

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Sistem Saraf

Vanja C. Douglas, MD
Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,

HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

SAKIT KEPALA

Sakit kepala adalah keluhan yang umum dan dapat terjadi karena berbagai alasan sehingga evaluasi yang tepat mungkin sulit dilakukan. Sakit kepala dengan onset baru, parah, atau akut lebih mungkin daripada sakit kepala kronis untuk berhubungan dengan gangguan intrakranial; pendekatan untuk sakit kepala tersebut dibahas dalam Bab 2. Sakit kepala kronis mungkin primer atau sekunder dari gangguan lain. Sindrom sakit kepala primer yang umum termasuk migrain, sakit kepala tipe *tension*, dan *cluster*. Penyebab sekunder yang penting untuk dipertimbangkan termasuk lesi intrakranial, cedera kepala, spondylosis servikal, penyakit gigi atau mata, disfungsi sendi temporomandibular, sinusitis, hipertensi, depresi, dan berbagai gangguan medis umum. Meskipun lesi struktural yang mendasari tidak ada pada sebagian besar pasien dengan sakit kepala, penting untuk mengingat kemungkinan ini. Sekitar sepertiga pasien dengan tumor otak, misalnya, datang dengan keluhan utama sakit kepala.

1. Migraine

ESSENSIAL

- Sakit kepala, biasanya berdenyut, berlangsung 4-72 jam.
- Nyeri biasanya, tetapi tidak selalu, unilateral.
- Mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia sering terjadi iringan.
- Nyeri diperparah dengan aktivitas fisik rutin.
- Aura gejala neurologis sementara (biasanya visual) dapat mendahului sakit kepala.
- Umumnya, sakit kepala terjadi tanpa aura.

Pertimbangan Umum

Patofisiologi migrain mungkin berhubungan dengan disfungsi saraf dalam sistem trigeminal yang mengakibatkan pelepasan neuropeptida vasoaktif seperti peptida terkait gen kalsitonin yang menyebabkan peradangan neurogenik, sensitisasi, dan sakit kepala. Aura migrain dihipotesiskan sebagai hasil dari depresi penyebaran kortikal, gelombang depolarisasi neuronal dan glial yang bergerak perlahan melintasi korteks serebral sesuai

dengan gejala klinis (yaitu, korteks oksipital dan aura visual). Migrain sering menunjukkan pola pewarisan poligenik yang kompleks. Kadang-kadang, pola pewarisan dominan autosomal tampak jelas, seperti pada migrain hemiplegia familial (FHM), di mana serangan kelemahan lateral mewakili aura.

Manifestasi Klinis

Sakit kepala migrain tipikal adalah sakit kepala berdenyut lateral yang muncul secara episodik setelah onsetnya pada masa remaja atau dewasa muda. Dalam banyak kasus, sakit kepala tidak sesuai dengan pola ini, meskipun ciri-ciri yang terkait dan responsnya terhadap preparat antimigrain tetap memberikan teori yang sama. Dalam pengertian yang lebih luas ini, sakit kepala migrain dapat terjadi secara lateral maupun general, dapat berupa nyeri tumpul atau berdenyut, dan kadang-kadang diasosiasikan dengan anoreksia, mual, muntah, fotofobia, fonofobia, osmofobia, gangguan kognitif, dan penglihatan kabur. Mereka biasanya terjadi secara bertahap dan berlangsung beberapa jam atau

lebih. Gangguan fokal fungsi neurologis (aura migrain) dapat mendahului atau menyertai sakit kepala. Gangguan penglihatan sering terjadi dan dapat berupa defek lapang pandang (skotoma); halusinasi visual bercahaya seperti bintang, percikan api, kilatan cahaya yang tidak berbentuk (photopsia), pola geometris, atau cahaya zig-zag; atau beberapa kombinasi defek lapang pandang dan halusinasi yang sangat terang (*scintillating scotomas*). Gangguan fokal lain seperti afasia atau mati rasa, parestesia, kecanggungan, disartria, disequilibrium, atau kelemahan dalam distribusi terbatas juga dapat terjadi.

Dalam kasus yang jarang terjadi, gangguan neurologis atau somatik yang menyertai sakit kepala migrain tipikal menjadi satu-satunya manifestasi serangan (“migraine equivalent”). Sangat jarang, pasien dapat mengalami defisit neurologis permanen setelah serangan migrain, dan migrain dengan aura dapat menjadi faktor risiko stroke.

Pasien sering memberikan riwayat keluarga migrain. Serangan dapat dipicu oleh stres emosional

atau fisik, kurang atau lebih tidur, melewatkan makan, makanan tertentu (misalnya, coklat), minuman beralkohol, lampu terang, suara keras, menstruasi, atau penggunaan kontrasepsi oral.

Varian yang tidak umum adalah migrain arteri basilar, di mana kebutaan atau gangguan penglihatan di seluruh kedua bidang visual disertai atau diikuti oleh disartria, disequilibrium, tinitus, dan parestesia perioral dan distal dan kadang-kadang diikuti oleh kehilangan atau gangguan kesadaran sementara atau keadaan kebingungan. Setelahnnya, fenomena ini akan diikuti oleh sakit kepala berdenyut (biasanya oksipital), sering disertai mual dan muntah.

Pada migrain oftalmoplegia, nyeri lateral—seringkali di sekitar mata—disertai dengan mual, muntah, dan diplopia karena oftalmoplegia eksternal sementara. Oftalmoplegia disebabkan oleh kelumpuhan N. III, kadang-kadang disertai keterlibatan N. VI, dan dapat bertahan lebih lama dari nyeri orbita selama beberapa hari atau bahkan minggu. Divisi oftalmik N. V juga telah terpengaruh pada beberapa pasien. Migrain oftalmoplegia jarang

terjadi dan merupakan diagnosis eksklusif; penyebab yang lebih umum dari oftalmoplegia yang menyakitkan adalah aneurisma arteri karotis interna dan diabetes.

Tatalaksana

Penatalaksanaan migrain terdiri dari menghindari faktor pencetus, bersama dengan pengobatan farmakologis profilaksis atau simtomatik jika diperlukan.

A. Terapi Simtomatis

Selama serangan akut, istirahat di ruangan yang tenang dan gelap dapat membantu sampai gejala mereda. Analgesik sederhana (misalnya, aspirin, asetaminofen, ibuprofen, atau naproxen) yang diminum segera seringkali memberikan kelegaan, tetapi obat resep terkadang diperlukan. Untuk mencegah penggunaan obat yang berlebihan, penggunaan analgesik sederhana harus dibatasi hingga 15 hari atau kurang per bulan, dan analgesik kombinasi harus dibatasi tidak lebih dari 10 hari per bulan.

1. Ergotamin—Cafergot, kombinasi ergotamine tartrat (1 mg) dan kafein (100 mg), seringkali sangat membantu; satu atau dua tablet diminum pada awal sakit kepala atau gejala peringatan, diikuti dengan satu tablet setiap 30 menit, jika perlu, hingga enam tablet per serangan dan tidak lebih dari 10 hari per bulan. Cafergot diberikan secara rektal (setengah sampai satu supositoria yang mengandung 2 mg ergotamine) atau dihydroergotamine mesylate (0,5-1 mg secara intravena atau 1-2 mg secara subkutan atau intramuskular) mungkin berguna jika muntah menghalangi penggunaan obat oral. Sediaan yang mengandung ergotamin harus dihindari selama kehamilan, pada pasien dengan penyakit kardiovaskular atau faktor risikonya, dan pada pasien yang menggunakan inhibitor CYP 3A4 yang poten.

2. Serotonin agonists—Triptan adalah agonis reseptor 5-HT_{1b/1d} yang menghambat pelepasan neuropeptida vasoaktif. Sumatriptan adalah agen yang cepat efektif untuk membatalkan serangan bila diberikan secara subkutan dengan alat autoinjeksi (4-6 mg sekali subkutan, dapat diulang sekali setelah 2

jam jika diperlukan; dosis maksimum 12 mg/24 jam). Sediaan hidung dan oral tersedia tetapi mungkin kurang efektif karena penyerapan yang lebih lambat. Zolmitriptan tersedia dalam formulasi oral dan hidung. Dosisnya adalah 5 mg per oral atau satu lubang hidung satu kali; ini dapat diulang sekali setelah 2 jam. Dosis maksimum untuk kedua formulasi adalah 10 mg/24 jam. Triptan lain tersedia, termasuk rizatriptan (5-10 mg oral saat onset, dapat diulang setiap 2 jam dua kali [dosis maksimum 30 mg/24 jam]); naratriptan (1-2,5 mg secara oral saat onset, dapat diulang sekali setelah 4 jam [dosis maksimum 5 mg/24 jam]); almotriptan (6,25-12,5 mg secara oral saat onset, dapat mengulangi dosis sekali setelah 2 jam [dosis maksimum 25 mg/24 jam]); frovatriptan (2,5 mg secara oral saat onset, dapat diulang setelah 2 jam sekali [dosis maksimum 7,5 mg/24]); dan eletriptan (20-40 mg secara oral saat onset; dapat diulang setelah 2 jam sekali [dosis maksimum 80 mg/24 jam]). Eletriptan berguna untuk terapi segera dan frovatriptan, yang memiliki waktu paruh lebih lama, mungkin bermanfaat untuk pasien

dengan serangan berkepanjangan atau serangan yang dipicu oleh periode menstruasi. Pasien sering mengalami manfaat yang lebih besar ketika triptan dikombinasikan dengan naproxen (500 mg per oral). Triptan dapat menyebabkan mual dan muntah. Mereka mungkin harus dihindari pada wanita yang sedang hamil, dan pada pasien dengan migrain hemiplegia atau basilar, riwayat stroke atau serangan iskemik transien (TIA), atau hipertensi yang tidak terkontrol. Pada pasien yang hipertensinya terkontrol, triptan biasanya digunakan dengan aman, meskipun disarankan untuk berhati-hati. Triptan dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah koroner atau perifer dan angina Prinzmetal.

Lasmiditan (50-200 mg diminum sekali saat onset sakit kepala; tidak lebih dari satu dosis dalam 24 jam) adalah agonis reseptor 5-HT_{1F} yang disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat yang tidak memiliki sifat vasokonstriksi triptan dan dapat diberikan dengan aman kepada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular. Pusing dan mengantuk adalah efek

samping yang umum, dan pasien tidak boleh mengemudi dalam waktu 8 jam setelah pemberian.

3. Agen Lainnya— Proklorperazin efektif dan dapat diberikan secara rektal (25 mg supositoria), intravena atau intramuskular (5-10 mg), atau oral (5-10 mg). Metoklopramid intravena (10-20 mg) atau klorpromazin (25-50 mg) juga sangat berguna dalam pengaturan gawat darurat. Berbagai kombinasi analgesik oral kombinasi butalbital berisiko digunakan secara berlebihan dan ketergantungan dan hanya boleh digunakan sebagai upaya terakhir. Analgesik opioid harus dihindari karena tingginya angka rebound headache dan kecenderungan untuk mengembangkan obat sakit kepala yang berlebihan.

4. Neuromodulation—*Sham-controlled trials* menunjukkan bahwa stimulasi magnetik transkranial satu-pulsa membatalkan migrain dengan aura, dan stimulasi saraf vagus non-invasif, stimulasi saraf trigeminal transkutan, dan stimulasi listrik jarak jauh yang diterapkan pada lengan atas membatalkan migrain dengan atau tanpa aura. Stimulasi magnetik

transkraniyal dikontraindikasikan pada pasien dengan epilepsi.

B. Terapi Preventif

Terapi pencegahan mungkin diperlukan jika sakit kepala migrain terjadi lebih sering dari dua atau tiga kali sebulan atau adanya kecacatan yang signifikan terkait dengan serangan. Penghindaran pemicu dan pemeliharaan homeostasis dengan tidur teratur, makan, dan hidrasi tidak boleh diabaikan; buku harian sakit kepala mungkin berguna untuk mengidentifikasi pemicu. Beberapa agen yang lebih umum digunakan untuk profilaksis tercantum dalam Tabel 24-1. Obat yang dipilih pertama akan bervariasi dengan masing-masing pasien, tergantung pada faktor-faktor seperti obesitas komorbiditas, depresi, kecemasan, hipertensi, dan preferensi pasien. Beberapa obat mungkin harus dicoba secara bergantian sebelum sakit kepala dapat dikendalikan. Setelah obat telah ditemukan untuk membantu, itu harus dilanjutkan selama beberapa bulan. Jika pasien tetap bebas sakit kepala, dosis dapat diturunkan dan

obat akhirnya ditarik. Neurostimulasi supraorbital transkutan mengurangi jumlah hari migrain per bulan dalam uji coba acak terkontrol palsu dan disetujui di Amerika Serikat. Pada migrain kronis (setidaknya 15 hari per bulan dengan sakit kepala yang berlangsung 4 jam per hari atau lebih), akupunktur sama efektifnya dengan pengobatan farmakologis profilaksis, dan toksin botulinum tipe A mengurangi frekuensi sakit kepala. Teknik neurostimulasi tertentu terlihat menjanjikan sebagai pengobatan pencegahan serta memiliki peran dalam pengobatan serangan akut. Ini termasuk stimulasi magnetik transkranial satu-pulsa, stimulator saraf vagus, dan stimulasi saraf oksipital implan, tetapi penilaian kritis diperlukan.

Tabel 24-1 Profilaksis farmakologis migrain (terdaftar dalam urutan abjad dalam kelas).

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
Antiepileptik ¹		

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
Topiramate	100 mg (dibagi dua dosis sehari)	Somnolen, mual, dispepsia, iritabilitas, pusing, ataksia, nistagmus, diplopia, glaukoma, renal calculi, penurunan berat badan, hipohidrosis, hipertermia.
Asam valproat^{2,3}	500-1000 mg (dibagi dua dosis sehari)	Mual, muntah, diare, rasa kantuk, alopesia, kenaikan berat badan, hepatotoksitas, trombositopenia, tremor, pankreatitis.
Kardiovaskular		
Candesartan³	8-32 mg sekali sehari	Pusing, batuk, diare, kelelahan

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
Guanfacine	1 mg sekali sehari	Mulut kering, somnolen, pusing, konstipasi, disfungsi ereksi
Propranolol⁴	80-240 mg (dibagi dua sampai empat dosis sehari)	Kelelahan, pusing, hipotensi, bradikardia, depresi, insomnia, mual, muntah, konstipasi
Verapamil⁵	120-240 mg (dibagi tiga dosis sehari)	Sakit kepala, hipotensi, flushing, edema, konstipasi. Dapat memperberat AV block dan gagal jantung.
Antidepresan⁶		
Amitriptilin⁷	10-150 mg sebelum tidur	Sedasi, mulut kering, konstipasi,

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
		kenaikan berat badan, pandangan kabur, edema, hipotensi, retensi urin.
Venlafaxine	37.5-150 mg extended release sekali sehari	Mual, muntah, mulut kering, pusing, diaforesis, disfungsi seksual, ansietas, penurunan berat badan.
Antibodi monoklonal terhadap peptida terkait gen kalsitonin		
Erenumab	70-140 mg per subkutan sekali sebulan	Reaksi di tempat injeksi, konstipasi, kram otot, terbentuknya antibodi.
Fremanezumab	225 mg per subkutan sekali sebulan	Reaksi di tempat injeksi,

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
		terbentuknya antibodi.
Galcanezumab	120 mg per subkutan sehari X 2 dosis, diikuti dengan 120 mg sebulan	Reaksi di tempat injeksi, terbentuknya antibodi.
Lain-lain		
Akupunktur		Efek meredakan nyeri yang lebih cepat dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan terapi farmakologi
Botulinum toxin A	Injeksi intramuskular	Reaksi di tempat injeksi, hipersensitivitas, kelemahan otot.
Riboflavin	400 mg sekali sehari	Perubahan warna urin menjadi kuning-jingga.

