maintenance of airway problem in intensive care unit setting. *IOP Conf Ser*

- Earth Environ Sci. 2018 Mar;125:012153.
8. Hill JD. Tetanus: A Case Report following an Upper Extremity Injury. Clin Med Rev Case Rep [Internet]. 2016 Feb 29 [cited 2019 May 24];3(2).
  9. Surya R. Skoring Prognosis Tetanus Generalisata pada Pasien Dewasa. 2016;5.
  10. Safrida W. TATA LAKSANA TETANUS GENERALISATA DENGAN KARIES GIGI (LAPORAN KASUS).10.
  11. Alfilfil W, Alshahrani M, Abdulbaser M, El Fakarany NB. Severe generalized tetanus: A case report and literature review. Saudi J Med Med Sci. 2015;3(2):167.
  12. Pascapurnama DN, Murakami A, Chagan-Yasutan H, Hattori T, Sasaki H, Egawa S. Prevention of Tetanus Outbreak Following Natural Disaster in Indonesia: Lessons Learned from Previous Disasters. Tohoku J Exp Med. 2016;238(3):219–27.
  13. Beigmohammadi MT, Tavakoli F, Safari S, Amiri HR. Sciatic Nerve Block in Tetanus: A Case Report. Anesthesiol Pain Med [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2019 May 24];5(6).
  14. Skuby SO, Rhee E, Thilo EH, Simões EAF. Tetanus and Occam’s Razor: Almost Forgotten but Not Gone: A Case Report. Pediatrics. 2016 Nov;138(5):e20160298.
  15. Collins S, White J, Ramsay M, Amirthalingam G. The importance of tetanus risk assessment during wound management. IDCases. 2015;2(1):3–5.
  16. Nurhidayati Mahmuda IN, Priambodo D. CEPHALIC TETANUS A RARE LOCAL TETANUS. Biomedika [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2019 May 24];7(2).
  17. Alhaji MA, Abdulhafiz U, Atuanya CI, Bukar FL. Cephalic Tetanus: A Case Report. Case Rep Infect Dis. 2011;2011:1–2.
  18. Lisboa T, Ho Y-L, Henriques Filho GT, Brauner JS, Valiatti JL dos S, Verdeal JC, et al. Diretrizes para o manejo do tétano acidental em pacientes adultos. Rev Bras Ter Intensiva. 2011 Dec;23(4):394–40.

## TINJAUAN HIV-ASSOCIATED NEUROCOGNITIVE DISORDER (HAND) PADA PASIEN HIV TANPA INFEKSI OPORTUNISTIK

Gde Putra Dhyatmika, Ketut Widyastuti, Anak Agung Ayu Putri Laksmidewi

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

Diterima 15 Juli 2019  
Disetujui 10 Maret 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: putra\_dhyatmika@gmail.com

Putra, et al. 2019. Tinjauan Hiv-Associated Neurocognitive Disorder (Hand) Pada Pasien Hiv Tanpa Infeksi Oportunistik. Callosum Neurology Journal 2(3): 119-127. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.86>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) memiliki komplikasi sistem saraf pusat berupa gangguan fungsi kognitif *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND). Replikasi HIV jangka panjang di astrosit dan mikroglia menurunkan fungsi neuronal. **Kasus:** Perempuan, 28 tahun, suku Bali, mengeluh mudah lupa selama dua tahun. Pasien beraktivitas harian secara mandiri. Pasien terkena infeksi HIV sejak September 2015, CD4 16 sel/ $\mu$ l dan mendapat ARV *fixed-dose combination* dengan regimen tenofovir, lamivudine, dan efavirenz.

**Diskusi:** Pasien didiagnosis HAND *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI). Kadar CD<sub>4</sub> berhubungan dengan kerusakan neuron otak. Kadar CD<sub>4</sub> nadir rendah ( $\leq 200$  sel/ $\mu$ l) merupakan risiko gangguan kognitif pada HIV. Terapi ARV meningkatkan performa fungsi kognitif dan fungsional. **Si**

**pulan:** Infeksi HIV pada SSP menyebabkan gangguan neurokognitif dan inisiasi ARV mencegah terjadinya perburukan.

**Kata Kunci:** HIV, gangguan kognitif, HAND, CD<sub>4</sub>, ARV

### ABSTRACT

**Background:** Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection complication in central nervous system (CNS) is HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). Long-term HIV replication in CNS occurs in astrocytes and microglia and compromises neuronal function. **Case:** A 28 years old Balinese female has been forgetful for two years. She can carry out daily activities independently. She had HIV infection since September 2015 with CD<sub>4</sub> of 16 cells/ $\mu$ l and received fixed-dose combination ARV therapy with tenofovir, lamivudine, and efavirenz.

**Discussion:** This patient had HAND type Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI). CD<sub>4</sub> level is associated with brain tissue damage. Low nadir CD<sub>4</sub> ( $\leq 200$  cells/ $\mu$ l) is risk factor for cognitive impairment in HIV. ARV improves cognitive function and performance. **Conclusion:** Direct HIV infection in CNS can cause neurocognitive disorders and ARV therapy can prevent further worsening of the disease.

**Keywords:** HIV, cognitive impairment, HAND, CD<sub>4</sub>, ARV



### Latar Belakang

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) telah menjadi epidemi di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Data dari Kementerian Kesehatan RI menunjukkan semakin bertambahnya kasus penderita HIV dari tahun ke tahun. Dari bulan Januari sampai Maret 2017 jumlah infeksi HIV yang dilaporkan sebanyak 10.376 orang dengan persentase yang tertinggi pada kelompok usia 25-49 tahun.<sup>1</sup> Komplikasi neurologis akibat infeksi HIV dapat mengenai sistem saraf pusat (SSP) maupun sistem saraf tepi (SST). Komplikasi pada SSP dapat bermanifestasi sebagai demensia terkait HIV dengan gejala berupa gangguan kognitif, motorik, dan gangguan perilaku. Gangguan kognitif pada pasien dengan HIV dikenal sebagai *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND), memiliki gejala bervariasi dari yang secara klinis tidak bermanifestasi sampai demensia berat.<sup>2</sup> Secara umum derajat HAND dapat dibagi menjadi *HIV associated dementia* (HAD), gejala yang lebih ringan disebut *minor neurocognitive disorder* (MND), dan pada kasus asimtomatik disebut dengan *asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI).<sup>2</sup> Perkembangan terapi HIV dengan antiretroviral kombinasi (ARV) telah menurunkan insiden gangguan kognitif dibandingkan era pra-ARV. Komplikasi gangguan kognitif ini dipengaruhi oleh ARV, adanya infeksi oportunistik, usia, merokok, tingkat pendidikan, serta dapat terjadi pada penderita HIV asimtomatik.<sup>3</sup> Gangguan kognitif merupakan salah satu gejala awal penurunan fungsional yang mencerminkan kerusakan neuron otak sehingga sangatlah penting untuk mengetahui fungsi kognitif pada pasien dengan HIV.