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Efek Samping yang signifikan
Transcutaneous supraorbital neurostimulation	20 menit sehari	Parestesia sementara pada tempat stimulasi.

¹Gabapentin dan kemungkinan antiepileptik lainnya telah berhasil digunakan

²Hindari selama kehamilan.

³Tidak disetujui FDA untuk indikasi ini.

⁴Antagonis beta-adrenergik lainnya seperti atenolol, metoprolol, nadolol, timolol memiliki efektivitas yang serupa.

⁵Antagonis calcium channel lainnya (seperti nimodipin, nikardipin, dan diltiazem) juga dapat membantu.

⁶Depresi pada umumnya merupakan komorbid terhadap gangguan migraine dan dapat ditangani secara terpisah.

⁷Antidepresan trisiklik lainnya (seperti nortriptilin dan imipramine) juga dapat membantu.

2. Sakit Kepala Tension

Ini adalah jenis gangguan sakit kepala primer yang paling umum. Pasien sering mengeluh nyeri tekan perikranial, konsentrasi yang buruk, dan gejala nonspesifik lainnya, selain sakit kepala harian yang konstan yang sering kali berkualitas seperti catok atau kencang tetapi tidak berdenyut. Sakit kepala dapat diperburuk oleh stres emosional, kelelahan, kebisingan, atau silau. Sakit kepala biasanya umum, mungkin paling intens di sekitar leher atau belakang kepala, dan tidak terkait dengan gejala neurologis fokal. Ada tumpang tindih diagnostik dengan migrain.

Pendekatan terapeutik mirip dengan migrain, kecuali triptan dan ergotamin tidak diindikasikan. Antidepresan trisiklik, seperti amitriptyline, didukung untuk profilaksis sakit kepala dengan bukti percobaan acak dan sering dicoba terlebih dahulu. Pengobatan komorbiditas kecemasan atau depresi adalah penting. Terapi perilaku yang mungkin efektif termasuk biofeedback dan pelatihan relaksasi.

3. Sakit Kepala Cluster

Sakit kepala cluster mempengaruhi sebagian besar pria paruh baya. Patofisiologinya masih belum jelas tetapi kemungkinan berhubungan dengan aktivasi sel-sel di hipotalamus ipsilateral, memicu sistem vaskular otonom trigeminal. Seringkali tidak ada riwayat keluarga sakit kepala atau migrain. Episode nyeri periorbital unilateral yang parah terjadi setiap hari selama beberapa minggu dan sering disertai dengan satu atau lebih hal berikut: hidung tersumbat ipsilateral, rinore, lakrimasi, kemerahan pada mata, dan sindrom Horner (ptosis, miosis pupil, dan anhidrosis atau hipohidrosis wajah). Selama serangan, pasien sering gelisah dan gelisah. Episode biasanya terjadi pada malam hari, membangunkan pasien, dan berlangsung antara 15 menit dan 3 jam. Remisi spontan kemudian terjadi, dan pasien tetap sehat selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan sebelum serangan lain yang berjarak dekat. Serangan dapat berlangsung selama 4 hingga 8 minggu dan dapat terjadi hingga beberapa kali per tahun. Selama serangan, banyak pasien melaporkan alkohol memicu serangan; yang lain melaporkan bahwa stres, silau,

atau konsumsi makanan tertentu kadang-kadang memicu serangan. Pada beberapa pasien, remisi tidak terjadi. Varian ini telah disebut sebagai sakit kepala cluster kronis. Dalam kasus lama, sindrom Horner dapat bertahan di antara serangan.

Sakit kepala cluster adalah salah satu dari cephalgia otonom trigeminal, yang meliputi hemicrania continua, paroxysmal hemicrania, dan serangan sakit kepala neuralgiform jangka pendek dengan injeksi dan robekan konjungtiva. Mirip dengan sakit kepala cluster, sefalgia otonom trigeminal lainnya terdiri dari nyeri periorbital unilateral yang berhubungan dengan gejala otonom ipsilateral; mereka dibedakan dari sakit kepala cluster dengan durasi dan frekuensi serangan yang berbeda dan responsnya yang sangat baik terhadap indometasin.

Pengobatan serangan individu dengan obat oral umumnya tidak memuaskan, tetapi sumatriptan subkutan (6 mg) atau intranasal (20 mg/semprotan) atau inhalasi oksigen 100% (12-15 L/menit selama 15 menit melalui masker non-rebreather) mungkin

efektif. Zolmitriptan (5- dan 10-mg semprotan hidung) juga efektif. Dihydroergotamine (0,5-1 mg intramuskular atau intravena) atau lidokain kental (1 mg larutan 4-6% intranasal) kadang-kadang efektif.

Berbagai agen profilaksis termasuk obat-obatan oral seperti lithium karbonat (mulai dari 300 mg setiap hari, titrasi sesuai dengan kadar serum dan respons pengobatan hingga dosis total harian 900-1200 mg, dibagi tiga atau empat kali), verapamil (mulai dari 240 mg setiap hari, meningkat 80 mg setiap 2 minggu menjadi 960 mg setiap hari, dengan EKG rutin untuk memantau interval PR), topiramate (100-400 mg setiap hari), dan civamide (tidak tersedia di Amerika Serikat). Karena sering ada penundaan sebelum obat ini efektif, terapi transisi sering digunakan. Prednison (60 mg setiap hari selama 5 hari diikuti dengan penghentian bertahap selama 7-10 hari) efektif pada 70-80% pasien, dan injeksi kortikosteroid suboksipital pada saraf oksipital mayor efektif pada 75%. Ergotamin tartrat dapat diberikan sebagai supositoria rektal (0,5-1 mg pada malam hari atau dua kali sehari), melalui mulut

(2 mg setiap hari), atau dengan injeksi subkutan (0,25 mg tiga kali sehari selama 5 hari per minggu). Stimulasi listrik saraf vagus pada onset sakit kepala berhasil menghilangkan rasa sakit pada 30-50% serangan, dan stimulasi profilaksis dua kali sehari mengurangi jumlah serangan pada sakit kepala cluster kronis; perawatan ini disetujui di Amerika Serikat. Di Eropa, stimulasi ganglion sfenopalatina disetujui untuk pengobatan sakit kepala cluster berdasarkan kemanjuran dalam satu penelitian acak terkontrol. Bukti terbatas menunjukkan bahwa stimulasi listrik saraf oksipital oleh perangkat implan dapat membantu, terutama pada sakit kepala cluster kronis.

4. Sakit Kepala Post-trauma

Berbagai gejala nonspesifik dapat mengikuti cedera kepala tertutup, terlepas dari apakah terdapat kesadaran hilang (lihat Cedera Kepala). Sakit kepala sering merupakan ciri yang mencolok. Biasanya muncul dalam satu hari atau lebih setelah cedera, dapat memburuk selama minggu-minggu berikutnya,

dan kemudian secara bertahap mereda. Biasanya merupakan nyeri tumpul yang konstan, dengan sensasi berdenyut yang mungkin terlokalisir, lateral, atau menyeluruh. Sakit kepala kadang-kadang disertai dengan mual, muntah, atau *scintillating scotoma* dan sering merespons analgesik sederhana; sakit kepala parah mungkin memerlukan perawatan pencegahan seperti yang dijelaskan untuk migrain.

5. Sakit Kepala akibat Batuk

Sakit kepala yang parah dapat disebabkan oleh batuk (dan dengan mengejan, bersin, dan tertawa) tetapi, untungnya, biasanya hanya berlangsung beberapa menit atau kurang. Lesi intrakranial, biasanya di fossa posterior (misalnya, malformasi Arnold-Chiari), terdapat pada sekitar 10% kasus, dan tumor otak atau lesi lain yang menempati ruang dapat muncul dengan cara ini. Oleh karena itu, CT scan atau MRI harus dilakukan pada semua pasien.

Gangguan ini biasanya sembuh sendiri, meskipun dapat bertahan selama beberapa tahun. Untuk alasan yang tidak diketahui, gejala terkadang

hilang sepenuhnya setelah pungsi lumbal. Indometasin (75-150 mg setiap hari secara oral) dapat meredakan. Sindrom sakit kepala yang dipicu aktivitas serupa termasuk sakit kepala saat beraktivitas primer dan sakit kepala primer yang terkait dengan aktivitas seksual.

6. Sakit Kepala terkait *Giant Cell Arteritis* (Temporal atau Kranial)

Topik ini telah dibahas di Chapter 20.

7. Sakit Kepala terkait Lesi Massa Intrakranial

Lesi massa intrakranial dari semua jenis dapat menyebabkan sakit kepala karena perpindahan struktur vaskular dan jaringan sensitif nyeri lainnya. Walaupun rasa sakit dan lokasinya tidak spesifik, sakit kepala lebih sering memburuk saat berbaring, yang dapat membangunkan pasien di malam hari, atau memuncak di pagi hari setelah berbaring semalaman. Fitur utama yang mendorong pencitraan otak adalah sakit kepala baru atau memburuk di usia paruh baya atau lebih tua. Gambaran lain yang

menunjukkan lesi intrakranial termasuk tanda atau gejala infeksi atau keganasan seperti demam, keringat malam, dan penurunan berat badan; gangguan kekebalan; atau riwayat keganasan. Tanda-tanda disfungsi serebral fokal atau difus atau peningkatan tekanan intrakranial (misalnya, papiledema) juga memerlukan pemeriksaan penunjang.

8. Sakit Kepala akibat Penyalahgunaan Obat-Obatan (Efek Putus Obat Analgesik)

Pada sekitar setengah dari semua pasien dengan sakit kepala harian kronis, penggunaan obat yang berlebihan menjadi salah satu faktor penyebab utama. Pasien mengalami nyeri kronis atau sakit kepala parah yang tidak responsif terhadap pengobatan (biasanya didefinisikan sebagai tidak ada efek setelah digunakan secara teratur selama lebih dari 3 bulan). Ergotamin, triptan, obat-obatan yang mengandung butalbital, dan opioid menyebabkan sakit kepala

akibat penggunaan obat yang berlebihan jika dikonsumsi lebih dari 10 hari per bulan; acetaminophen, asam asetilsalisilat, dan obat antiinflamasi nonsteroid juga dapat menjadi penyebab jika dikonsumsi lebih dari 15 hari per bulan. Inisiasi dini terapi pencegahan migrain memungkinkan penghentian analgesik dan akhirnya menghilangkan sakit kepala.

9. Sakit Kepala akibat Penyebab Neurologis Lainnya

Penyakit serebrovaskular mungkin berhubungan dengan sakit kepala, tetapi mekanismenya tidak jelas. Sakit kepala dapat terjadi dengan oklusi arteri karotis interna atau diseksi karotis dan setelah endarterektomi karotis. Sakit kepala parah akut (“thunderclap”) menyertai perdarahan subarahnoid, diseksi arteri karotis atau vertebralis, trombosis vena serebral, stroke iskemik atau hemoragik, sindrom vasokonstriksi serebral reversibel, krisis hipertensi, sindrom leukoensefalopati reversibel posterior, apopleksi hipofisis, hipotensi intrakranial spontan, vaskulitis,

dan infeksi meningeal; tanda neurologis fokal yang menyertai, penurunan kesadaran, dan tanda-tanda iritasi meningeal menunjukkan perlunya pemeriksaan lebih lanjut. Sakit kepala juga merupakan ciri hipertensi intrakranial idiopatik (pseudotumor serebri).

Sakit kepala yang tumpul atau berdenyut adalah gejala sisa yang sering dari pungsi lumbal dan dapat berlangsung selama beberapa hari. Hal ini diperparah oleh postur tegak dan diringankan dengan berbaring. Mekanismenya tidak jelas, tetapi sakit kepala umumnya dikaitkan dengan kebocoran cairan serebrospinal melalui situs tusukan dural. Kejadiannya dapat dikurangi dengan penggunaan jarum atraumatik (bukan jarum pemotong miring) pada pungsi lumbal.

Indikasi Rujuk

- Saat munculnya sakit kepala dengan onset “thunderclap”

- Meningkatnya frekuensi sakit kepala yang tidak responsif dengan penanganan sederhana.
- Terdapatnya riwayat trauma, hipertensi, demam, atau gangguan pandangan.
- Adanya tanda neurologis dari nyeri scalp.

Indikasi Rawat

Ketika dicurigai terdapat perdarahan subaraknoid atau lesi intrakranial lainnya.

Jackson JL et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2017 Dec;32(12):1351–8. [PMID: 28721535]

Puledda F et al. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):2031–9. [PMID: 28321564]

Vukovic-Cvetkovic V et al. Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. *Acta Neurol Scand.* 2019 Jan;139(1):4–17. [PMID: 30291633]

NYERI FASIAL

1. Trigeminal Neuralgia

ESSENSIAL

-
- Episode singkat menusuk nyeri wajah.
 - Nyeri berada di wilayah divisi kedua dan ketiga saraf trigeminal.
 - Nyeri diperparah dengan sentuhan.
-

Pertimbangan Umum

Neuralgia trigeminal (“tic douloureux”) paling sering terjadi pada usia pertengahan dan akhir. Ini mempengaruhi wanita lebih sering daripada pria. Nyeri mungkin disebabkan oleh anomali arteri atau vena yang menimpa saraf trigeminal.

Manifestasi Klinis

Episode sesaat dari nyeri wajah yang menusuk secara tiba-tiba biasanya muncul di dekat satu sisi mulut dan mengarah ke telinga, mata, atau lubang hidung ipsilateral. Rasa sakit dapat dipicu oleh faktor-faktor seperti sentuhan, gerakan, angin, dan makan. Untuk mengurangi kemungkinan memicu serangan lebih lanjut, banyak pasien mencoba menahan wajah saat berbicara. Remisi spontan

selama beberapa bulan atau lebih dapat terjadi. Namun, ketika gangguan berlanjut, episode nyeri menjadi lebih sering, remisi menjadi lebih pendek dan kurang umum, dan nyeri tumpul dapat bertahan di antara episode nyeri menusuk. Gejala tetap terbatas pada distribusi saraf trigeminal (biasanya divisi kedua atau ketiga) di satu sisi saja.