### Kasus

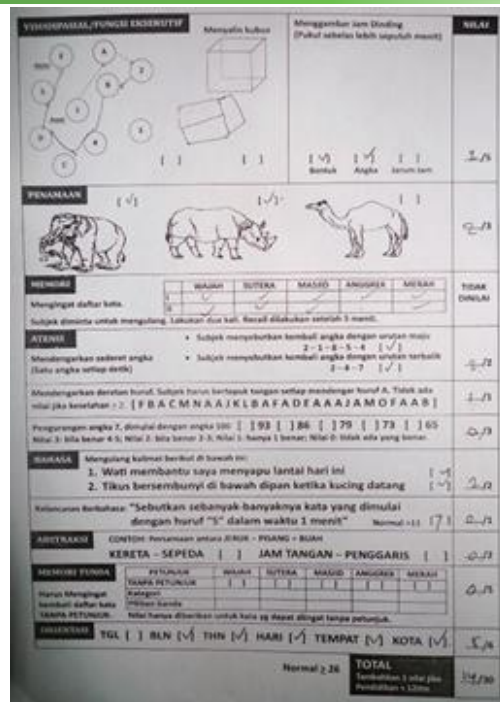
Pasien perempuan, usia 28 tahun, suku Bali, kinan, kontrol ke poliklinik Neurobehavior RSUP Sanglah Denpasar. Pasien mengeluh mudah lupa yang dialami sejak sekitar dua tahun lalu. Pasien sering melupakan tempat dimana meletakkan barang-barang kecil seperti kunci dan dompet serta kesulitan untuk mengingat nama orang yang baru ditemuinya. Keluhan ini dirasakan makin lama makin bertambah berat hingga terkadang dirasakan mengganggu aktivitasnya. Aktivitas pasien sehari-hari pasien seperti makan, mandi, berpakaian, mengatur uang, dan menggunakan telepon masih dapat dilakukan

dengan mandiri. Riwayat perubahan perilaku tidak dikeluhkan oleh keluarga pasien. Pasien seorang ibu rumah tangga, pendidikan terakhir sarjana, tidak merokok ataupun minum alkohol. Pasien memiliki riwayat infeksi HIV yang diketahui sejak bulan September 2015 dengan hasil pemeriksaan CD4 nadir 16 sel/ $\mu$ l. Suami pasien dikatakan juga positif mengidap HIV. Pasien kontrol rutin tiap bulan ke poliklinik VCT RSUP Sanglah Denpasar dan mendapat terapi antiretroviral *fixed dose combination* dengan regimen tenofovir 300mg, lamivudine 300mg, efavirenz 600mg. Kadar CD4 current 209 sel/ $\mu$ l (bulan Januari 2018). Pasien juga memiliki riwayat kejang sejak bulan September 2015. Saat itu dikatakan pasien mengalami kejang saat sedang mengantri mengantar anak berobat dengan pola mata mendelik ke atas, keempat ekstremitas kaku lalu menghentak-hentak selama dua menit. Saat kejang pasien tidak sadar. Sebelum kejang pasien sadar baik. Setelah kejang pasien bingung lalu sadar baik. Kejang dikatakan muncul sebanyak tiga kali dalam waktu satu bulan. Pasien mendapat terapi fenitoin 2x200 mg dan asam folat 2x400 mcg. Kejang dikatakan terkontrol dan terakhir pasien kejang dua tahun lalu dengan rutin minum obat. Saat pemeriksaan pasien sadar, kontak dan komunikasi baik. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan klinis neurologis didapatkan GCS E<sub>4</sub>V<sub>5</sub>M<sub>6</sub> dengan riwayat bangkitan umum tonik klonik, tidak dijumpai adanya tanda regresif. Pemeriksaan neurobehavior dijumpai atensi baik, gangguan memori terutama new learning ability, memori tunda, dan asosiasi berpasangan, serta gangguan visuospasial dan eksekutif. ADL dan IADL mandiri. Hasil penapisan MMSE: 24, MoCA Ina: 14, *Clock Drawing Test*: 3, *Trial making test A* baik, *Trial making test B* terganggu, *International HIV Dementia Scale* (IHDS): 10.5, Skala penilaian depresi *Hamilton*: 15. Hasil CT Scan kepala dengan kontras didapatkan kesan tidak tampak adanya tanda-tanda perdarahan, infark, massa intraserebral maupun intraserebellar, edema serebri dan hidrocefalus.

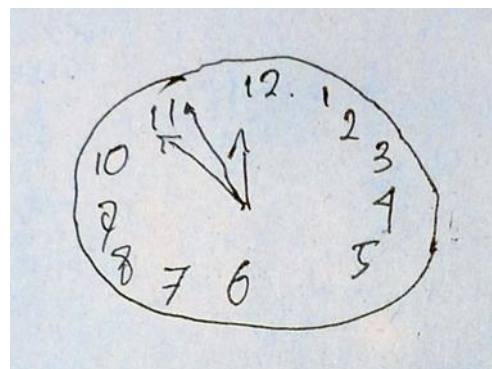


Gambar 1. CT Scan kepala tanpa dan dengan kontras dalam batas normal

Pasien didiagnosis dengan *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* terkait Infeksi HIV (domain memori, kalkulasi, visuospasial, serta eksekutif) dan pasien direncanakan untuk dilakukan terapi stimulasi kognitif berupa latihan memori dan visuospasial menggunakan program komputer secara rutin seminggu sekali di poliklinik Neurobehavior RSUP Sanglah Denpasar. Evaluasi ulang akan dilakukan tiap minggu untuk memantau perkembangan fungsi kognitif pasien.



Gambar 3. Hasil pemeriksaan MoCA-Ia



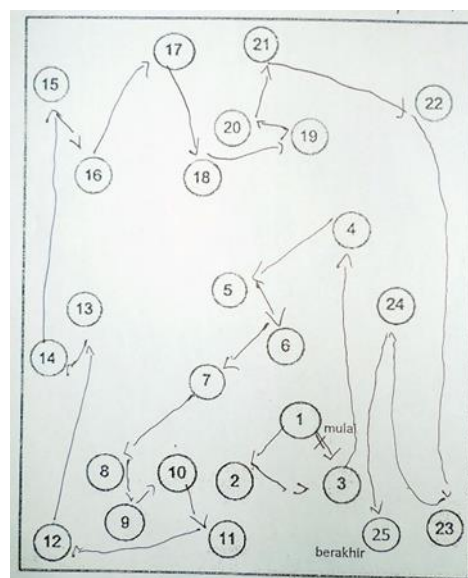
Gambar 4. Hasil pemeriksaan Clock Drawing Test

PEMERIKSAAN STATUS MENTAL MINI (MMSE)			
Item	Tes	Nilai Maks	Nilai
1	ORIENTASI Sekarang (bahari), (musim), (bulan), (tanggal), (hari) apa?	5	4
2	Kita berada dimana? (Negara), (propinsi), (kota), (rumah sakit), (lantai/kamar)	5	5
3	REGISTRASI Sebutkan 3 buah nama benda (Apel, Meja, Koin), tiap benda 1 detik, pasien disuruh mengulangi ketiga nama benda tadi. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai pasien dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan.	3	3
4	ATENSI DAN KALKULASI Kurangi 100 dengan 7. Nilai 1 untuk tiap jawaban yang benar. Hentikan sesaat 3 jawaban. Abu disuruh mengesja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan, misalnya uyahw = 2 nilai)	5	2
5	MENINGAT KEMBALI (RECALL) Pasien disuruh menyebutkan kembali 3 nama benda di atas	3	2
6	BAHASA Pasien disuruh menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (pensil, buku)	2	2
7	Pasien disuruh mengulangi kata-kata: "namun", "tanpa", "bila"	1	1
8	Pasien disuruh melakukan perintah: "Ambil kertas ini dengan tangan anda, lipatliah menjadi dua dan letakkan di lantai."	3	3
9	Pasien disuruh membaca dan melakukan perintah "Pejamkanlah mata anda"	1	1
10	Pasien disuruh menulis dengan spontan	1	1
11	Pasien disuruh menggambar bentuk di bawah ini	1	0
Total			24

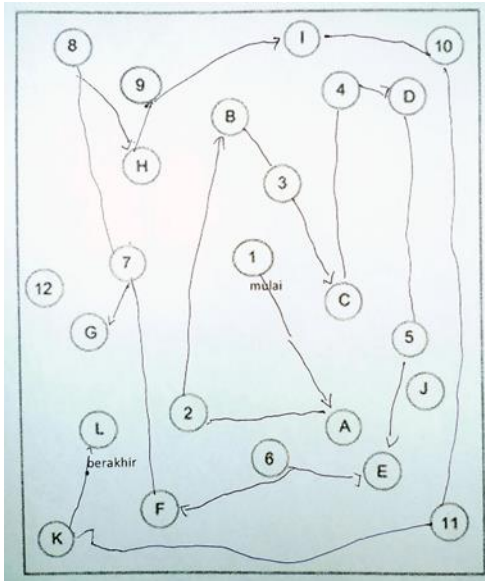
SKOR:  
24-30 normal  
17-23: probable gangguan kognitif  
0-16: definite gangguan kognitif

Saya sakit hepatitis dan pusing

Gambar 2. Hasil pemeriksaan MMSE



Gambar 5. Hasil pemeriksaan Trial making test A

Gambar 6. Hasil pemeriksaan *Trial making test B*

**KLINIK NEUROBEHAVIOR**  
Bagian Neurologi FK/JUMUDI RSUD Sanglah Denpasar  
Jl. Diponegoro, Denpasar 80225 telp/fax: (0361) 246882, 227915-15 Ext 174  
Email: neurologi\_bali@yahoo.co.id

**SKALA DEMENSA HIV INTERNASIONAL**

Nama : .....  
Umur : 28 th  
Pekerjaan : ....  
Tanggal Pemeriksaan : .....  
Nama Pemeriksa : .....

No. Rekam Medik : .....

Registrasi - Memori : Berikan empat kata untuk diingat ( Anjing, Topi, Buncis, Merah ) - 1 detik untuk mengatakan masing - masing. Kemudian tanyakan si pasien keempat kata itu setelah anda mengatakannya. Ulang kata-kata itu kalau pasien tidak bisa mengingat semua kata itu dengan segera. Beritahukan pasien bahwa anda akan meminta dia untuk mengingat kata-kata itu lagi tidak lama kemudian.

1. Kecepatan Motorik : Mintalah pasien menepukkan dua jari pertama dari tangannya yang tidak dominan secepat dan secepat mungkin.  
4 = 15 dalam 5 detik ✓  
3 = 11 - 14 dalam 5 detik ✓  
2 = 7 - 10 dalam 5 detik  
1 = 3 - 6 dalam 5 detik  
0 = 0 - 2 dalam 5 detik

2. Kecepatan Psikomotorik : Mintalah pasien melakukan gerakan - gerakan dibawah ini dengan tangannya yang tidak dominan secepat mungkin.  
1) Kepalkan tangan diatas permukaan datar.  
2) Letakkan tangan dengan posisi datar diatas suatu permukaan dengan telapak tangan kebawah.  
3) Letakkan tangan dengan tegak lurus diatas permukaan datar pada sisi digiti kelima.  
Demonstrasikan dan kemudian minta si pasien untuk melakukannya dua kali sebagai latihan.  
4 = 4 urutan dalam 10 detik  
3 = 3 urutan dalam 10 detik ✓  
2 = 2 urutan dalam 10 detik  
1 = 1 urutan dalam 10 detik  
0 = tidak mampu melakukan

3. Mengingat - Memori : Minta pasien mengingat kembali keempat kata itu. Untuk kata yang tidak diingat, dipancing dengan dengan kata kunci semantik ( makna ) seperti berikut : binatang ( anjing); sejenis pakaian (topi); sayur (buncis); warna (merah).  
Berikan satu poin untuk masing - masing kata yang diingat secara spontanitas . 5  
Berikan 0,5 poin untuk masing-masing jawaban yang benar setelah dipancing . 0  
Maksimal 4 poin

Jumlah Nilai Skala Demensa HIV Internasional : 10,5  
Jumlah nilai pada nomor 1-3. Nilai maksimal 12 poin. Kalau ada pasien dengan nilai < 10 harus dievaluasi lebih jauh kemungkinan demensa.

Gambar 7. Hasil pemeriksaan *International HIV Dementia Scale (IHDS)*

## Pembahasan

Infeksi HIV berhubungan dengan terjadinya perubahan patologis pada SSP, terutama pada daerah subkortikal dan frontostriatal, termasuk ganglia basalis, substansia alba, dan hippocampus. HIV jarang secara langsung menyerang sel neuron. Infeksi HIV pada otak terjadi pada sel yang termasuk dalam lineage makrofag, termasuk makrofag perivaskular

derivat monosit dan mikroglia. HIV menyerang otak melalui mekanisme *Trojan Horse* dengan menyeberang sawar darah otak menumpang monosit terinfeksi yang selanjutnya berdiferensiasi menjadi makrofag. Hal ini dapat terjadi dalam 1-2 minggu setelah virus masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Kerusakan neuron diperkirakan terjadi melalui dua mekanisme. Pertama melalui protein viral yang dilepaskan dari monosit terinfeksi menyebabkan kematian neuron melalui interaksi langsung protein viral dengan neuron. Kedua secara tidak langsung terjadi kematian neuron melalui mediasi oleh respon inflamasi terhadap protein viral maupun sel yang terinfeksi HIV tersebut.<sup>4</sup>

Salah satu komplikasi HIV berupa gangguan kognitif yang dikenal dengan istilah *HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)*. HAND berasal dari respon sistem imun terhadap infeksi HIV dan ensefalopati terkait HIV. Beberapa studi mengemukakan teori bahwa infeksi virus pada makrofag dan aktivasi mikroglia pada SSP. Neuron, astrosit, dan oligodendrosit tidak terpengaruh oleh infeksi virus. Kaskade dari kemokin dan sitokin yang dimediasi oleh sel mikroglia yang teraktivasi menyebabkan kematian sel melalui penurunan arborisasi neuron. Proses ini dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif serta perubahan perilaku yang progresif pada pasien dengan HIV.<sup>5</sup>

Gejala dari HAND sendiri sangat bervariasi dari yang secara klinis tidak bermanifestasi sampai dengan demensia berat.<sup>6</sup> Secara umum HAND dibagi menjadi *HIV associated dementia (HAD)*, gejala yang lebih ringan disebut dengan *minor neurocognitive disorder (MND)*, dan pada kasus asimtomatik disebut dengan *asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)*. Pada beberapa laporan kasus didapatkan pasien dengan gejala HAD ketika mereka bahkan belum memenuhi kriteria dari AIDS. Hal ini membuat memasukan gejala HAD pada kriteria diagnosis AIDS sangatlah penting.<sup>2</sup> Klasifikasi HAND dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Klasifikasi HAND<sup>7</sup>