Diagnosis Banding

Ciri khas nyeri pada neuralgia trigeminal biasanya membedakannya dari penyebab nyeri wajah lainnya. Pemeriksaan neurologis tidak menunjukkan kelainan kecuali pada beberapa pasien dengan neuralgia trigeminal yang merupakan gejala dari beberapa lesi yang mendasari, seperti multiple sclerosis atau neoplasma batang otak, dalam hal ini temuan akan tergantung pada sifat dan lokasi lesi. Multiple sclerosis harus dicurigai pada pasien yang lebih muda dari 40 tahun di mana neuralgia trigeminal adalah gejala yang muncul, bahkan jika tidak ada tanda-tanda neurologis lainnya. Gejala bilateral juga harus segera diselidiki lebih lanjut. MRI

otak hanya perlu diperoleh bila penyebab sekunder dicurigai; biasanya normal pada neuralgia trigeminal klasik.

Terapi

Obat yang paling membantu untuk pengobatan adalah oxcarbazepine (walaupun tidak disetujui oleh FDA untuk indikasi ini) atau carbamazepine, dengan pemantauan dengan jumlah darah serial dan tes biokimia hati. Jika obat-obatan ini tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi, fenitoin harus dicoba. (Dosis dan efek samping obat ini ditunjukkan pada Tabel 24-2.) Baclofen (10-20 mg per oral tiga atau empat kali sehari), topiramate (50 mg per oral dua kali sehari), atau lamotrigin (400 mg per oral setiap hari) juga dapat membantu, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan salah satu agen lain ini. Gabapentin juga dapat menghilangkan rasa sakit, terutama pada pasien yang tidak menanggapi terapi medis konvensional dan mereka yang menderita multiple sclerosis. Tergantung pada respon dan toleransi, sampai 3600

mg setiap hari secara oral diberikan dalam dosis terbagi.

Tabel 24-2. Perawatan obat untuk kejang pada orang dewasa (dalam urutan abjad dalam kelas).

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level Obat	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
	Oral Harian Dewasa	Minimal dari Dosis Harian	1-2 minggu	Optimal dan Monitoring Lab ¹	
Kejang umum atau fokal					
Brivaracetam ^{2,3}	50 - 100 mg	2	1-2 hari	Darah rutin, tes fungsi hati	Somnolen, kelelahan, ataksia, vertigo, psikosis, leukopenia, hipersensitivitas

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis s Har ian	Waktu untuk mencapai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
					as (bronkospasme dan angioedema).
Cannabidiol^{2,3}	5-20 mg/kg	2	11-13 hari	Tes fungsi hati pada baseline, bulan ke-1, 3, dan 6	Somnolen, kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan, anemia, diare, ruam, gangguan tidur, infeksi. Peningkatan enzim hati dapat terjadi; turunkan dosis

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Min	unt	Obat	Samping dan
	Harian	imal	uk	Opti	Reaksi
	Dewasa	dari	men	mal	Idiosinkrasi
		Dosis	cap	dan	
		s	ai	Monit	
		Har	Stea	oring	
		ian	dy-	Lab¹	
			Stat		
			e		
					untuk memperbaikin ya
Carbamazepine²	40 0- 16 00 m g (i m m ed iat e ata u	2	3-4 hari	4-8 mcg/ mL Darah rutin, tes fungsi hati, BUN/ Cr	Nistagmus, disartria, diplopia, ataksia, mengantuk, mual, diskrasia darah, hepatoksisitas, hiponatremia, Sindroma Steven- Johnson ⁵

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu unt uk men cap ai Stea dy- Stat e	Level Obat Opti mal dan Monit oring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
	ex te nd ed rel ea se)				Dapat mengeksaser basi kejang mioklonik.
Clobazam²	10 - 40 mg	2	7-10 hari		Letargi dan somnia, ataksia, insomnia, disartria, agresi, konstipasi, demam, Sindroma

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minim	untuk	Obat	Samping dan
	Harian	dari	men	Optimal	Reaksi
	Dewasa	Dosis	cap	dan	Idiosinkrasi
		s	ai	Monit	
		Har	Steady-	oring	
		ian	State	Lab¹	
			e		
					Steven-Johnson.
Clorazepate³	22.5-90 mg	2	10 hari		Sedasi, pusing, kebingungan, ataksia, depresi, ketergantungan / penyalahgunaan.
Eslicarbazepine^{2,3}	400-1200 mg	1	4 hari	Natrium dan klorida serum, tes	Sama seperti carbamazepine.

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minim	untuk	Obat	Samping dan
	Harian	dari	men	Optimal	Reaksi
	Dewasa	Dosis	cap	dan	Idiosinkrasi
		s	ai	Monitoring	
		Har	Steady-State	Lab¹	
		ian	e		
				fungsi hati	
Ezogabine³	30 0- 12 00 m g	3	2-3 hari	EKG untuk menilai interval QT	Pusing, somnia, kebingungan, vertigo, mual, ataksia, gangguan psikiatrik, pemanjangan interval QT, abnormalitas retina. ⁷
Felbamate^{2,3,6,8}	12 00 - 36	3	4-5 hari	Darah rutin dan retikul	Anoreksia, mual, muntah, sakit kepala, insomnia,

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu untuk men cap ai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
	00 mg			osit, tes fungsi hati	penurunan berat badan, pusing, hepatotoksitas, anemia aplastik yang fatal. Diutamakan untuk epilepsi refraktori
Gabapentin³	90 0- 36 00 mg	3	1 hari		Sedasi, kelelahan, ataksia, nistagmus, penurunan berat badan

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu untuk men cap ai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
Lacosamide^{2,3}	10-400 mg	2	3 hari	EKG jika diketahui hui terdapat masalah konduksi jantung g atau penyakit jantung g yang parah	Vertigo, diplopia, mual, sakit kepala, kelelahan, ataksia, tremor, reaksi anafilaktoid, pemanjangan PR, disritmia jantung, bunuh diri

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Min	untuk	Obat	Samping dan
	Harian	imal	men	Opti	Reaksi
	Dewasa	dari	cap	mal	Idiosinkrasi
		Dosis	ai	dan	
		s	Stea	Monit	
		Har	dy-	oring	
		ian	Stat	Lab¹	
			e		
Lamotrigin^{3,6,9,10}	10-500 mg	2	4-5 hari		Sedasi, ruam kulit, gangguan pengelihatana, dispepsia, ataksia.
Levetiracetam^{3,9,11}	1000-3000 mg	2	2 hari		Somnolen, ataksia, sakit kepala, perubahan perilaku.
Oxcarbazepine^{2,3}	900-1800	2	2-3 hari	Natrium serum	Sama seperti carbamazepine.

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Min	unt	Obat	Samping dan
	Harian	imal	uk	Opti	Reaksi
	Dewasa	dari	men	mal	Idiosinkrasi
		Dosis	cap	dan	
		s	ai	Monit	
		Har	Stea	oring	
		ian	dy-	Lab¹	
			Stat		
			e		
	m				
	g				
Peramp	4-	1	3		Pusing,
anel^{2,3,9}	12		min		somnolen,
	m		ngu		iritabilitas,
	g				kenaikan berat
					badan, risiko
					jatuh
					meningkat,
					ataksia,
					disartria,
					pandangan
					kabur.
Phenob	10	1	14-	10-40	Mengantuk,
arbital^{2,}	0-		21	mcg/	nistagmus,
12	20		hari	mL	ataksia, ruam
	0				kulit, kesulitan

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu untuk men cap ai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
	mg			Darah rutin, tes fungsi hati, BUN/ Cr	belajar, hiperaktivitas.
Phenytoin^{2,12}	20-40 mg	1	5-10 hari	10-20 mcg/mL Darah rutin, tes fungsi hati, folat	Nistagmus, ataksia, disartria, sedasi, kebingungan, hiperplasi gingiva, hirsutisme, anemia megaloblastik,

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis s Har ian	Waktu untuk uk men cap ai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monit oring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
					<p>diskrasia darah, ruam kulit, demam, <i>systemic lupus erythematosus</i>, limfadenopati, neuropati perifer, diskinesia.</p> <p>Dapat mengeksaserbasi kejang mioklonik.</p>
Pregabalin³	15 0- 30 0	2	2-4 hari		Somnolen, pusing, penurunan konsentrasi,

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minim	untuk	Obat	Samping dan
	Harian	dari	men	Optimal	Reaksi
	Dewasa	Dosis	cap	dan	Idiosinkrasi
		s	ai	Monit	
		Har	Stea	oring	
		ian	dy-	Lab¹	
			Stat		
			e		
	m				kenaikan berat
	g				badan,
					trombositopen
					ia, ruam kulit,
					reaksi
					anafilaktoid.
Primidone^{2,12}	75	3	4-7	5-12	Sedasi,
	0-		hari	mcg/	nistagmus,
	15			mL	ataksia,
	00			Darah	vertigo, mual,
	m			rutin	ruam kulit,
	g				anemia
					megaloblastik,
					iritabilitas.
Rufinamide⁶	80	2	2		Somnolen,
	0-		hari		sakit kepala,
	32				pusing, bunuh

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Min	unt	Obat	Samping dan
	Harian	imal	uk	Opti	Reaksi
	Dewasa	dari	men	mal	Idiosinkrasi
		Dosis	cap	dan	
		s	ai	Monit	
		Har	Stea	oring	
		ian	dy-	Lab¹	
			Stat		
			e		
	00				diri, Sindroma
	m				Steven-
	g				Johnson,
					leukopenia,
					pemendekan
					interval QT,
					mual, muntah.
Tiagabine³	32	2	2		Somnolen,
	-		hari		anxietas,
	56				pusing,
	m				penurunan
	g				konsentrasi,
					tremor, diare.
Topiramate^{2,3,6,9,12}	20	2	4	Bikarb	Somnolen,
	0-		hari	onat	mual,
	40			serum,	dispepsia,
	0			BUN/	iritabilitas,

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu unt uk men cap ai Stea dy- Stat e	Level Obat Opti mal dan Monit oring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
	m g			Cr pada lansia	pusing, ataksia, nistagmus, diploopia, glaukoma, kalkuli renal, penurunan berat badan, hipohidrosis, hipertermia.
Asam valproa t^{2,3,13,14}	15 00 - 20 00 m g	2-3	2-4 hari	50- 100 mcg/ mL Darah rutin, tes	Mual, muntah, diare, mengantuk, alopesia, kenaikan berat badan, hepatotoksisit

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Harian	Waktu untuk men capai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
				fungsi hati	as, trombositopenia, tremor, pankreatitis. Teratogenik; hindari pada wanita usia aktif.
Vigabatrin^{3,15}	30 00 mg	2	2 hari		Somnolen, anoreksia, mual, agitasi, permusuhan, kebingungan, bunuh diri, neutropenia, Sindroma Steven-

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minim	untuk	Obat	Samping dan
	Harian	imal	men	Opti	Reaksi
	Dewasa	dari	cap	mal	Idiosinkrasi
		Dosis	ai	dan	
		s	Stea	Monit	
		Har	dy-	oring	
		ian	Stat	Lab¹	
			e		
					Johnson, kehilangan lapangan padang permanen. ⁷
Zonisamide³	20-60 mg	1	14 hari	BUN/Cr, bikarbonat serum	Somnolen, ataksia, anoreksia, mual, muntah, ruam kulit, kebingungan, kalkuli renal. Jangan diberikan pada pasien dengan alergi sulfonamida.

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minimalkan dari Dosis Harian	Waktu Steady-State	Obat Optimal dan Monitoring Lab ¹	Sampingan dan Reaksi Idiosinkrasi
Kejang Absans					
Clonazepam ^{6,11,13,16,17}	0,04 - 0,2 mg/kg	2	7-10 hari	20-80 ng/mL Darah rutin, tes fungsi hati	Mengantuk, ataksia, iritabilitas, perubahan perilaku, eksaserbasi dari kejang tonik-klonik.
Ethosuximide ¹³	50-150 mg	2	5-10 hari	40-100 mcg/mL Darah rutin, tes fungsi	Mual, muntah, anoreksia, sakit kepala, letargi, rasa tidak tenang, diskrasia darah, <i>systemic lupus</i>

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Harian	Waktu untuk men capai Steady- State	Level Obat Optimal dan Monitoring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
				hati, urinali sis	<i>erythematous</i> , urtikaria, gatal-gatal.
Asam valproa t^{2,3,13,14}	15 00 - 20 00 m g	2-3	2-4 hari	Lihat sebelumnya	Mual, muntah, diare, mengantuk, alopesia, kenaikan berat badan, hepatotoksitas, trombositopenia, tremor, pankreatitis.
Kejang Mioklonik					

Medikasi	Dosis Oral Harian Dewasa	Jumlah Minimal dari Dosis Har ian	Waktu untuk men cap ai Stea dy- Stat e	Level Obat Opti mal dan Monit oring Lab ¹	Efek Samping dan Reaksi Idiosinkrasi
Clonazepam ^{6,11,13,16,17}	0,04 - 0,2 mg/kg	2	7-10 hari	Lihat sebelumnya	Mengantuk, ataksia, iritabilitas, perubahan perilaku, eksaserbasi dari kejang tonik-klonik.
Levetiracetam ^{3,9,11}	1000 - 3000 mg	2	2 hari		Somnolen, ataksia, sakit kepala, perubahan perilaku.

Medikasi	Dosis	Jumlah	Waktu	Level	Efek
	Oral	Minimalkan dari Dosis Harian	Waktu Steady-State	Obat Optimal dan Monitoring Lab ¹	Sampingan dan Reaksi Idiosinkrasi
Asam valproat ^{2,3,13,14}	1500-2000 mg	2-3	2-4 hari	Lihat sebelum mnya	Mual, muntah, diare, mengantuk, alopesia, kenaikan berat badan, hepatotoksitas, trombotopenia, tremor, pankreatitis.

BUN, *blood urea nitrogen*; Cr, creatinine; EKG, elektrokardiogram. Pertimbangkan banyak faktor yang mempengaruhi dosis optimal dari obat-obat tersebut termasuk usia, toleransi, dan pengobatan yang dilakukan bersamaan.

¹Pasien memulai terapi dengan obat-obatan antiepileptik apapun harus dimonitor untuk munculnya atau memperparahnya depresi atau pikiran bunuh diri, terutama pada minggu pertama terapi. Pengukuran baseline dari klirens kreatinin disarankan pada obat-obatan yang dimetabolisme di renal.

²Disetujui sebagai monoterapi dari kejang fokal.

³Disetujui sebagai terapi adjuvan pada kejang fokal.

⁴Disetujui sebagai terapi kejang dalam Sindroma Lennox-Gastaut and Dravet pada pasien berusia 2 tahun atau lebih.

⁵Karier dari alel HLA-B*1502 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami Sindroma Steven-Johnson. Pasien keturunan Asia harus dites untuk melihat adanya gen ini sebelum inisiasi terapi.

⁶Disetujui sebagai terapi adjuvan pada Sindroma Lennox-Gastaut.

⁷Pemeriksaan oftalmologi rutin direkomendasikan.

⁸Tidak digunakan sebagai obat lini pertama; ketika digunakan, pemeriksaan darah rutin harus dilakukan secara berkala (setiap 2-4 minggu). Hanya digunakan pada pasien tertentu dikarenakan risiko anemia aplastik dan gagal hati. Disarankan untuk dilakukan *informed consent* tertulis sebelum digunakan.

⁹Disetujui sebagai terapi adjuvan untuk kejang tonik-klonik umum primer.

¹⁰Disetujui sebagai monoterapi (setelah berganti dari obat lain) pada kejang fokal.

¹¹Disetujui sebagai terapi adjuvan untuk kejang mioklonik.

¹²Disetujui sebagai monoterapi awal untuk kejang tonik-klonik umum primer.

¹³Disetujui sebagai monoterapi dan terapi adjuvan pada kejang absans.

¹⁴Disetujui sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan tipe kejang multipel termasuk kejang absans.

¹⁵Disetujui sebagai monoterapi pada spasme infantil.

¹⁶Disetujui sebagai monoterapi pada Sindroma Lennox-Gastaut.

¹⁷Disetujui sebagai monoterapi pada kejang mioklonik.

Untuk neuralgia yang refrakter terhadap pengobatan, beberapa pilihan perawatan bedah tersedia yang memberikan pereda nyeri awal pada setidaknya 80% pasien. Dekompresi bedah mikrovaskular dengan pemisahan pembuluh anomali (biasanya tidak terlihat pada CT scan, MRI, atau arteriogram) dari akar saraf menghasilkan pengurangan gejala jangka panjang

pada sekitar 75% pasien. Tiga teknik kurang invasif didasarkan pada penghancuran serabut saraf trigeminal nosiseptif, yang menyebabkan hilangnya sensorik selain menghilangkan gejala pada setengah pasien: (1) radiofrekuensi rhizotomi menghasilkan pereda nyeri jangka panjang pada 60% pasien, (2) balon perkutan kompresi ganglion trigeminal di 67%, dan (3) radiosurgery stereotactic ke akar saraf trigeminal di 45%. Pada pasien usia lanjut dengan harapan hidup yang terbatas, radiofrekuensi rhizotomy dan radiosurgery stereotactic terkadang lebih disukai karena keduanya dapat dilakukan tanpa anestesi umum dan memiliki sedikit komplikasi. Eksplorasi bedah tidak tepat pada pasien dengan neuralgia trigeminal karena multiple sclerosis, tetapi teknik yang kurang invasif terkadang membantu.

2. Nyeri Fasial Atipikal

Nyeri wajah tanpa ciri khas neuralgia trigeminal umumnya konstan, sering nyeri terbakar yang mungkin memiliki distribusi terbatas pada awalnya tetapi segera menyebar ke seluruh wajah di sisi yang

terkena dan kadang-kadang melibatkan sisi yang berlawanan, leher, atau bagian belakang kepala juga. Gangguan ini sangat umum pada wanita paruh baya, banyak dari mereka mengalami depresi, tetapi tidak jelas apakah depresi merupakan penyebab atau reaksi terhadap rasa sakit. Analgesik sederhana harus diberikan sebagai percobaan, demikian juga antidepresan trisiklik, karbamazepin, oxcarbazepine, dan fenitoin; responnya sering mengecewakan. Analgesik opioid menimbulkan bahaya kecanduan. Upaya perawatan bedah tidak diindikasikan.

3. Neuralgia Glosofaringeal

Neuralgia glossofaringeal adalah kelainan yang tidak umum di mana rasa sakit yang serupa dengan neuralgia trigeminal terjadi di tenggorokan, sekitar fossa tonsilar, dan kadang-kadang jauh di dalam telinga dan di belakang lidah. Rasa sakit dapat dipicu oleh menelan, mengunyah, berbicara, atau menguap dan kadang-kadang disertai dengan sinkop. Dalam kebanyakan kasus, tidak ada kelainan struktural yang mendasarinya; multiple sclerosis kadang-kadang

bertanggung jawab. Oxcarbazepine dan carbamazepine adalah pengobatan pilihan dan harus dicoba sebelum prosedur bedah dipertimbangkan. Dekompresi mikrovaskular seringkali efektif dan umumnya lebih disukai daripada prosedur bedah destruktif seperti rhizotomi parsial dalam kasus refrakter medis.

4. Neuralgia Postherpetik

Neuralgia postherpetik berkembang pada sekitar 15% pasien yang menderita herpes zoster. Komplikasi ini tampaknya sangat mungkin terjadi pada orang tua atau orang dengan gangguan kekebalan, ketika ruam parah, dan ketika divisi pertama saraf trigeminal terpengaruh. Ini juga berkaitan dengan durasi ruam sebelum konsultasi medis. Sejarah herpes zoster dan adanya jaringan parut kulit akibat herpes zoster membantu dalam diagnosis. Nyeri parah dengan herpes zoster berkorelasi dengan intensitas gejala postherpetik.

Asiklovir (800 mg lima kali sehari) atau valasiklovir (1000 mg tiga kali sehari), bila diberikan

dalam 72 jam setelah timbulnya ruam, mengurangi insiden neuralgia pascaherpetik hampir setengahnya; kortikosteroid sistemik tidak membantu mencegah neuralgia postherpetik (lihat Bab 6). Penatalaksanaan komplikasi yang terjadi adalah dengan analgesik sederhana. Jika mereka gagal untuk membantu, percobaan antidepresan trisiklik (misalnya, amitriptyline atau nortriptyline, hingga 100-150 mg setiap hari secara oral) seringkali efektif. Pasien lain menanggapi gabapentin (sampai 3600 mg setiap hari secara oral) atau pregabalin (sampai 600 mg/hari secara oral). Injeksi subkutan toksin botulinum A ke daerah yang terkena menghasilkan penghilang rasa sakit yang berkelanjutan pada 87% pasien dalam uji coba terkontrol plasebo kecil. Aplikasi topikal krim capsaicin dapat membantu, demikian juga lidokain topikal (5%). Pemberian vaksin zoster rekombinan kepada pasien di atas usia 50 tahun penting dalam mengurangi kemungkinan herpes zoster atau mengurangi keparahan neuralgia postherpetik jika reaktivasi terjadi.

5. Nyeri Fasial akibat Penyebab Lainnya

Nyeri wajah dapat disebabkan oleh disfungsi sendi temporomandibular pada pasien dengan maloklusi, gigitan abnormal, atau gigi palsu yang rusak. Mungkin ada nyeri otot pengunyah, dan kadang-kadang rasa sakit dimulai pada awal mengunyah. Pola ini berbeda dari klaudikasio rahang (masticatory), gejala *Giant Cell Arteritis*, di mana rasa sakit bertambah parah dengan pengunyahan. Pengobatan disfungsi sendi yang mendasari mengurangi gejala.

Hubungan nyeri wajah dengan mengunyah atau perubahan suhu mungkin menunjukkan gangguan pada gigi. Penyebabnya terkadang tidak jelas, dan diagnosis memerlukan pemeriksaan gigi dan radiografi yang cermat. Sinusitis dan infeksi telinga yang menyebabkan nyeri wajah, biasanya dikenali dengan riwayat infeksi saluran pernapasan, demam, dan, dalam beberapa kasus, keluarnya cairan dari hidung atau telinga. Dapat muncul nyeri lokal. Bukti radiologis infeksi sinus atau mastoiditis adalah konfirmasi.

Glaukoma adalah penyebab okular yang penting dari nyeri wajah, biasanya terlokalisasi di daerah periorbital.

Dalam beberapa kasus, nyeri pada rahang dapat merupakan manifestasi utama angina pektoris. Diperparah oleh aktivitas dan nyeri yang beradiasi ke area tipikal dapat menunjukkan penyebab dari jantung.

Indikasi Rujuk

- Memperparahnya nyeri yang tidak responsif dengan penanganan sederhana.
- Nyeri terus-menerus tanpa penyebab yang jelas.
- Jika dipertimbangkan untuk dilakukan tindakan bedah (pada neuralgia trigeminal atau glosofaringeal)

Donnet A et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Mar;173(3):131–51. [PMID: 28314515]

EPILEPSI

ESSENSIAL

- Kejang berulang yang tidak diprovokasi
- Perubahan elektroensefalografi yang khas saat terjadinya kejang.
- Abnormalitas status mental atau gejala neurologis fokal dapat berlangsung berjam-jam setelah terjadinya kejang.

Pertimbangan Umum

Istilah "epilepsi" menunjukkan setiap gangguan yang ditandai dengan kejang berulang yang tidak beralasan. Kejang adalah gangguan fungsi serebral sementara karena pelepasan neuron paroksismal abnormal di otak. Epilepsi relatif umum, mempengaruhi sekitar 0,5% dari populasi di Amerika Serikat.

Pasien dengan kejang berulang yang dipicu oleh penyebab yang dapat dibalik, seperti penarikan dari alkohol atau obat-obatan, hipoglikemia, hiperglikemia, atau uremia, tidak dianggap memiliki epilepsi.

Klasifikasi dari Epilepsi

Menurut sistem klasifikasi *Internasional League Against Epilepsy*, kejang berulang harus diklasifikasikan pertama berdasarkan jenis kejang, kedua berdasarkan jenis epilepsi, dan ketiga, jika mungkin, berdasarkan sindrom epilepsi. Etiologi kejang berulang harus dicari pada setiap tahap klasifikasi (lihat Etiologi Epilepsi).

A. Tipe Kejang

The Internasional League Against Epilepsy membedakan kejang yang hanya mempengaruhi beberapa bagian dari otak (kejang fokal) dari kejang yang bersifat umum.

1. Kejang fokal—Manifestasi klinis dan elektroensefalografi awal dari kejang fokal (sebagian) menunjukkan bahwa hanya sebagian terbatas dari satu belahan otak yang telah diaktifkan. Manifestasi iktal tergantung pada area otak yang terlibat. Kejang fokal diklasifikasikan berdasarkan

onset motorik atau nonmotor serta apakah kesadaran terganggu.

A. MOTOR VERSUS NONMOTOR— Kejang dengan onset motorik dapat berupa klonik, tonik, atonik, mioklonik, atau hiperkinetik, atau dapat bermanifestasi sebagai otomatisme atau spasme epilepsi. Kejang motorik fokal yang paling sering diamati terdiri dari *jerking* klonik atau otomatisme. Kejang nonmotor dapat dimanifestasikan oleh gejala sensorik (misalnya, parestesia atau kesemutan, pengecapan, penciuman, sensasi visual atau pendengaran), terhentinya aktivitas, gejala kognitif (misalnya, henti bicara, *deja vu*, *jamais vu*), gejala emosional (misalnya, ketakutan) , atau gejala atau tanda otonom (misalnya, sensasi epigastrium abnormal, berkeringat, kemerahan, dilatasi pupil). Kejang sensorik dan motorik fokal dapat menyebar (atau "*marching*") ke berbagai bagian ekstremitas atau tubuh tergantung pada representasi kortikalnya dan sebelumnya disebut kejang "parsial sederhana".

B. SADAR VERSUS PENURUNAN KESADARAN—Kesadaran didefinisikan sebagai

pengetahuan tentang diri dan lingkungan dan peristiwa yang terjadi selama kejang. Gangguan kesadaran dapat didahului, disertai, atau diikuti oleh berbagai gejala motorik dan nonmotor yang disebutkan di atas. Kejang seperti itu sebelumnya disebut kejang "parsial kompleks".

C. FOCAL VERSUS TONIK-KLONIK—Kejang fokal terkadang melibatkan hilangnya kesadaran dan berkembang menjadi kejang tonik-klonik bilateral, dalam proses yang sebelumnya disebut "generalisasi sekunder."

2. Kejang umum—Kejang umum diperkirakan berasal atau menyebar dengan cepat melibatkan jaringan kortikal bilateral. Dalam beberapa kasus, perbedaan antara onset fokal dan umum hanya dapat dibuat dengan elektroensefalogram (EEG). Kejang umum diklasifikasikan menjadi kejang dengan fitur motorik atau nonmotor. Kesadaran biasanya hilang dengan kejang umum tetapi dapat dipertahankan sebagian dalam serangan absen yang paling singkat dan beberapa kejang mioklonik.

A. KEJANG NONMOTOR (ABSANS)— Ini ditandai dengan penurunan kesadaran, kadang-kadang dengan komponen klonik, tonik, mioklonik, atau atonik ringan (yaitu, pengurangan atau hilangnya tonus postural), komponen otonom (misalnya, enuresis), atau automatisme yang menyertainya. Onset dan penghentian serangan tiba-tiba. Jika serangan terjadi selama percakapan, pasien mungkin kehilangan beberapa kata atau mungkin terputus di tengah kalimat selama beberapa detik. Penurunan kesadaran eksternal begitu singkat sehingga pasien tidak menyadarinya. Kejang “petit mal” hampir selalu dimulai pada masa kanak-kanak dan sering berhenti pada usia 20 tahun atau kemudian digantikan oleh bentuk kejang umum lainnya. Secara elektroensefalografi, serangan semacam itu dikaitkan dengan ledakan aktivitas gelombang lonjakan 3-Hz sinkron dan simetris bilateral. Latar belakang normal pada elektroensefalogram dan kecerdasan normal atau di atas normal menyiratkan prognosis yang baik untuk penghentian akhir kejang ini. Kejang absen atipikal dapat menunjukkan perubahan nada yang

lebih nyata, atau serangan mungkin memiliki awitan dan penghentian yang lebih bertahap daripada kejang absen yang khas. Mereka biasanya terjadi pada pasien dengan beberapa jenis kejang, mungkin disertai dengan keterlambatan perkembangan atau keterbelakangan mental, dan berhubungan dengan pelepasan gelombang lonjakan yang lebih lambat daripada serangan absen yang khas.