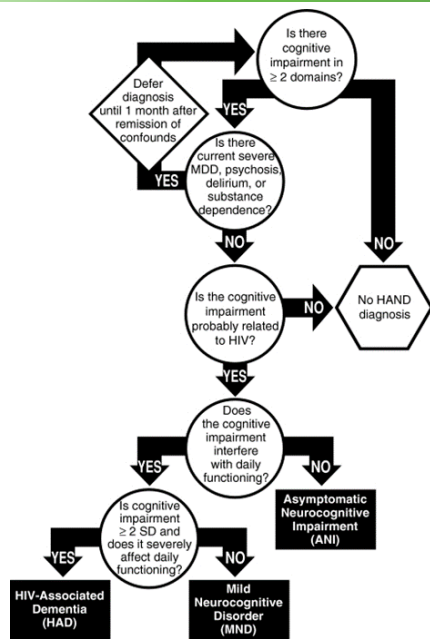
Tipe <i>HIV-associated neurocognitive disorder</i> (HAND)	Prevalensi	Kriteria diagnosis
<i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i> (ANI)	30%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gangguan neurokognitif pada 2 atau lebih domain</li> <li>2. Tidak mempengaruhi aktifitas sehari hari</li> </ol>
<i>Mild Neurocognitive Disorder</i> (MND)	20-30%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gangguan neurokognitif pada 2 atau lebih domain</li> <li>2. Terjadi gangguan dalam kegiatan sehari hari yang ringan sampai sedang</li> </ol>
<i>HIV-Associated Dementia</i> (HAD)	2-8%	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gangguan neurokognitif yang jelas pada 2 atau lebih domain</li> <li>2. Gangguan pada kegiatan sehari-hari yang nampak jelas</li> </ol>

Diagnosis HAND dapat ditentukan dengan menilai adanya gangguan pada setidaknya lima bidang fungsi neurokognitif (fungsi eksekutif, memori episodik, kecepatan proses informasi, keterampilan motorik, atensi/memori kerja, bahasa, dan persepsi sensorik). Idealnya, domain-domain ini dievaluasi menggunakan modalitas pemeriksaan neurokognitif berbasis kinerja dan diinterpretasikan menggunakan data normatif yang sesuai demografis, jika sumberdaya terbatas dan tidak memungkinkan dapat digunakan penilaian menggunakan kuesioner *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) atau *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dan Skala Demensia HIV. Skala Demensia HIV merupakan alat yang spesifik dan valid yang dapat diulang secara serial untuk menilai tren dari gejala dan progresifitas gangguan kognitif. Gangguan neurokognitif tidak dapat dikategorikan sebagai HAND jika terkait dengan kondisi komorbiditas lain seperti psikosis dan penggunaan zat atau delirium. Diagnosis HAND sering bertumpu pada penentuan ada atau tidaknya penurunan dalam fungsi sehari-hari, sehingga sangat penting untuk mempertimbangkan kemungkinan faktor-faktor lain yang terlibat dalam menilai gangguan fungsional. Penilaian fungsi sehari-hari bergantung pada laporan diri yang dapat dinilai menggunakan kuesioner skala *Activities of Daily*

*Living* (ADL) dan *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL).<sup>5,8</sup>

Pada pasien ini ditemukan keluhan mudah lupa sejak dua tahun lalu dimana pasien kesulitan untuk mengingat tempat meletakkan barang dan nama orang. Pasien masih dapat melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri tanpa memerlukan bantuan walaupun keluhan lupa terkadang mengganggu aktivitasnya. Pemeriksaan neurobehavior didapatkan adanya gangguan kognitif dimana terdapat gangguan memori terutama new learning ability, memori tunda, dan asosiasi berpasangan, serta gangguan visuospasial dan eksekutif. Hasil penilaian ADL dan IADL mandiri. Dari hasil tersebut pasien dapat dikategorikan dalam HAND tipe *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI).





Gambar 8. Algoritma penegakan diagnosis HAND<sup>8</sup>

Studi oleh Melrose dkk. yang menyelidiki integritas sirkuit frontostriatal yang bertanggung jawab atas fungsi eksekutif, menemukan aktivitas yang rendah pada area korteks prefrontal (PFC) ventral dan dorsolateral kiri. Ditemukan juga hipoaktivitas kaudatus kiri, yaitu berkurangnya konektivitas antara kaudatus kiri dan korteks prefrontal ventral dan dorsolateral pada penderita HIV dibandingkan orang sehat. Pada kelompok penderita HIV juga ditemukan penurunan konektivitas antara kaudatus kiri dan globus palidus. Disfungsi ganglia basalis dan korteks prefrontal ini menjelaskan gangguan fungsi eksekutif dan semantik pada penderita HIV.<sup>9</sup>

Sistem imunitas pada penderita HIV terutama limfosit T yang berperan dalam sistem imun spesifik, memiliki peran penting pada progresifitas infeksi HIV. Salah satu jenis limfosit T adalah sel CD4 yang merupakan target dari HIV. Kadar CD4 diketahui berhubungan dengan derajat kerusakan jaringan otak. Studi neuroimaging pada penderita HIV menunjukkan adanya pengurangan volume secara signifikan pada area substansia alba bagian frontal, lebih jelas pada ganglia basalis terutama putamen.<sup>10</sup> Penurunan volume otak pada area kortikal dan subkortikal dapat terjadi pada penderita HIV asimtomatik dan penderita yang stabil dengan terapi ARV. Suatu studi kohort melaporkan adanya atrofi kortikal progresif berhubungan

dengan kadar CD4+ nadir pada pasien HIV yang stabil dengan terapi ARV11. Pada pasien ini telah dilakukan pemeriksaan penunjang CT Scan kepala dengan kontras dengan hasil dalam batas normal. Disarankan untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa MRI kepala dengan kontras untuk dapat mengevaluasi adanya atrofi serebral difus serta perubahan *white matter* subkortikal atau periventrikular, walaupun gambaran ini tidak patognomonik untuk HAD.<sup>2,5</sup>

Gangguan kognitif sering ditemukan pada individu seropositif yang memiliki kadar sel CD4 dibawah 200 sel/ $\mu$ l sehingga hal ini merupakan salah satu faktor risiko HAND pada pasien dengan HIV.<sup>5</sup> Studi oleh Widyastuti dkk. tahun 2012 pada pasien HIV di RSUP Sanglah Denpasar menunjukkan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV antara lain angka CD4 nadir rendah, CD4 current rendah, tingkat pendidikan rendah (< 9 tahun) dan lama diagnosis HIV lebih dari satu tahun.<sup>12</sup> Studi lanjutan oleh Sukarini dkk. tahun 2015 pada pasien HIV di RSUP Sanglah Denpasar dan beberapa pusat kesehatan di Bali menunjukkan hubungan terjadinya gangguan kognitif pada pasien HIV pre-ARV dengan kadar CD4 rendah sembilan kali lebih besar dibandingkan pasien dengan kadar CD4 diatas 200 sel/ $\mu$ l secara signifikan.<sup>13</sup> Hal ini sesuai dengan kasus dimana pasien memiliki kadar CD4 nadir 16 sel/ $\mu$ l dan pasien telah terdiagnosis HIV sejak tiga tahun lalu.