B. KEJANG MOTOR—Jenis kejang motorik umum termasuk kejang tonik-klonik, klonik, tonik, mioklonik, mioklonik-tonik-klonik, mioklonik-atonik, atonik, dan epilepsi. Selama kejang tonik-klonik ada kehilangan kesadaran tiba-tiba, pasien menjadi kaku dan jatuh ke tanah, dan pernapasan terhenti. Fase tonik ini, yang biasanya berlangsung kurang dari 1 menit, diikuti oleh fase klonik di mana terdapat sentakan otot-otot tubuh yang dapat berlangsung selama 2 atau 3 menit dan kemudian diikuti dengan tahap koma flaccid. Selama kejang, lidah atau bibir mungkin tergigit, inkontinensia urin atau feses dapat terjadi, dan pasien dapat terluka. Segera setelah kejang, pasien mungkin sadar

kembali, tertidur, mengalami kejang lebih lanjut tanpa pemulihan kesadaran di antara serangan (status epileptikus), atau setelah pulih kesadaran mengalami kejang lebih lanjut (serial kejang). Dalam kasus lain, pasien mungkin berperilaku dengan cara yang tidak normal pada periode pasca iktal segera, tanpa kesadaran atau ingatan akan kejadian berikutnya (otomatisisme pasca epilepsi). Sakit kepala, disorientasi, kebingungan, kantuk, mual, nyeri otot, atau beberapa kombinasi dari gejala-gejala ini umumnya terjadi setelah iktal. Kejang mioklonik terdiri dari sentakan mioklonik tunggal atau ganda. Kejang atonik terdiri dari hilangnya tonus otot yang sangat singkat (kurang dari 2 detik) dan sering mengakibatkan jatuh (serangan jatuh epilepsi). Spasme epilepsi adalah fleksi atau ekstensi tiba-tiba otot-otot trunkus; kejang ini biasanya bermanifestasi selama masa bayi.

2. Kejang dengan onset yang tidak diketahui—

Dalam beberapa keadaan, kejang tidak dapat diklasifikasikan karena informasi yang tidak lengkap atau karena tidak sesuai dengan kategori apa pun.

Umumnya, dengan informasi tambahan dari riwayat atau dari telemetri video-EEG, onset kejang dapat diklasifikasikan dengan benar.

B. Tipe Epilepsi

The International League Against Epilepsy mengklasifikasikan epilepsi berdasarkan jenis kejang. Dengan demikian, epilepsi mungkin fokal, umum, atau gabungan umum dan fokal. EEG dapat membantu dalam memfasilitasi klasifikasi.

C. Sindrom Epilepsi

Sindrom epilepsi didefinisikan oleh konstelasi jenis kejang, temuan EEG, dan fitur pencitraan, dan sering juga tergantung pada usia saat onset dan komorbiditas. Tidak setiap pasien dengan epilepsi dapat diberikan diagnosis sindrom. Beberapa sindrom epilepsi terkenal ada tetapi berada di luar cakupan bab ini.

Etiologi dari Epilepsi

Di samping klasifikasi jenis kejang, jenis epilepsi, dan sindrom epilepsi (jika ada), penyebab kejang pasien harus dicari. *The Internasional League Against Epilepsy* mencantumkan enam kategori etiologi yang luas; terkadang kejang pasien memiliki lebih dari satu etiologi.

A. Etiologi Struktural

1. Kelompok Usia Anak-Anak—Abnormalitas kongenital dan cedera perinatal dapat menyebabkan kejang pada masa bayi atau kanak-kanak.

2. Sklerosis temporal mesial—Sklerosis hipokampus adalah penyebab yang diketahui dari kejang umum fokal dan sekunder dengan etiologi yang tidak pasti.

3. Trauma—Trauma merupakan penyebab penting kejang pada semua usia, terutama pada dewasa muda. Epilepsi pasca trauma lebih mungkin berkembang jika duramater ditembus dan umumnya menjadi nyata dalam waktu 2 tahun setelah cedera. Kejang yang terjadi pada minggu pertama setelah cedera kepala tidak selalu menyiratkan bahwa serangan di masa depan akan terjadi. Tidak ada bukti bahwa

pengobatan profilaksis antikonvulsan mengurangi kejadian epilepsi pasca trauma.

4. Tumor dan lesi desak ruang (*space-occupying lesions*)— Neoplasma dapat menyebabkan kejang pada semua usia, tetapi merupakan penyebab kejang yang sangat penting pada usia paruh baya dan kemudian, ketika insiden penyakit neoplastik meningkat. Kejang umumnya merupakan gejala awal tumor dan sering bersifat fokal. Mereka paling mungkin terjadi dengan lesi struktural yang melibatkan daerah frontal, parietal, atau temporal. Tumor harus disingkirkan melalui studi pencitraan (MRI lebih disukai daripada CT) pada semua pasien dengan onset kejang setelah usia 20 tahun, kejang fokal atau tanda-tanda, atau gangguan kejang progresif.

5. Penyakit Vaskular— Stroke dan penyakit pembuluh darah lainnya menjadi penyebab kejang yang semakin sering seiring bertambahnya usia dan merupakan penyebab paling umum kejang dengan onset pada usia 60 tahun atau lebih.

6. Penyakit Degeneratif— Penyakit Alzheimer dan gangguan degeneratif lainnya adalah penyebab kejang di kemudian hari.

B. Etiologi Genetik

Kategori ini mencakup berbagai gangguan, yang usia saat onset berkisar dari periode neonatal hingga remaja atau bahkan di kemudian hari. Gangguan monogenik cenderung menunjukkan pola pewarisan autosomal dominan, dan di mana mutasi diketahui, gen yang bertanggung jawab sering mengkodekan saluran ion neuronal. Etiologi genetik juga dapat mendukung epilepsi tertentu dengan dasar metabolik atau struktural.

C. Etiologi Infeksi

Penyakit infeksi harus dipertimbangkan pada semua kelompok umur sebagai penyebab kejang yang berpotensi reversibel. Kejang dapat terjadi dengan penyakit infeksi atau inflamasi akut, seperti meningitis bakteri atau ensefalitis herpes, atau pada pasien dengan gangguan yang lebih lama atau kronis, seperti neurosifilis atau sistiserkosis serebral. Pada pasien dengan AIDS, kejang dapat terjadi akibat

toksoplasmosis sistem saraf pusat, meningitis kriptokokus, ensefalitis virus sekunder, atau komplikasi infeksi lainnya. Kejang adalah sekuel umum dari abses otak supratentorial, berkembang paling sering pada tahun pertama setelah pengobatan.

D. Etiologi Metabolic

Kesalahan metabolisme bawaan dan kondisi bawaan lainnya dapat menyebabkan epilepsi sebagai salah satu manifestasinya (misalnya, defisiensi piridoksin, penyakit mitokondria); gangguan ini biasanya hadir selama masa kanak-kanak.

E. Etiologi Imun

Penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik dan ensefalitis limbik autoimun dapat menyebabkan epilepsi; seringkali epilepsi dapat disembuhkan dengan imunoterapi dan pengobatan antiepilepsi seumur hidup tidak diperlukan.

F. Etiologi yang Tidak Diketahui

Pada banyak kasus, penyebab epilepsi tidak dapat dipastikan.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Perubahan nonspesifik seperti sakit kepala, perubahan mood, kelesuan, dan sentakan mioklonik mengingatkan beberapa pasien akan kejang yang akan datang beberapa jam sebelum terjadi. Gejala prodromal ini berbeda dari aura; aura yang mungkin mendahului kejang umum beberapa detik atau menit itu sendiri merupakan bagian dari kejang yang menunjukkan onset fokal dari bagian otak yang terbatas.

Pada kebanyakan pasien, kejang terjadi secara tak terduga setiap saat dan tanpa hubungan apapun dengan postur atau aktivitas yang sedang berlangsung. Kadang-kadang, bagaimanapun, mereka terjadi pada waktu tertentu (misalnya, selama tidur) atau dalam kaitannya dengan pemicu eksternal seperti kurang tidur, melewatkan makan, stres emosional, menstruasi, konsumsi alkohol (atau penarikan alkohol), atau penggunaan obat-obatan rekreasi tertentu. . Demam dan infeksi nonspesifik juga dapat memicu kejang pada pasien epilepsi. Pada beberapa pasien, kejang dipicu oleh rangsangan

spesifik seperti lampu yang berkedip atau pesawat televisi yang berkedip-kedip (epilepsi fotosensitif), musik, atau membaca.

Pemeriksaan klinis antara kejang tidak menunjukkan kelainan pada pasien dengan epilepsi idiopatik, tetapi pada periode postiktal segera, respon plantar ekstensor dapat terlihat. Adanya tanda-tanda lateral atau fokal secara postiktal menunjukkan bahwa kejang mungkin berasal dari fokal. Pada pasien dengan epilepsi simtomatik, temuan pada pemeriksaan akan mencerminkan penyebab yang mendasarinya.

B. Pencitraan

MRI diindikasikan untuk pasien dengan gejala atau tanda neurologis fokal, kejang fokal, atau temuan elektroensefalografik dari gangguan fokal. Ini juga harus dilakukan pada pasien dengan bukti klinis gangguan progresif dan pada mereka dengan onset kejang baru setelah usia 20 tahun karena kemungkinan neoplasma yang mendasarinya. CT umumnya kurang sensitif dibandingkan MRI dalam mendeteksi kelainan otak struktural kecil tetapi dapat

digunakan ketika MRI dikontraindikasikan atau tidak tersedia.

C. Pemeriksaan Laboratorium

Investigasi awal setelah kejang pertama harus mencakup hitung darah lengkap, glukosa serum, elektrolit, kreatinin, kalsium, magnesium, dan tes biokimia hati untuk menyingkirkan berbagai penyebab kejang yang dipicu dan untuk memberikan dasar untuk pemantauan selanjutnya dari efek pengobatan jangka panjang. Pemeriksaan laboratorium rutin biasanya tidak diperlukan setelah kejang berulang pada pasien dengan epilepsi yang diketahui. Pungsi lumbal mungkin diperlukan bila ada tanda-tanda infeksi atau dalam evaluasi kejang awitan baru pada keadaan akut.

D. Elektroensefalografi

Elektroensefalografi dapat mendukung diagnosis klinis epilepsi (dengan menunjukkan kelainan paroksismal yang mengandung paku atau gelombang tajam), memberikan panduan untuk prognosis, dan membantu mengklasifikasikan gangguan kejang. Klasifikasi gangguan ini penting untuk menentukan

obat antikonvulsan yang paling tepat untuk memulai pengobatan. Misalnya, kejang absen dan kejang fokal dengan gangguan kesadaran mungkin sulit dibedakan secara klinis, tetapi temuan elektroensefalografik dan pengobatan pilihan berbeda dalam kedua kondisi ini. Akhirnya, dengan melokalisasi sumber epileptogenik, temuan elektroensefalografi penting dalam mengevaluasi kandidat untuk perawatan bedah.

Diagnosis Banding

Perbedaan antara berbagai gangguan yang mungkin dibingungkan dengan kejang umum biasanya dibuat berdasarkan riwayat. Pentingnya mendapatkan laporan saksi mata dari serangan tidak dapat terlalu ditekankan.

A. Diagnosis Banding pada Kejang Fokal

1. *Transient Ischemic Attacks (TIA)*— Ini dibedakan dari kejang dengan durasi lebih lama, kurangnya penyebaran, dan negatif (misalnya, kelemahan atau mati rasa) daripada gejala positif (misalnya, menyentak kejang atau parestesia).

Tingkat kesadaran, yang tidak berubah, tidak membedakan mereka.

2. Aura Migraine—Aura migrain dapat menimbulkan gejala positif atau negatif, cenderung menyebar perlahan dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh lainnya (dalam hitungan menit, bukan detik), dan biasanya berlangsung lebih lama (menit hingga jam). Biasanya, tetapi tidak selalu, diikuti oleh sakit kepala migrain yang khas.

3. Serangan Panik—Ini mungkin sulit dibedakan dari kejang fokal kecuali ada bukti gangguan kecemasan antara serangan dan serangan memiliki hubungan yang jelas dengan keadaan eksternal.

4. Rage Attacks— Ini adalah situasional dan mengarah pada perilaku agresif yang diarahkan pada tujuan.

B. Diagnosis Banding pada Kejang Umum

1. Pingsan— Episode sinkop biasanya terjadi dalam kaitannya dengan perubahan postur, stres emosional, instrumentasi, nyeri, atau mengejan. Mereka biasanya didahului oleh pucat, berkeringat, mual, dan

malaise dan menyebabkan hilangnya kesadaran disertai dengan kelumpuhan; pemulihan terjadi dengan cepat dengan berbaring, dan tidak ada sakit kepala pasca iktal atau kebingungan. Dalam beberapa kasus, bagaimanapun, iringan motorik dan inkontinensia urin dapat mensimulasikan kejang.

2. Penyakit Jantung—Hipoperfusi serebral karena gangguan irama jantung harus dicurigai pada pasien dengan penyakit jantung atau pembuluh darah yang diketahui atau pada pasien usia lanjut yang datang dengan kehilangan kesadaran episodik. Gejala prodromal biasanya tidak ada. Pemantauan irama jantung mungkin diperlukan untuk menegakkan diagnosis; perekam kejadian eksternal atau perekam loop implan mungkin berguna jika gangguan kesadaran jarang terjadi. Hubungan serangan dengan aktivitas fisik dan ditemukannya murmur sistolik menunjukkan adanya stenosis aorta.

3. Iskemi Batang Otak—Hilangnya kesadaran didahului atau disertai dengan tanda-tanda batang otak lainnya. Migrain arteri basilar dan penyakit

vaskular vertebrobasilar dibahas di tempat lain dalam bab ini.

4.Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES)—

Mensimulasikan serangan epilepsi, PNES dapat terjadi karena gangguan konversi atau berpura-pura. Banyak pasien juga mengalami serangan epilepsi atau riwayat keluarga epilepsi. Riwayat kekerasan fisik atau seksual pada masa kanak-kanak adalah hal biasa. Meskipun PNES cenderung terjadi pada saat stres emosional, ini mungkin juga terjadi pada serangan epilepsi.

Secara klinis, serangan secara dangkal menyerupai kejang tonik-klonik, tetapi mungkin ada persiapan yang jelas sebelum PNES. Selain itu, biasanya tidak ada fase tonik; sebagai gantinya, mungkin ada pukulan asinkron pada anggota badan dan serangan itu jarang menyebabkan cedera. Mata sering tertutup paksa selama PNES, tidak seperti serangan epilepsi, di mana mereka biasanya terbuka. Kesadaran mungkin normal atau "hilang," tetapi dalam konteks terakhir terjadinya perilaku yang diarahkan pada tujuan atau berteriak, mengumpat,

dan lain-lain, menunjukkan bahwa itu pura-pura. Secara postiktal, tidak ada perubahan perilaku atau temuan neurologis.

Seringkali, pengamatan klinis tidak cukup untuk membedakan epilepsi dari kejang nonepilepsi dan pemantauan elektroensefalografi video diperlukan. Peningkatan kadar prolaktin serum hingga setidaknya dua kali batas atas normal dapat dilihat antara 10 dan 20 menit setelah kejang atau peristiwa sinkop tetapi tidak setelah PNES. Namun, pengukuran prolaktin memiliki kegunaan klinis yang terbatas karena kadarnya normal setelah serangan epilepsi pada kira-kira setengah dari pasien dan prolaktin awal harus diambil 6 jam setelah serangan.

Terapi

A. Tindakan Umum

Untuk pasien dengan epilepsi, obat diresepkan dengan tujuan mencegah serangan lebih lanjut dan biasanya dilanjutkan sampai tidak ada kejang selama minimal 2 tahun. Pasien epilepsi harus disarankan untuk menghindari situasi yang bisa berbahaya atau

mengancam jiwa jika kejang lebih lanjut harus terjadi. Perundang-undangan mungkin mengharuskan dokter untuk melaporkan kepada otoritas negara setiap pasien dengan kejang atau gangguan kesadaran episodik lainnya; penghentian mengemudi selama 6 bulan atau sebagaimana diatur adalah tepat setelah kejang yang tidak beralasan.

1. Pemilihan obat— Pemilihan obat tergantung pada jenis kejang (Tabel 24-2). Dosis antikonvulsan yang dipilih secara bertahap ditingkatkan sampai kejang dikendalikan atau efek samping mencegah peningkatan lebih lanjut. Jika kejang berlanjut meskipun pengobatan dengan dosis toleransi maksimal, obat kedua ditambahkan dan dosis ditingkatkan tergantung pada toleransi; obat pertama kemudian ditarik secara bertahap. Pada kebanyakan pasien dengan kejang jenis tunggal, kontrol yang memuaskan dapat dicapai dengan antikonvulsan tunggal. Pengobatan dengan dua obat lebih lanjut dapat mengurangi frekuensi kejang atau keparahan tetapi biasanya hanya dengan biaya toksisitas yang lebih besar. Pengobatan dengan lebih dari dua obat

hampir selalu tidak membantu kecuali pasien mengalami kejang dari jenis yang berbeda. Faktor lain yang perlu dipertimbangkan dalam memilih antikonvulsan termasuk kemungkinan efek samping, teratogenisitas, interaksi dengan obat lain dan kontrasepsi oral, dan rute metabolisme.

Semua antiepilepsi berpotensi teratogenik, meskipun teratogenisitas obat anti kejang yang lebih baru kurang jelas. Namun demikian, obat antiepilepsi harus diberikan kepada ibu hamil dengan epilepsi untuk mencegah kejang, yang dapat menimbulkan risiko serius bagi janin dari trauma, hipoksia, atau faktor lainnya.

2. Pemantauan—Perbedaan individu dalam metabolisme obat menyebabkan dosis obat yang diberikan menghasilkan konsentrasi darah yang berbeda pada pasien yang berbeda, dan ini akan mempengaruhi respon terapeutik. Secara umum, dosis agen antiepilepsi meningkat, tergantung pada toleransi, untuk mencapai respon klinis yang diinginkan terlepas dari tingkat obat serum. Ketika dosis tercapai yang mengontrol kejang atau

maksimum ditoleransi, maka tingkat obat melalui kondisi mapan dapat diperoleh untuk referensi di masa mendatang; memeriksa ulang tingkat ini mungkin tepat selama kehamilan, jika kejang terobosan terjadi, perubahan dosis terjadi, atau obat lain (berpotensi berinteraksi) ditambahkan ke rejimen. Rentang terapi laboratorium untuk obat hanyalah panduan; banyak pasien mencapai kontrol kejang yang baik tanpa efek samping pada kadar serum yang melebihi kisaran yang ditentukan, dan dalam kasus ini tidak diperlukan penyesuaian dosis. Penyebab paling umum dari konsentrasi obat yang lebih rendah dari yang diharapkan untuk dosis yang ditentukan adalah kepatuhan pasien yang kurang optimal. Kepatuhan dapat ditingkatkan dengan membatasi jumlah dosis harian minimum. Kejang berulang atau status epileptikus dapat terjadi jika obat diminum secara tidak teratur, dan dalam beberapa keadaan pasien yang tidak patuh mungkin lebih baik tanpa obat apa pun. Semua antikonvulsan memiliki efek samping, dan banyak yang memerlukan

pemantauan awal dan laboratorium rutin (Tabel 24-2).

3. Penghentian Pengobatan—Hanya jika pasien dewasa telah bebas kejang selama 2 tahun, penarikan obat harus dipertimbangkan. Sayangnya, tidak ada cara untuk memprediksi pasien mana yang dapat dikelola dengan sukses tanpa pengobatan, meskipun kekambuhan kejang lebih mungkin terjadi pada (1) pasien dengan durasi epilepsi yang lebih lama sebelum remisi, (2) mereka dengan durasi remisi yang lebih pendek, (3) mereka yang awalnya tidak menanggapi terapi, (4) mereka dengan kejang yang memiliki fitur fokal atau beberapa jenis, (5) mereka yang onsetnya selama masa dewasa, dan (6) mereka yang memiliki kelainan elektroensefalografik yang berlanjut. Pengurangan dosis harus bertahap (selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan), dan obat-obatan harus ditarik satu per satu. Jika kejang berulang, pengobatan dimulai kembali dengan rejimen yang sebelumnya efektif.

4. Tindakan Pembedahan— Pasien dengan kejang refrakter terhadap dua atau lebih obat dapat menjadi

kandidat untuk pengobatan operatif. Reseksi bedah paling efektif bila ada fokus kejang tunggal yang jelas, terutama di lobus temporal. Di antara pasien yang dipilih dengan baik, hingga 70% tetap bebas kejang setelah masa tindak lanjut yang diperpanjang. Stimulasi otak dalam atau kortikal untuk kejang onset fokal refrakter medis mungkin bermanfaat.

5. Stimulasi Nervus Vagal— Pengobatan dengan stimulasi saraf vagal kronis untuk orang dewasa dan remaja dengan kejang fokal refrakter medis disetujui di Amerika Serikat dan memberikan pendekatan alternatif untuk pasien yang bukan kandidat optimal untuk perawatan bedah. Mekanisme aksi terapeutik tidak diketahui. Efek samping terutama terdiri dari suara serak sementara selama pengiriman stimulus.

B. Keadaan Khusus

1.Kejang tunggal— Pada pasien yang hanya mengalami satu kali kejang atau kejang selama beberapa jam, pemeriksaan seperti yang dijelaskan sebelumnya harus menyingkirkan penyebab mendasar yang memerlukan pengobatan khusus. Elektroensefalogram harus diperoleh, sebaiknya

dalam 24 jam setelah kejang. Pengobatan antikonvulsan profilaksis umumnya tidak diperlukan kecuali serangan lebih lanjut terjadi atau penyelidikan mengungkapkan patologi yang mendasarinya. Risiko kekambuhan kejang bervariasi dalam rangkaian yang berbeda antara sekitar 30% dan 70%, dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi pada pasien dengan lesi struktural otak atau kelainan pada elektroensefalogram. Epilepsi tidak boleh didiagnosis berdasarkan kejang soliter. Jika kejang terjadi dalam konteks gangguan sistemik sementara dan tidak berulang seperti hiponatremia atau hipoglikemia, diagnosis epilepsi tidak akurat, dan pengobatan antikonvulsan profilaksis jangka panjang tidak diperlukan.

2. Kejang akibat *Withdrawal* Alkohol—Pola kejang penarikan alkohol yang khas adalah satu atau lebih kejang tonik-klonik umum yang dapat terjadi dalam waktu 48 jam atau lebih penarikan dari alkohol setelah periode asupan tinggi atau berkepanjangan. Jika kejang memiliki gambaran fokal yang konsisten, kemungkinan kelainan struktural yang terkait,

seringkali karena trauma, harus dipertimbangkan. Pengobatan dengan antikonvulsan umumnya tidak diperlukan untuk kejang penarikan alkohol, karena mereka sembuh sendiri. Benzodiazepin efektif dan aman untuk mencegah kejang lebih lanjut. Status epileptikus dapat mempersulit penarikan alkohol dan dikelola dengan cara konvensional. Serangan lebih lanjut tidak akan terjadi jika pasien tidak minum alkohol.

3. Status Epileptikus Tonik-Klonik—Kepatuhan yang buruk terhadap rejimen antikonvulsan adalah penyebab paling umum; Namun, gangguan apa pun yang dapat menyebabkan kejang tunggal mungkin bertanggung jawab. Tingkat kematian mungkin setinggi 20%, dan di antara yang selamat, insiden gejala sisa neurologis dan kognitif tinggi. Prognosis berhubungan dengan penyebab yang mendasari serta lamanya waktu antara timbulnya status epileptikus dan dimulainya pengobatan yang efektif.

Status epileptikus adalah keadaan darurat medis. Penatalaksanaan awal meliputi pemeliharaan jalan napas dan dekstroza 50% (25-50 mL) secara

intravena jika terjadi hipoglikemia. Jika kejang berlanjut, bolus intravena lorazepam, 4 mg, diberikan dengan kecepatan 2 mg/menit dan diulangi sekali setelah 10 menit jika perlu; sebagai alternatif, 10 mg midazolam diberikan secara intramuskular, dan lagi setelah 10 menit jika perlu. Diazepam juga dapat diberikan secara rektal dalam bentuk gel (0,2 mg/kg). Langkah-langkah ini biasanya efektif dalam menghentikan kejang untuk waktu yang singkat. Depresi pernapasan dan hipotensi dapat mempersulit pengobatan dan diperlakukan seperti pada keadaan lain, termasuk intubasi dan ventilasi mekanis dan masuk ke unit perawatan intensif.

Terlepas dari respon terhadap lorazepam atau midazolam, fosfenitoin atau fenitoin harus diberikan secara intravena. Fosfenitoin (18-20 mg fenitoin setara [PE]/kg) dengan cepat dan lengkap diubah menjadi fenitoin setelah pemberian intravena dan lebih disukai karena lebih kecil kemungkinannya menyebabkan reaksi di tempat infus, dapat diberikan dengan semua larutan intravena umum, dan dapat diberikan pada tingkat yang lebih cepat (150 mg PE /

menit). Jika fosfenitoin tidak tersedia, fenitoin (18-20 mg/kg) diberikan secara intravena dengan kecepatan 50 mg/menit. Fenitoin paling baik disuntikkan secara langsung tetapi juga dapat diberikan dalam larutan garam; itu mengendap, namun, jika disuntikkan ke dalam larutan yang mengandung glukosa. Karena aritmia dapat berkembang selama pemberian fosfenitoin atau fenitoin yang cepat, pemantauan elektrokardiografi adalah bijaksana. Hipotensi dapat terjadi, terutama jika diazepam juga telah diberikan. Sebagai alternatif atau tambahan, valproat intravena (dosis pemuatan 20-40 mg/kg selama 15 menit, dosis maksimum 3000 mg) atau levetiracetam (dosis pemuatan 60 mg/kg selama 15 menit, dosis maksimum 4500 mg) digunakan untuk status epileptikus. Meskipun tidak ada yang disetujui oleh FDA untuk indikasi ini, keduanya setara dengan fosfenitoin dalam uji coba secara acak. Karena teratogenisitas valproat, itu harus dihindari pada wanita yang mungkin hamil.

Jika kejang berlanjut, fenobarbital kemudian diberikan dalam dosis awal 10-20 mg/kg secara

intravena dengan injeksi lambat atau intermiten (50 mg/menit). Depresi pernapasan dan hipotensi sangat umum dengan terapi ini.

Jika tindakan ini gagal, anestesi umum dengan bantuan ventilasi mungkin diperlukan; beberapa ahli merekomendasikan untuk melanjutkan langsung ke anestesi umum jika kejang tidak berhenti setelah beban fosfenitoin 18-20 PE/kg awal. Midazolam intravena dapat memberikan kontrol status epileptikus refrakter; dosis pemuatan yang disarankan adalah 0,2 mg/kg, diikuti oleh 0,05-0,2 mg/kg/jam. Propofol (1-2 mg/kg sebagai bolus intravena, diikuti dengan infus pada 2-15 mg/kg/jam tergantung pada respons) juga dapat digunakan, seperti halnya pentobarbital (5-15 mg/kg secara intravena, diikuti oleh 0,5- 4 mg/kg/jam).

Setelah status epileptikus terkontrol, program pengobatan oral untuk manajemen kejang jangka panjang dimulai, dan investigasi penyebab gangguan dilakukan.

4. Status Epileptikus Nonkonvulsif— Dalam beberapa kasus, status epileptikus tidak muncul

dengan kejang, tetapi dengan status mental abnormal yang berfluktuasi, kebingungan, gangguan respons, dan otomatisme. Elektroensefalografi menegaskan diagnosis. Pendekatan pengobatan yang diuraikan di atas berlaku untuk semua jenis status epileptikus, meskipun anestesi intravena biasanya tidak diperlukan. Prognosis adalah cerminan dari penyebab yang mendasari daripada melanjutkan kejang.

Indikasi Rujuk

- Episode perubahan perilaku yang tidak jelas penyebabnya.
- Kejang yang sulit dikendalikan dengan monoterapi.
- Terdapat gangguan neurologis yang progresif.

Indikasi Rawat

- Status epileptikus.
- Kejang yang berulang yang memerlukan titrasi obat cepat dan pemantauan elektroensefalografi.
- Pada pasien dengan kecurigaan PNES, pemantauan rawat inap diperlukan.

Fisher RS et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30. [PMID: 28276060]

Kanner AM et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul–Aug;18(4):260–8. [PMID: 30254527]

Kapur J et al; NETT and PECARN Investigators. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103–13. [PMID: 31774955]

Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21. [PMID: 28276062]

DISOTONOMIA

ESSENSIAL

- Hipotensi postural atau regulasi detak jantung abnormal
 - Gangguan regulasi keringat, motilitas usus, fungsi seksual, atau kontrol spinkter.
 - Dapat disertai pingsan.
-

-
- Gejala dapat terjadi secara tunggal maupun dengan kombinasi gejala lainnya.
-

Pertimbangan Umum

Disautonomia dapat terjadi sebagai akibat dari proses patologis pada sistem saraf pusat atau perifer. Hal ini dimanifestasikan oleh berbagai gejala yang berhubungan dengan kelainan regulasi tekanan darah, keringat termoregulasi, fungsi gastrointestinal, kontrol sfingter, fungsi seksual, respirasi, dan fungsi mata. Diagnosis banding tergantung pada perjalanan waktu disfungsi otonom dan apakah disautonomia merupakan gejala yang terisolasi atau terkait dengan gejala dan tanda neurologis pusat atau perifer.

A. Penyebab di Sistem Saraf Pusat

Penyakit di tempat tertentu, terlepas dari sifatnya, dapat menyebabkan gejala disautonomik. Hipotensi postural, yang biasanya merupakan gejala yang paling menyusahakan dan melumpuhkan, dapat terjadi akibat transeksi medula spinalis dan mielopati

lainnya (misalnya, karena tumor atau syringomyelia) di atas level T6 atau dari lesi batang otak seperti syringobulbia dan tumor fossa posterior. Gangguan sfingter atau seksual dapat terjadi akibat lesi tali pusat pada tingkat mana pun. Gangguan degeneratif primer tertentu bertanggung jawab untuk disautonomia yang terjadi dalam isolasi (kegagalan otonom murni) atau dalam hubungan dengan kelainan yang lebih luas (atrofi multisistem) yang mungkin termasuk parkinsonisme, gejala piramidal, dan defisit serebelum. Hipotensi postural juga merupakan gejala utama penyakit Parkinson idiopatik dan demensia dengan badan Lewy.