Pasien mendapat terapi ARV dengan regimen tenofovir, lamivudine, dan efavirenz. Evaluasi ulang kadar CD4 menunjukkan peningkatan kadar CD4 menjadi 209 sel/ $\mu$ l. Studi oleh Zhuang dkk. menunjukkan pemberian terapi kombinasi ARV dalam 12 minggu menunjukkan peningkatan performa fungsi kognitif dan fungsional pada pasien tanpa terapi ARV sebelumnya dengan fungsi imunitas yang masih baik.<sup>14</sup> Inisiasi pemberian terapi ARV dini merupakan usaha pencegahan terjadinya gangguan neurokognitif yang disebabkan oleh infeksi HIV.<sup>15</sup>

ARV sering dikaitkan dengan berbagai efek samping pada sistem saraf pusat dan perifer. Frekuensi dan derajat efek samping neuropsikiatrik sangat bervariasi. Di negara berkembang, dimana *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) stavudine



merupakan ARV yang umum diresepkan, neuropati perifer merupakan komplikasi penting dimana gejala klinisnya sering sulit dibedakan dari neuropati perifer terkait HIV. Neurotoksisitas yang diinduksi oleh NRTI disebabkan oleh penghambatan polimerase DNA mitokondria. Mekanisme ini juga bertanggung jawab untuk miopati mitokondria dan asidosis laktat yang terjadi pada terapi zidovudine. NRTI terutama zidovudine dan abacavir juga dapat menyebabkan manifestasi gejala susunan saraf pusat seperti mania dan psikosis. Obat golongan non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) efavirenz merupakan ARV yang paling sering dikaitkan dengan toksisitas SSP.<sup>16</sup> Sekitar 40% pasien dengan terapi efavirenz dilaporkan mengalami efek samping berupa dizziness, insomnia, mimpi buruk, mood yang fluktuatif, jarang menyebabkan manifestasi neuropsikiatrik.<sup>16</sup>

Riwayat epilepsi diketahui memiliki peran dalam memperberat terjadinya gangguan kognitif. Mekanisme yang terjadi baik pada epilepsi dan gangguan kognitif diperkirakan akibat dari pola pensinyalan otak abnormal yang menghasilkan hipereksitabilitas dan perubahan fungsi sinaptik. Perubahan morfologis dan fungsional otak setelah kondisi status epileptikus atau kejang berulang menghasilkan perubahan dalam sirkuit saraf yang secara langsung mempengaruhi kemampuan struktur yang terkena untuk memproses informasi secara normal. Perubahan seperti dalam sirkuit saraf dapat mengubah *rate coding*, dimana informasi disampaikan melalui frekuensi hantaran neuron tunggal, serta *temporal coding*, dimana aliran informasi dicapai melalui interaksi temporal dari hantaran beberapa neuron. Kesalahan dalam *rate coding* dan *temporal coding* dapat ditemukan pada kondisi epilepsi kronis.<sup>19</sup>

#### Daftar pustaka

1. DPPK RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. 2017 [diunduh Juni 2018]. Tersedia dari: Ditjen PP & PL Kemenkes RI.
2. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's neurology in clinical practice. 2016. New edition / ed. Philadelphia: Saunders.
3. Moore DJ, Letendre SL, Morris S, Umlauf A, Deutsch R, Smith DM, dkk.

depresi, depersonalisasi, delusi paranoid, confusion, dan ide bunuh diri. Efek samping ini umumnya diamati pada minggu pertama terapi. Diketahui terdapat hubungan antara kadar plasma efavirenz tinggi terhadap kejadian efek samping pada SSP.<sup>17</sup> Predisposisi genetik juga kemungkinan berperan terhadap hal ini. Beberapa variasi pada sistem enzim CYP2B6 berperan dalam eliminasi efavirenz. Efek samping SSP efavirenz dapat dikurangi dengan lorazepam atau haloperidol, tetapi jika gejala masih tetap muncul setelah pengaturan ulang dosis efavirenz sampai lebih dari enam minggu, dipertimbangkan untuk mengganti regimen efavirenz.<sup>18</sup> Golongan inhibitor HIV integrase, inhibitor reseptor C-C chemokine tipe 5 (CCR5) dan fusion inhibitor

#### Simpulan

Komplikasi infeksi HIV pada sistem saraf pusat dapat berupa *HIV-associated neurocognitive disorder* (HAND). Kadar CD4 diketahui berhubungan dengan derajat kerusakan jaringan otak dan kadar CD4 nadir rendah ( $\leq 200$  sel/ $\mu$ l) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pada pasien dengan HIV. Inisiasi pemberian terapi ARV dini merupakan usaha pencegahan terjadinya gangguan neurokognitif yang disebabkan oleh infeksi HIV dan mencegah perburukan lebih lanjut. Pengendalian penyakit penyerta seperti epilepsi juga sangat diperlukan dalam penatalaksanaan gangguan kognitif pada pasien.

#### Pengakuan

Tidak ada

#### Konflik kepentingan

Tidak ada

4. Kathryn A. Lindl & David R. Marks & Dennis L. Kolson & Kelly L. Jordan-Sciutto. HIV-Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. J Neuroimmune Pharmacol (2010) 5:294–309

5. Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS – prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015; 7: 35–47.
6. Aminoff MJ, Josephson SA. *Aminoff's neurology and general medicine*. 2014. Fifth edition. ed. Amsterdam: Academic Press.
7. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. 2007. *Neurology*, 69, 1789-99.
8. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. *Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders*. *Neuropsychol Rev*. 2009 Jun; 19(2): 152–168.
9. Melrose RJ, Tinaz S, Castelo JMB, Courtney MG, Stern CE. Compromised frontostriatal functioning in HIV: An fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research*. 2008;188(2):337-47.
10. Castelo JMB, Courtney MG, Melrose R J, Stern CE. Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive I34 impairments. *Archives of Neurology*. 2007;64(9):1275-80.
11. Nowak MR, Navia B, harezlak J, Yiannoutsos C, Guttmann C, Singer E, dkk. *Longitudinal progression of cortical atrophy in HIV-patients on stable treatment*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: MA; 2014
12. Widyastuti K, Adnyana O, Sudewi R. 2012. Angka CD4+ nadir sebagai faktor risiko gangguan kognitif pada penderita HIV di RSUP Sanglah Denpasar. *Neurona*, vol 29 No. 3. Jakarta.
13. Sukarini NP, Sudewi AAR, Laksmidewi AAAP. 2017. Kadar CD4+ Sebagai Faktor Risiko Gangguan Kognitif Pada Penderita Human Immunodeficiency Virus Pra-Antiretroviral. *Neurona*, vol 34 No. 2. Jakarta.
14. Zhuang Y, Qiu X, Wang L, et al. Combination antiretroviral therapy improves cognitive performance and functional connectivity in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Neurovirol*. 2017 Oct;23(5):704-712.
15. Fessel WJ. Impaired neurocognition in HIV-infected patients: antecedents and treatment. *AIDS* 2009, 23:1731-1733.
16. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):131-45.
17. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-75.
18. Haas DW, Heather JR, Richard BK, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18:2391–2400.
19. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):101–116.

## SINDROMA STOKES-ADAMS: SINKOP KARDIAK YANG MIRIP BANGKITAN

Putu Lohita Rahmawati<sup>1</sup>, I Wayan Widyantara<sup>1</sup>, I Made Putra Swi Antara<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 1 Agustus 2019  
Disetujui 31 Agustus 2019  
Publikasi 1 September 2019  
Korespondensi: putulohita@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Lohita (et al). 2019. Sindroma Stokes-Adams: Sinkop Kardiak Yang Mirip Bangkitan. Callosum Neurology Journal 2(3): 128-133. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.90>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kesalahan dalam mengidentifikasi suatu sinkop sebagai bangkitan epileptik merupakan hal yang sering terjadi. Masalah kardiovaskular harus dipertimbangkan karena keterlambatan identifikasi meningkatkan mortalitas.