B. Penyebab di Sistem Saraf Perifer

Neuropati otonom murni dapat terjadi secara akut atau subakut setelah infeksi virus atau sebagai gangguan paraneoplastik yang biasanya berhubungan dengan kanker paru-paru sel kecil, terutama yang berhubungan dengan antibodi tertentu, seperti anti-Hu atau yang diarahkan pada reseptor asetilkolin ganglion nikotinik saraf. Disautonomia sering

mencolok pada pasien dengan sindrom Guillain-Barré, bermanifestasi dengan hipotensi yang nyata atau hipertensi atau aritmia jantung yang mungkin memiliki hasil yang fatal. Ini juga dapat terjadi dengan diabetes, uremik, amiloidosis, dan berbagai neuropati metabolik atau toksik lainnya; berhubungan dengan kusta atau penyakit Chagas; dan sebagai ciri neuropati herediter tertentu dengan pewarisan autosomal dominan atau resesif atau pola terkait-X. Gejala otonom menonjol pada krisis porfiria hepatic. Neuropati serat kecil mungkin mendasari beberapa kasus takikardia ortostatik postural karena gangguan kontraktilitas pada vena yang mengalami denervasi dan mengakibatkan kegagalan preload. Pasien dengan botulisme atau sindrom miastenia Lambert-Eaton mungkin mengalami konstipasi, retensi urin, dan sindrom sicca sebagai akibat dari gangguan fungsi kolinergik.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala disautonomik meliputi sinkop, hipotensi postural, hipertensi paroksismal, takikardia persisten tanpa sebab lain, muka memerah, hipohidrosis atau hiperhidrosis, muntah, konstipasi, diare, disfagia, distensi abdomen, gangguan berkemih atau defekasi, disfungsi ereksi, episode apnea, dan penurunan malam hari. penglihatan. Dalam sinkop, malaise prodromal, mual, sakit kepala, diaforesis, pucat, gangguan penglihatan, kehilangan tonus postural, dan rasa lemah dan kehilangan kesadaran yang akan datang diikuti oleh hilangnya kesadaran yang sebenarnya. Biasanya disertai dengan hipotensi dan bradikardia dan dapat terjadi sebagai respons terhadap stres emosional, hipotensi postural, olahraga berat di lingkungan yang panas, aliran balik vena yang terhambat ke jantung, nyeri akut atau antisipasinya, kehilangan cairan, dan berbagai keadaan lainnya. Meskipun pasien biasanya lembek, beberapa aktivitas motorik tidak jarang, dan inkontinensia urin (dan jarang tinja) juga dapat terjadi, sehingga mensimulasikan kejang. Pemulihan

berlangsung cepat setelah pasien berbaring, tetapi sakit kepala, mual, dan kelelahan biasanya menetap.

B. Evaluasi Pasien

Luas dan beratnya disfungsi otonom harus ditentukan, dan adanya gejala dan tanda neurologis terkait harus dipastikan. Pengujian fungsi otonom di samping tempat tidur meliputi pemeriksaan reaktivitas pupil, pemeriksaan kulit untuk daerah yang berkeringat berlebihan atau berkurang dan tangan dan kaki untuk perubahan warna atau suhu, serta penilaian tekanan darah dan denyut jantung pada posisi terlentang dan 2 menit setelah berdiri. Dengan disautonomia, hipotensi postural tidak disertai dengan peningkatan kompensasi denyut jantung. Tes khusus meliputi respons kardiovaskular terhadap manuver Valsava dan pernapasan dalam, pengujian meja miring, tes keringat termoregulasi, tes refleks akson sudomotor kuantitatif, dan tes refleks akson langsung dan tidak langsung kuantitatif. Tes motilitas gastrointestinal dan urodinamik dapat membantu bila ada gejala dismotilitas, inkontinensia, atau retensi urin.

Pemeriksaan neurologis harus fokus pada deteksi tanda-tanda parkinsonisme, disfungsi serebelum, gangguan transmisi neuromuskular, dan neuropati perifer. Semua pasien harus diuji untuk kekurangan vitamin B12 dan diabetes. Pasien dengan disautonomia akut atau subakut terisolasi harus menjalani pengujian untuk reseptor asetilkolin ganglionik, anti-Hu, kompleks saluran kalium berpintu tegangan, dan antibodi saluran kalsium berpintu tegangan. Bagi mereka dengan bukti neuropati perifer, studi konduksi saraf; elektromiografi; dan tes untuk HIV, amiloidosis, sindrom Sjögren, dan penyakit Fabry diindikasikan. Jika ada bukti patologi sentral, studi pencitraan akan mengecualikan penyebab struktural yang dapat diobati. Jika pemeriksaan neurologis normal, reversibel, penyebab gejala nonneurologis harus dipertimbangkan. Hipotensi postural dan sinkop terisolasi mungkin berhubungan dengan penurunan curah jantung, disritmia jantung paroksismal, depleksi volume, berbagai obat, dan gangguan endokrin dan metabolisme seperti penyakit Addison,

hipotiroidisme atau hipertiroidisme, feokromositoma, dan sindrom karsinoid.

Tatalaksana

Gejala yang paling melumpuhkan biasanya adalah hipotensi postural dan sinkop. Perubahan postur yang tiba-tiba, posisi telentang yang lama, makanan berat, dan faktor pencetus lainnya harus dihindari. Obat-obatan yang berhubungan dengan hipotensi postural harus dihentikan atau dikurangi dosisnya. Perawatan mungkin termasuk memakai kaus kaki elastis setinggi pinggang, suplemen garam, tidur dalam posisi semierect (yang meminimalkan natriuresis dan diuresis yang terjadi selama berbaring), menelan 500 mL air 30 menit sebelum bangun, dan fludrokortison (0,1-0,5 mg per oral setiap hari). Agen vasokonstriktor dapat membantu dan termasuk midodrine (2,5-10 mg per oral tiga kali sehari), droxidopa (100-600 mg per oral tiga kali sehari), dan efedrin (15-30 mg per oral tiga kali sehari). Agen lain yang telah digunakan sesekali atau eksperimental adalah dihydroergotamine, yohimbine,

pyridostigmine, dan clonidine; kasus refrakter dapat merespons eritropoietin (epoetin alfa) atau desmopresin. Pasien harus dipantau untuk hipertensi telentang. Hipotensi postprandial dibantu oleh kafein. Tidak ada pengobatan yang memuaskan untuk gangguan berkeringat, tetapi lingkungan ber-AC sangat membantu dalam menghindari perubahan suhu tubuh yang ekstrem.

Indikasi Rujuk

- Saat diagnosis tidak dapat ditegakkan dengan pasti.
- Ketika gejala tetap berlanjut walaupun telah diberikan terapi konvensional.

Palma JA. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 May–Jun;4(3):298–308. [PMID: 28713844]

TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

ESSENSIAL

-
- Defisit neurologis fokal dengan onset akut.
 - Defisit klinis menghilang sempurna dalam 24 jam.
 - Faktor-faktor risiko pada penyakit vaskular sering ditemukan.
-

Pertimbangan Umum

Serangan iskemik transien (TIA) ditandai dengan defisit neurologis serebral iskemik fokal yang berlangsung kurang dari 24 jam (biasanya kurang dari 1-2 jam). Sekitar 30% pasien dengan stroke memiliki riwayat TIA dan 5-10% pasien dengan TIA akan mengalami stroke dalam waktu 90 hari. Sejarah alami serangan bervariasi. Beberapa pasien akan mengalami stroke berat hanya setelah beberapa serangan, sedangkan yang lain mungkin mengalami serangan yang sering selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan tanpa mengalami stroke. Risiko stroke tinggi pada 3 bulan pertama setelah serangan, terutama pada bulan pertama dan terutama dalam 48

jam pertama. Risiko stroke lebih besar pada pasien yang lebih tua dari 60 tahun, pada pasien dengan diabetes, atau setelah TIA yang berlangsung lebih dari 10 menit dan dengan gejala atau tanda kelemahan, gangguan bicara, atau gangguan gaya berjalan. Secara umum, serangan iskemik karotis lebih mungkin terjadi daripada serangan iskemik vertebrobasilar yang diikuti oleh stroke.

Intervensi mendesak pada pasien TIA mengurangi tingkat stroke berikutnya, dan kondisi tersebut harus diperlakukan dengan rasa urgensi yang sama seperti angina tidak stabil.

Etiologi

Penyebab penting iskemia serebral transien adalah embolisasi. Pada banyak pasien dengan serangan ini, sumbernya mudah terlihat di jantung atau arteri ekstrakranial utama di kepala, dan emboli terkadang terlihat di arteri retina. Fenomena emboli menjelaskan mengapa serangan terpisah dapat mempengaruhi bagian yang berbeda dari wilayah yang dipasok oleh kapal besar yang sama. Penyebab

jantung dari serangan iskemik emboli termasuk fibrilasi atrium, gagal jantung, endokarditis trombotik infeksi dan nonbakteri, miksoma atrium, dan trombus mural yang menjadi komplikasi infark miokard. Defek septum atrium dan foramen ovale paten dapat menyebabkan tromboemboli vena mencapai otak (emboli paradoksikal). Sebuah plak ulserasi pada arteri utama ke otak dapat berfungsi sebagai sumber emboli. Pada sirkulasi anterior, perubahan aterosklerotik paling sering terjadi pada regio bifurkasi karotis secara ekstrakranial; perubahan ini dapat menyebabkan bruit. Aterosklerosis juga mempengaruhi sistem vertebrobasilar dan pembuluh darah intrakranial utama termasuk arteri serebral tengah dan anterior.

Kelainan pembuluh darah yang kurang umum yang dapat menyebabkan TIA termasuk displasia fibromuskular, yang terutama mempengaruhi arteri karotis interna serviks; aterosklerosis lengkung aorta; gangguan arteri inflamasi seperti arteritis sel raksasa, poliarteritis, dan angiitis granulomatosa; dan sifilis meningovaskular. Stenosis kritis dari arteri

ekstrakranial atau intrakranial utama dapat menyebabkan TIA, terutama pada keadaan hipotensi.

Penyebab hematologi TIA termasuk polisitemia, penyakit sel sabit, sindrom hiperviskositas, dan sindrom antibodi antifosfolipid. Anemia berat juga dapat menyebabkan defisit neurologis fokal sementara pada pasien dengan penyakit arteri serebral yang sudah ada sebelumnya.

Subclavian Steal Syndrome dapat menyebabkan iskemia vertebrobasilar sementara. Gejala timbul ketika ada stenosis atau oklusi lokal dari satu arteri subklavia proksimal ke sumber arteri vertebralis, sehingga darah "dicuri" dari arteri vertebralis untuk memasok lengan. Bruit di fossa supraklavikula, denyut radial yang tidak sama, dan perbedaan 20 mm Hg atau lebih antara tekanan darah sistolik di lengan harus menunjukkan diagnosis pada pasien dengan TIA vertebrobasilar.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala TIA sangat bervariasi di antara pasien; namun, gejala pada individu tertentu cenderung konstan dalam jenisnya. Onsetnya tiba-tiba dan tanpa peringatan, dan pemulihan biasanya terjadi dengan cepat, seringkali dalam beberapa menit. Gejala spesifik tergantung pada distribusi arteri yang terkena, seperti yang dijelaskan pada bagian selanjutnya tentang stroke. Sebagai catatan, TIA jarang menyebabkan hilangnya kesadaran atau kebingungan akut tetapi sering salah disalahkan untuk gejala tersebut.

B. Pencitraan

Pemindaian CT atau MRI diindikasikan dalam waktu 24 jam setelah timbulnya gejala, sebagian untuk menyingkirkan kemungkinan perdarahan otak kecil atau tumor otak yang menyamar sebagai TIA. MRI dengan sekuens berbobot difusi sangat sensitif untuk mengungkapkan infark akut atau subakut, yang terlihat pada sepertiga kasus meskipun gejala klinis telah sembuh dan menunjukkan risiko tinggi stroke berikutnya. Pencitraan noninvasif dari pembuluh darah serviks juga harus dilakukan; ultrasonografi

dupleks karotid berguna untuk mendeteksi stenosis signifikan dari arteri karotis interna, dan angiografi MR atau CT memungkinkan visualisasi yang lebih luas dari pembuluh darah serviks dan intrakranial.

C. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Evaluasi klinis dan laboratorium harus mencakup penilaian untuk hipertensi, penyakit jantung, gangguan hematologi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan penyakit pembuluh darah perifer. Ini harus mencakup hitung darah lengkap, glukosa darah puasa dan penentuan kolesterol serum, dan mungkin termasuk tes serologis untuk sifilis dan infeksi HIV. EKG harus diperoleh. Ekokardiografi dengan kontras salin teragitasi dilakukan jika kemungkinan sumber kardioemboli, dan kultur darah diperoleh jika diduga endokarditis. Pemantauan EKG rawat jalan diindikasikan untuk mendeteksi fibrilasi atrium paroksismal dan, jika penyebab TIA tetap sulit dipahami, pemantauan yang diperpanjang dapat mendeteksi fibrilasi atrium paroksismal pada hingga 20% pasien.

Diagnosis Banding

Kejang fokal biasanya menyebabkan fenomena motorik atau sensorik yang abnormal seperti gerakan anggota badan klonik, parestesia, atau kesemutan, daripada kelemahan atau kehilangan perasaan. Gejala umumnya menyebar ("*march*") ke atas anggota badan dan dapat menyebabkan kejang tonik-klonik umum.

Migrain klasik mudah dikenali dari gejala visual, diikuti mual, sakit kepala, dan fotofobia, tetapi kasus yang kurang khas mungkin sulit dibedakan. Pasien dengan migrain biasanya lebih muda, umumnya memiliki riwayat episode sejak remaja dan melaporkan bahwa anggota keluarga lain memiliki gangguan serupa.

Defisit neurologis fokal dapat terjadi selama periode hipoglikemia pada pasien diabetes yang menerima insulin atau terapi agen hipoglikemik oral.

Tatalaksana

A. Medikamentosa

Perawatan medis ditujukan untuk mencegah serangan lebih lanjut dan stroke. Obati diabetes mellitus, gangguan hematologi, dan hipertensi, lebih disukai dengan penghambat enzim pengubah angiotensin atau penghambat reseptor angiotensin. Statin harus dimulai terlepas dari tingkat lipoprotein densitas rendah (LDL) saat ini, meskipun praktik ini hanya didukung oleh data percobaan acak pada pasien dengan LDL lebih besar dari 100 mg/dL. Merokok harus dihentikan, dan sumber embolisasi jantung harus ditangani dengan tepat. Penurunan berat badan dan aktivitas fisik yang teratur harus didorong bila perlu. Antiplatelet atau antikoagulan harus dimulai segera setelah pencitraan menunjukkan tidak adanya perdarahan.