**Kasus:** Pasien dengan bangkitan umum motorik tonik klonik lebih dari 20 kali dalam waktu 18 jam dengan durasi 3-5 menit. Pemeriksaan fisik menunjukkan bradikardia, kardiomegali dengan bising sistolik mitral dan tidak didapatkan defisit neurologis lainnya. Gambaran EKG menunjukkan AV blok derajat 3 dengan gambaran ekokardiografi dilatasi ventrikel kiri dengan regurgitasi moderat katup mitral. Dilakukan pemasangan alat pacu jantung sementara dan setelahnya pasien tidak mengalami bangkitan.

**Diskusi:** Aktivitas tonik klonik seperti bangkitan epileptik dapat terjadi pada pasien dengan sinkop akibat AV blok. Penurunan kesadaran mendadak sesaat disertai aktivitas seperti bangkitan akibat aritmia yang menyebabkan penurunan perfusi serebral disebut sindroma Stokes-Adams. Aktivitas tonik klonik pada keadaan ini tidak responsif terhadap antikonvulsan.

**Simpulan:** Laporan kasus ini penting untuk membedakan sinkop kardiak dengan bangkitan epileptik. Kesalahan identifikasi menyebabkan keterlambatan penanganan dan meningkatkan mortalitas.

**Kata Kunci:** Sindroma Stokes-Adams, sinkop kardiak, AV blok

### Latar Belakang

Epilepsi merupakan permasalahan neurologi dengan prevalensi yang tinggi yaitu 7.06 per 1000 orang di seluruh dunia. Prevalensi ini lebih tinggi pada negara miskin dan berkembang, yaitu lebih dari 10 per 1000 orang.<sup>1</sup> Masalah kesehatan ini sangat berhubungan dengan stigma serta berbagai permasalahan psikososial bagi para penderitanya. Oleh karena itu, diagnosis epilepsi harus ditegakkan dengan teliti.<sup>2</sup>

Adanya bangkitan merupakan salah satu penyebab terbanyak seseorang dibawa ke unit gawat darurat.<sup>3</sup> Namun, tidak semua aktivitas yang mirip bangkitan merupakan bangkitan epileptik. Beberapa kelainan sistem kardiovaskular dilaporkan menyebabkan penderita mengalami penurunan kesadaran mendadak disertai dengan gerakan abnormal yang mirip dengan bangkitan epileptik.<sup>4</sup> Keadaan ini sangat mirip dengan bangkitan epileptik sehingga menyebabkan kesalahan dalam menegakkan diagnosis epilepsi.<sup>5</sup> Kesalahan dalam menegakkan diagnosis epilepsi tidak hanya akan membawa konsekuensi klinis bagi pasien namun juga beban sosial ekonomi.<sup>5,6</sup> Sementara itu, kegagalan dalam mengidentifikasi gangguan kardiovaskular sebagai penyebab dasar pada keadaan tersebut berpotensi membawa konsekuensi yang fatal bagi pasien oleh karena meningkatkan resiko mortalitas.<sup>6</sup> Pada laporan kasus ini, kami melaporkan pasien dengan sinkop kardiak akibat blok total atrioventrikular (AV blok) dengan gambaran klinis mirip bangkitan.

### Ilustrasi Kasus

Seorang pasien laki-laki, suku Bali, 26 tahun, yang bekerja sebagai buruh bangunan, dirujuk ke IGD kardiologi RSUP Sanglah dari RSUD karena didiagnosa mengalami blok atrioventrikuler (AV blok). Pasien kemudian dikonsultasikan ke neurologi karena dilaporkan mengalami kejang berulang-ulang.

Dari hasil anamnesis terhadap pasien dan keluarga, didapatkan informasi bahwa dalam rentang waktu 18 jam sebelum di bawa ke RSUP, pasien mengalami serangan seperti kejang lebih dari 20 kali. Sebelum kejang terjadi, dikatakan kesadaran pasien baik. Kemudian tiba-tiba pasien tidak sadar diikuti dengan kedua tangan dan kedua kaki kelojotan. Selama kejang pasien tidak sadar, dan setelah kejang berhenti pasien langsung sadar baik. Setiap kejang berlangsung selama kurang lebih 3-5 menit.

Pasien tidak merasakan pusing berputar atau kepala terasa ringan, dada berdebar maupun keluar keringat dingin sebelum ia kehilangan kesadaran. Tidak ada tanda-tanda lidah tergigit saat pasien tersebut mengalami kejang. Kesadaran pasien kembali secara cepat tanpa ada periode bingung setelah penurunan kesadaran dan pasien mengatakan bahwa ia bisa mengingat semua aktivitasnya sesaat sebelum kehilangan kesadaran. Oleh karena pasien datang ke RSUD dengan keluhan kejang, pasien ditangani sebagai pasien kejang dan diberikan obat anti konvulsan diazepam 10 mg bolus intravena setiap kali kejang terjadi. Pasien mendapatkan 4 kali suntikan obat tersebut namun kejang terus muncul berulang kali. Setelah dilakukan pemeriksaan EKG, diketahui bahwa pasien menderita gangguan irama jantung sehingga kemudian di rujuk ke RSUP Sanglah dengan diagnosis sementara total AV block dan observasi konvulsi.

Kejang seperti ini dialami oleh pasien pertama kali pada 2 bulan yang lalu. Dalam kurun waktu tersebut, keadaan ini berulang sebanyak 5 kali. Serangan penurunan kesadaran dengan kejang ini dikatakan terjadi secara acak. Terkadang terjadi saat pasien sedang beraktivitas, sedang duduk beristirahat maupun saat pasien baru bangun dari tidur. Pasien sempat berobat ke Puskesmas dan dikatakan menderita darah tinggi serta diberi obat anti hipertensi yang pasien tidak bisa mengingat nama obatnya. Pasien tidak pernah kontrol lagi ataupun melanjutkan minum obat setelah obat yang didapat dari puskesmas habis.

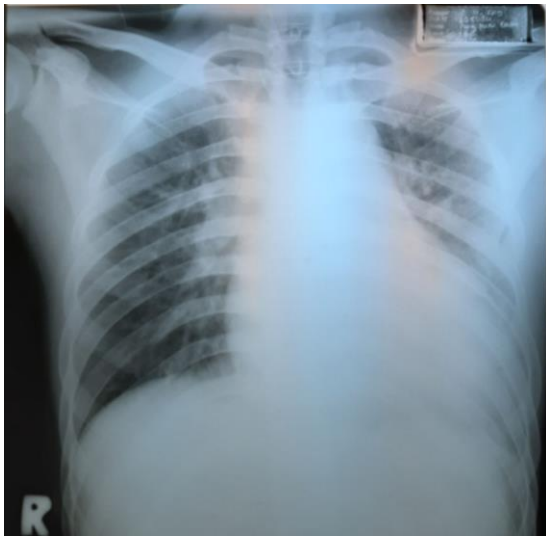
Saat dilakukan pemeriksaan secara umum tampak pasien lemah namun sadar baik. Tekanan darah pasien 136/33 mmHg dengan nadi 33 kali permenit dengan irama yang ireguler. Dari pemeriksaan dada didapatkan kesan kardiomegali dengan bising sistolik mitral. Tidak didapatkan defisit neurologis selain adanya riwayat bangkitan umum motorik tonik klonik.



**Gambar 1.** Gambaran EKG menunjukkan adanya AV block derajat 3

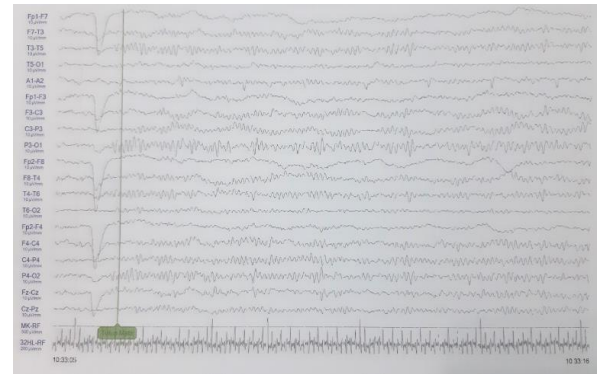
Pada pemeriksaan darah rutin didapatkan leukositosis ( $17,67 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Pemeriksaan kimia

darah, analisis gas darah dan elektrolit dalam batas normal. Hasil elektrokardiografi menunjukkan adanya AV block derajat 3 (Gambar 1). Gambaran X-foto thorax menunjukkan adanya kardiomegali memperkuat temuan yang didapatkan pada pemeriksaan fisik (Gambar 2). Pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan bahwa terdapat dilatasi ventrikel kiri yang eksentrik dengan fraksi ejsi 74% serta terdapat gangguan katup berupa regurgitasi katup aorta derajat berat, regurgitasi mitral sedang dan regurgitasi pulmonal serta trikuspidalis ringan.



**Gambar 2.** X-foto thoraks menunjukkan kardiomegali

Pasien diberikan terapi dengan sulfas atropin sebelum kemudian mejalani pemasangan alat pacu jantung sementara dan mendapatkan perawatan di ruang rawat ICCU. Setelah pemasangan alat pacu jantung sementara keadaan umum pasien membaik dengan tekanan darah 130/60 mmHg dan nadi 72 kali per menit. Setelah hemodinamik pasien stabil, pasien tidak mengalami lagi serangan penurunan kesadaran dengan kejang. Kemudian dilakukan elektroensefalografi (EEG) dalam rangka mengevaluasi kemungkinan adanya potensial epileptogenik pada pasien. Hasil pemeriksaan EEG didapatkan EEG dengan klasifikasi normal (bangun dan tidur stadium II). Pasien kemudian menjalani pemasangan alat pacu jantung permanen 3 bulan kemudian.



**Gambar 3.** Hasil pemeriksaan EEG normal

### Diskusi

Pada kasus ini, episode serangan dengan penurunan kesadaran disertai dengan gerakan tonik klonik sangat mirip dengan bangkitan epileptik. Pada pasien ini, episode tersebut didasari oleh adanya gangguan irama jantung. Akibatnya, terjadi hipoperfusi serebral yang bersifat sementara yang menyebabkan terjadinya hipoksia global pada serebral yang bermanifestasi sebagai sebuah sinkop. Sinkop didefinisikan sebagai penurunan kesadaran yang bersifat sementara oleh karena hipoperfusi serebral, ditandai dengan onset yang cepat, durasi singkat dan kembalinya kesadaran secara spontan.<sup>7</sup>

Sinkop yang disertai dengan gerakan involunter mirip suatu bangkitan seperti yang dialami pasien ini pertama kali dideskripsikan oleh Robert Adams dan William Stokes sehingga dinamakan Sindroma Stokes-Adams. Sindroma ini merupakan suatu sinkop kardiak yang didefinisikan sebagai penurunan kesadaran yang terjadi mendadak dan sementara dengan gambaran kejang oleh karena gangguan perfusi serebral yang disebabkan oleh aritmia seperti blok jantung total, fibrilasi ventrikel dan takikardia ventrikular dengan denyut lambat.<sup>8</sup> Berbagai studi telah melaporkan banyak pasien dengan sinkop kardiak ini telah salah didiagnosis sebagai epilepsi refrakter dan mendapatkan terapi OAE dengan segala resiko efek sampingnya.<sup>5,9</sup> Sebuah studi terhadap pasien yang mendapatkan terapi epilepsi di klinik spesialis melaporkan tingkat kesalahan diagnosis sebesar 26%.<sup>10</sup> Studi lain dengan pendekatan komunitas melaporkan bahwa kesalahan diagnosis terjadi sebesar 23%.<sup>11</sup> Pada kedua studi tersebut, didapatkan bahwa sinkop kardiovaskular merupakan keadaan yang paling



sering secara salah didiagnosis sebagai epilepsi.<sup>10,11</sup> Di Indonesia sendiri belum ada studi mengenai hal ini.

Gambaran klinis sindroma ini sangat mirip dengan bangkitan epileptik. Pasien datang ke unit gawat darurat dengan keluhan utama kejang sebagai suatu manifestasi klinis yang mudah diidentifikasi dan merupakan kejadian yang menakutkan bagi orang awam. Bagi klinisi di pelayanan gawat darurat, sangat diperlukan pemahaman untuk dapat membedakan antara sinkop dan kejang sehingga dapat melakukan penanganan tepat dalam proses penegakan diagnosis dan selanjutnya menentukan terapi yang sesuai.

Langkah pertama yang harus dilakukan dalam menghadapi pasien dengan kejang pertama kali adalah memastikan terlebih dahulu apakah episode serangan yang diinterpretasikan sebagai kejang oleh pasien dan keluarga tersebut benar-benar merupakan suatu kejang atau bangkitan. Laporan mengenai adanya gerakan involunter tonik klonik selama pasien mengalami penurunan kesadaran mengindikasikan suatu bangkitan. Namun, anamnesis yang seksama harus dilakukan pada saksi mata untuk mendapatkan informasi yang lengkap mengenai episode serangan tersebut. Apabila kesadaran pasien baik dan kooperatif, perlu ditanyakan beberapa informasi subjektif yang dapat membantu membedakan bangkitan dengan beberapa kondisi klinis mirip bangkitan.<sup>3</sup> Perasaan kepala ringan, mual, dada berdebar-debar atau keluar keringat dingin sebelum serangan mengarahkan pada sinkop. Penurunan kesadaran sementara dengan bangkitan yang diikuti dengan kembalinya kesadaran secara spontan tanpa adanya fase bingung atau konfusi post iktal lebih cenderung ke arah sinkop daripada kejang.<sup>12</sup> Penurunan kesadaran dengan bangkitan tanpa provokasi yang terjadi kardiovaskular sehingga dapat menyingkirkan kemungkinan sinkop sebelum sempat mempertimbangkan pemeriksaan imaging untuk mencari proses patologis di otak.<sup>9</sup>

Pemeriksaan EKG 12 lead merupakan pemeriksaan penunjang awal yang esensial pada pasien dengan bangkitan dan dicurigai sinkop kardiak.<sup>7</sup> Gangguan irama yang teridentifikasi pada pemeriksaan EKG memperkuat patologi kardiak sebagai salah satu faktor pencetus

berulang-ulang dimana setiap episode berlangsung dengan singkat mengindikasikan suatu sinkop kardiak.<sup>4</sup> Pada beberapa kasus klasik dari sindroma Stokes-Adams, penurunan kesadaran berlangsung sangat singkat sehingga pasien langsung melanjutkan aktivitasnya tanpa menyadari adanya episode penurunan kesadaran tersebut.<sup>13</sup>

Informasi dari proses anamnesis ini digunakan untuk menghitung skor Sheldon yang pada praktik klinis secara luas dipergunakan sebagai kriteria diagnostik untuk membedakan bangkitan dengan sinkop.<sup>12</sup> Skor lebih dari sama dengan 1 mengarahkan diagnosis ke bangkitan. Namun, untuk sinkop kardiogenik, penggunaan skor ini cenderung menyebabkan adanya penilaian yang false positive. Seperti pada pasien di kasus ini, jika dihitung skor Sheldonnya pasien adalah 1, mendukung ke arah suatu bangkitan. Pada sinkop kardiak, penurunan kesadaran yang terjadi sangat mendadak tanpa didahului oleh gejala prodromal oleh karena hipoperfusi dan anoxia serebral yang terjadi secara tiba-tiba. Gejala seperti kepala ringan atau dizziness, diaporesis, nausea dan penurunan kesadaran berhubungan dengan posisi berdiri yang lama lebih merupakan karakteristik dari sinkop vasovagal.<sup>9</sup>

Kecurigaan ke arah sinkop juga diperkuat apabila pasien tidak memiliki riwayat kejang sebelumnya atau bangkitan seperti ini baru pertama kali dialami pada pasien dewasa atau usia tua.<sup>6,8,9</sup> Secara epidemiologi, bangkitan epileptik dengan onset usia dewasa pada umumnya merupakan epilepsi simtomatik dengan dasar patologi otak yang jelas seperti stroke, trauma atau tumor. Pada setting pelayanan gawat darurat, data ini harus menuntun klinisi untuk melakukan evaluasi secara menyeluruh terhadap fungsi

terjadinya gangguan kesadaran sementara yang disertai gerakan seperti bangkitan pada pasien.<sup>8</sup> AV blok derajat 3 atau yang sering disebut sebagai total AV blok merupakan penyebab utama dari sindroma Stokes-Adams seperti yang terjadi pada kasus ini.<sup>13</sup> Pada keadaan ini, gangguan transmisi impuls atrioventrikular dapat menyebabkan periode asistol sebelum pacemaker ventrikular mulai bekerja sebagai mekanisme kompensasi. Periode asistol

menyebabkan penurunan perfusi serebral dan terjadi sinkop.<sup>4</sup>

Pemeriksaan EEG pasien sinkop kardiak menunjukkan karakteristik anoksia serebral didapatkan saat otak mengalami hipoperfusi akibat aritmia tersebut. Gangguan irama yang menimbulkan periode asistol menyebabkan aktivitas EEG hilang secara total pada periode tersebut. Koreksi terhadap keadaan ini sesegera mungkin sebelum menjadi ireversibel akan mengembalikan gambaran EEG yang normal.<sup>5</sup>

Manajemen yang adekuat di pelayanan gawat darurat akan mengarahkan klinisi untuk dapat mengidentifikasi adanya gangguan jantung pada pasien dengan gejala klinis mirip bangkitan. Sehingga, penggunaan OAE secara salah dapat dihindari dan penatalaksanaan yang tepat dapat diberikan untuk mencegah mortalitas pada pasien. Pemberian OAE pada pasien dengan kardiak sinkop dapat memperburuk keadaan pasien. Pasien dengan sinkop kardiak yang secara salah diidentifikasi sebagai bangkitan epileptik akan mendapatkan diazepam sebagai manajemen awal sesuai pedoman penatalaksanaan. Diazepam sebagai suatu agen antikonvulsi memiliki efek dromotropik negatif yang dapat memperburuk gangguan konduksi nodus AV.<sup>14</sup>

Penanganan awal pada pasien dengan sinkop kardiak adalah dengan pemberian agen vagolitik sulfas atropin. Regimen ini diberikan untuk sementara sambil menunggu terapi definitif

berupa munculnya gelombang lambat dengan ritme theta atau delta. Pada kasus sinkop kardiak dengan episode serangan yang bersifat sementara, gambaran EEG abnormal ini berupa pemasangan alat pacu jantung. Satu serangan sinkop Stokes-Adams pada pasien dengan AV block derajat 3 merupakan indikasi yang kuat untuk pemasangan alat pacu jantung.<sup>13</sup>

### Simpulan

Membedakan antara bangkitan epileptik dengan sinkop kardiak bukan merupakan pekerjaan yang mudah terutama pada setting pelayanan gawat darurat. Adanya informasi mengenai gerakan involunter seperti bangkitan seringkali membawa klinisi pada prosedur penegakan diagnosis yang mengarah kepada bangkitan epileptik. Perhatian yang lebih kepada profil pasien serta anamnesis yang detil terkait serangan yang bisa membantu menghindari keasalahan dalam manajemen pasien yang berujung pada kesalahan diagnosis dan terapi serta meningkatkan mortalitas. Adanya permasalahan kardiovaskular harus tetap menjadi bahan pertimbangan dalam kasus seperti ini. Pemeriksaan EKG 12 lead harus menjadi bagian integral dan esensial dari manajemen awal pasien dewasa yang datang dengan onset pertama penurunan kesadaran mendadak dan sementara disertai bangkitan.

### Daftar Rujukan

1. Fiest, K. M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D.L., and Jette, N. Prevalence and incidence of Epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
2. Sinardja, A.M.G. dan Hawari, I. Aspek Psikososial Epilepsi. In Kusumastuti, K., Gunadharma, S. Dan Kustiowati, E., eds. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2014: 77-80.
3. Bank, A. B., dan Bazil, C.W. *Emergency Management of Epilepsy and Seizure*. *Seminars in Neurology*. 2019;39(1):73-81.
4. You, C.F., Chong, C.F., Wang, T.L., Hung, T. Y., and Chen, C.C. Unrecognized paroxysmal ventricular standstill masquerading as epilepsy: a Stokes-Adams attack. *Epileptic Disord*. 2007;9(2):179-81.
5. Zaidi, A., Clough, P., Cooper, P., Scheepers, B., Fitzpatrick, A.P. Misdiagnosis of Epilepsy: Many Seizure-Like Attacks Have a Cardiovascular Cause. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):181-184.
6. Gambardella, A., Curcio, A., Labate, A., Mumoli, L., Indolfi, C., and Quattrone, A. Blocking out the real diagnosis. *Lancet*. 2011;377(9766):690.
7. Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of

- syncope. *European Heart Journal*/ 2018;39:1883-1948.
8. Seth, R., Mishra, D.G., and Chhabra, S. Misdiagnosing Epilepsy: A Case Report on Stokes-Adams Syndrome. *Clinical Case Reports International-Emergency Medicine*. 2018;2:1-4.
  9. Labate, A., Mumoli, L., Curcio, A., Tripepi, G., D'arrigo, G., Ferlazzo, E., Aguglia, U., Indolfi, C., Quattrone, A., and Gambardella, A. Value of clinical features to differentiate refractory epilepsy from mimics: a prospective longitudinal cohort study. *European Journal of Neurology*. 2018;0:1-7.
  10. Smith, D; Defalla, B.A., and Chadwick, D.W. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJ Med*. 1999;92:15-23.
  11. Scheepers, B., Clough, P., and Pickels, C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure*. 1998;5:403-6.
  12. Sheldon, R., Rose, S., Ritchie, D., Connolly, S.J., Koshman, M., Lee, M.A., Frenneaux, M., Fisher, M., and Murphy, W. Historical Criteria That Distinguish Syncope From Seizure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1): 142-148.
  13. O'Rourke, R.A. The Stokes-Adams Syndrome. *The Western Journal of Medicine*. 1972;17(1):96-99.
  14. Anand, K., and Kumar, M. Benzodiazepine overdose associated atrioventricular block. *Anesthesia: Essay and Reasesarches*. 2013;7(3): 419-420.