B. Penanganan Bedah atau Endovaskular

1. Revaskularisasi Karotis— Ketika arteriografi mengungkapkan stenosis derajat tinggi yang dapat diakses melalui pembedahan (70-99% dalam diameter luminal) pada sisi yang sesuai untuk serangan iskemik karotis, pengobatan operatif (endarterektomi karotis) atau intervensi endovaskular

mengurangi risiko stroke karotis ipsilateral, terutama ketika TIA onset baru-baru ini (kurang dari 1 bulan) dan ketika risiko morbiditas dan mortalitas perioperatif diperkirakan kurang dari 6%. Terapi endovaskular membawa risiko stroke prosedural yang sedikit lebih tinggi daripada endarterektomi pada pasien yang lebih tua dari 70 tahun dan umumnya disediakan untuk pasien yang lebih muda yang anatomi lehernya tidak menguntungkan untuk pembedahan. Pasien dengan gejala stenosis karotis 50-69% memperoleh manfaat moderat dari intervensi, tetapi pembedahan tidak diindikasikan untuk stenosis ringan (kurang dari 50%).

2. Penutupan *Patent Foramen Ovale*—Pasien yang dipilih dengan hati-hati dengan foramen ovale (PFO) paten dan pirau kanan-ke-kiri mendapat manfaat dari penutupan PFO dan terapi antiplatelet. Pasien harus dipertimbangkan untuk penutupan PFO jika mereka berusia antara 18 dan 60 tahun; pernah mengalami stroke kriptogenik atau TIA; dan tidak memiliki diabetes yang tidak terkontrol, hipertensi, atau indikasi khusus untuk antikoagulasi jangka panjang.

Stroke kriptogenik tidak memiliki mekanisme yang teridentifikasi, seperti aterosklerosis arteri besar (lebih besar atau sama dengan 30-50% stenosis arteri intrakranial atau servikal atau plak yang lebih besar atau sama dengan 4mm tebal di lengkung aorta), yang dikenal sebagai kardioemboli. sumber (misalnya, fibrilasi atrium), arteriolosklerosis pembuluh darah kecil (misalnya, stroke lakunar dengan diameter lebih kecil dari 1,5 cm), keadaan hiperkoagulasi, atau diseksi. Pasien dengan shunt interatrial sedang hingga besar atau aneurisma septum atrium terkait tampaknya paling diuntungkan dari penutupan PFO. Lihat juga Bab 10.

Indikasi Rujuk

Semua pasien harus dirujuk untuk investigasi lebih lanjut dan terapi untuk pencegahan terjadinya stroke.

Indikasi Rawat

Jika dalam seminggu setelah TIA, pasien harus dipertimbangkan untuk dirawat inap ketika mereka memiliki skor ABCD² 4 poin atau lebih, ketika evaluasi rawat jalan sulit dilakukan, atau ketika ada beberapa serangan, stenosis karotis lebih dari 70%,

atau kekhawatiran lainnya terkait kekambuhan dini atau stroke.

Pan Y et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1466–73. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019 Sep 30. [PMID: 31424481]

STROKE

ESSENSIAL

- Onset mendadak dari defisit neurologis yang penyebabnya merupakan serebrovaskular.
- Pasien sering kali memiliki hipertensi, diabetes melitus, merokok, fibrilasi atrium, atau aterosklerosis.
- Tanda neurologis yang khas, menunjukkan regio otak yang terkena.

Pertimbangan Umum

Di Amerika Serikat, stroke adalah penyebab kematian kelima dan penyebab utama kecacatan. Faktor risiko stroke termasuk hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, merokok, penyakit jantung, infeksi HIV, herpes zoster trigeminal, penyalahgunaan narkoba, konsumsi alkohol berat, dan riwayat keluarga stroke.

Stroke dibagi secara patologis menjadi infark dan perdarahan. Perbedaannya mungkin sulit secara klinis; CT scan sangat penting untuk memperjelas dasar patologis (Tabel 24-3).

Tabel 24-3. Fitur subtipe stroke utama.

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
Stroke Iskemik			

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
Infarmlakunarin	Lesi kecil (< 1,5 cm) pada basal ganglia, pons, serebelum, atau kapsul interna; jarang terjadi pada substansia alba	MRI dengan <i>diffusion-weighted sequences</i> biasanya dapat memperlajari area infark; CT	Antiplatelet; kontrol faktor risiko (hipertensi, merokok, hiperkolesterolemia, dan diabetes melitus).

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
	<p>yang dalam; fitur klinis tergantung pada lokasi, namun dapat memburuk pada 24-36 jam pertama.</p>	<p>insensitif pada masa akut namun dapat digunakan untuk mengeksklusi perdarahan.</p>	
Obstruksi sirkuler	<p>Lihat penjelasan – tanda</p>	<p>CT non-kontras untuk</p>	<p>0-3 jam di Amerika Serikat: trombolitis intravena (di Eropa</p>

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
lasi karotis	bervariasi bergantung pada pembuluh yang tersumbat.	mengeksklusi namun temuannya dapat normal pada 6-24 jam pertama dari stroke iskemik; MRI <i>diffusion-weighted</i> adalah baku emas untuk mengidentifikasi stroke akut; diindikasikan untuk melakukan	disetujui sampai 4,5 jam). 0-6 jam: embolektomi mekanik endovaskular. 6-24 jam: embolektomi mekanik endovaskular pada kasus tertentu. Pencegahan sekunder: agen antiplatelet adalah terapi lini pertama; antikoagulan tanpa heparin <i>bridging</i> untuk stroke kardioemboli karena fibrilasi atrium dan kasus tertentu lainnya jika tidak ada kontraindikasi; kontrol faktor risiko seperti di atas.

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
		elektrokar- diografi, pemeriks- aan dupleks karotis, ekokardi- ografi, gula darah, pemeriks- aan darah rutin, dan tes untuk hiperlipi- demia; CTA, MRA, atau angiograf i konvensi- onal pada beberapa kasus; tes untuk kondisi hiperkoa	

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
		gulasi pada beberapa kasus.	
Oklusi vertebral asilar	Lihat penjelasan – tanda bervariasi bergantung pada pembuluh yang tersumbat.	Sama seperti obstruksi sirkulasi karotis.	Sama seperti obstruksi sirkulasi karotis.
Stroke Hemoragik			
Perdarahan intracerebral spontan	Umumnya diasosiasikan dengan hipertensi; juga dengan gangguan perdarahan, angiopati amiloid. Perdarahan hipertensif umumnya terjadi di basal ganglia, pons,	CT non-kontras lebih baik dari pada MRI untuk mendeteksi perdarahan dengan durasi < 48 jam;	Turunkan tekanan darah sistolik ke 140 mmHg; perdarahan atau hematoma serebelar dengan efek desak massa mungkin memerlukan evakuasi pembedahan segera. AVM: reseksi bedah diindikasikan untuk mencegah terjadinya perdarahan lebih lanjut; modalitas lainnya untuk

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
	<p>thalamus, serebelum, dan lebih jarang di substansia alba serebral.</p>	<p>tes laboratorium untuk mengidentifikasi gangguan perdarahan: angiografi dapat diindikasikan untuk mengeksklusi aneurisma atau AVM pada pasien muda dengan hipertensi. <i>Jangan lakukan</i></p>	<p>menatalaksana AVM nonoperabel terdapat pada center terspesialisasi.</p>

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
<p>Perdarahan subaraknoid</p>	<p>Sakit kepala onset akut dideskripsikan sebagai sakit kepala terburuk, dapat menyebabkan penurunan kesadaran yang cepat; tanda-tanda iritasi meningeal sering muncul; etiologi biasanya berupa aneurisma atau AVM,</p>	<p>pungsi lumbal. CT untuk mengonfirmasi diagnosis; namun bisa mendapatkan hasil normal pada kasus-kasus jarang; jika CT negatif namun kecurigaan tinggi, lakukan pungsi lumbal untuk melihat sel darah merah atau</p>	<p>Turunkan tekanan darah sistolik ke 140 mmHg segera. Aneurisma: cegah perdarahan lanjutan dengan clipping aneurisma atau <i>coil embolization</i>; nimodipine dapat membantu mencegah vasospasme; setelah aneurisma teratasi, masukkan cairan IV dan jaga tekanan darah cukup tinggi untuk mencegah vasospasme; angioplasti dapat juga mengembalikan vasospasme simptomatik. AVM: seperti di atas.</p>

Tipe dan Subtipe Stroke	Fitur Klinis	Diagnosis	Tatalaksana
	namun 20% tidak memiliki sumber yang dapat diidentifikasi.	xanthochromia; angiografi untuk menentukan sumber perdarahan pada calon penerima terapi.	

AVMs, arteriovenous malformations; CTA, computed tomography angiography; MRA, magnetic resonance angiography.

1. Infark Lakunar

Infark lakunar adalah lesi kecil (biasanya berdiameter kurang dari 1,5 cm) yang terjadi pada distribusi arteriol penetrasi pendek di ganglia basalis, pons, serebelum, kapsula interna, talamus, dan, yang lebih jarang, materi putih serebral dalam (Tabel 24).

-3). Infark lakunar berhubungan dengan hipertensi atau diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dan telah ditemukan pada beberapa sindrom klinis, termasuk hemiparesis motorik murni kontralateral atau defisit hemisensori murni, ataksia ipsilateral dengan hemiparesis, dan disartria dengan kecanggungan tangan. Defisit neurologis dapat berkembang selama 24-36 jam sebelum stabil.

Mortalitas dini dan risiko kekambuhan stroke lebih tinggi pada pasien dengan infark nonlacunar dibandingkan dengan infark lakunar. Prognosis untuk pemulihan dari defisit yang dihasilkan oleh infark lakunar biasanya baik, dengan resolusi parsial atau lengkap terjadi selama 4-6 minggu berikutnya dalam banyak kasus. Pengobatan seperti yang dijelaskan untuk TIA dan infark serebral.

2. Infark Serebral

Oklusi trombotik atau emboli pada pembuluh darah besar menyebabkan infark serebral. Penyebabnya identik dengan gangguan yang menjadi

predisposisi TIA. Defisit yang dihasilkan tergantung pada pembuluh darah tertentu yang terlibat dan luasnya sirkulasi kolateral. Iskemia serebral menyebabkan pelepasan rangsang dan neuropeptida lain yang dapat menambah fluks kalsium ke dalam neuron, sehingga menyebabkan kematian sel dan meningkatkan defisit neurologis.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Onset biasanya tiba-tiba, dan mungkin hanya ada sedikit perkembangan kecuali karena pembengkakan otak. Evaluasi klinis harus selalu mencakup pemeriksaan jantung untuk mengetahui adanya murmur dan ketidakteraturan irama. Auskultasi pada pembuluh darah karotis atau subklavia dapat mengungkapkan bruit tetapi tidak cukup sensitif untuk menggantikan pencitraan vaskular.

1.Obstruksi sirkulasi karotis—Oklusi arteri serebri anterior distal dari sambungannya dengan arteri komunikan anterior menyebabkan kelemahan dan hilangnya sensorik kortikal pada tungkai

kontralateral dan terkadang kelemahan ringan pada lengan, terutama di bagian proksimal. Mungkin ada refleks menggenggam kontralateral, kekakuan paratonik, abulia (kurang inisiatif), atau kebingungan yang nyata. Inkontinensia urin tidak jarang, terutama jika gangguan perilaku mencolok. Infark serebral anterior bilateral kemungkinan besar menyebabkan perubahan perilaku dan gangguan memori yang nyata. Oklusi arteri serebri anterior unilateral proksimal dari sambungan dengan arteri komunikan anterior umumnya dapat ditoleransi dengan baik karena suplai kolateral dari sisi lain.

Oklusi arteri serebral tengah menyebabkan hemiplegia kontralateral, kehilangan hemisensori, dan hemianopia homonim (yaitu, kehilangan penglihatan simetris bilateral di setengah bidang visual), dengan mata menyimpang ke sisi lesi. Jika hemisfer dominan terlibat, afasia global juga ada. Mungkin tidak mungkin untuk membedakan ini secara klinis dari oklusi arteri karotis interna. Dengan oklusi salah satu arteri ini, mungkin juga ada pembengkakan hemisfer yang cukup besar selama 72

jam pertama. Misalnya, infark yang melibatkan satu hemisfer serebral dapat menyebabkan pembengkakan sedemikian rupa sehingga fungsi hemisfer lain atau batang otak rostral terganggu dan mengakibatkan koma. Oklusi cabang yang berbeda dari arteri serebral tengah menyebabkan temuan yang lebih terbatas. Misalnya, keterlibatan divisi superior di hemisfer dominan menyebabkan afasia ekspresif (Broca) yang dominan dan kelumpuhan kontralateral dan hilangnya sensasi di lengan, wajah dan, pada tingkat lebih rendah, kaki. Oklusi cabang inferior di hemisfer dominan menghasilkan afasia reseptif (Wernicke) dan defek lapang pandang homonim. Dengan keterlibatan hemisfer nondominan, bicara dan pemahaman dipertahankan, tetapi mungkin ada sindrom pengabaian hemispasial kiri atau defisit konstruksi dan visuospasial.

Oklusi **arteri retina oftalmika atau sentral** menyebabkan hilangnya penglihatan tanpa rasa sakit secara tiba-tiba dengan pucat retina dan bintik merah makula pada pemeriksaan funduskopi. Tiba-tiba, kehilangan penglihatan sementara pada satu mata

(**amaurosis fugax**) adalah TIA di wilayah arteri ini. Pasien dengan **arteri cilioretinal** (sekitar 25%) mungkin memiliki makula cadangan karena suplai darah kolateral.

2. Obstruksi Sirkulasi Vertebrobasilar—Oklesi **arteri serebral posterior** dapat menyebabkan sindrom thalamic di mana gangguan hemisensori kontralateral terjadi, diikuti dengan perkembangan nyeri spontan dan hiperpati. Sering ada hemianopia homonim *macular-sparing* dan kadang-kadang hemiparesis ringan, biasanya sementara. Tergantung pada lokasi lesi dan sirkulasi kolateral, keparahan defisit ini bervariasi dan defisit lain juga dapat terjadi, termasuk gerakan involunter dan aleksia. Oklesi arteri utama di luar asal cabang penembusnya dapat menyebabkan hemianopia *macular-sparing*.

Oklesi arteri vertebralis di bawah asal arteri spinalis anterior dan arteri serebelar inferior posterior mungkin secara klinis tidak terdengar karena sirkulasi dipertahankan oleh arteri vertebralis lainnya. Namun, jika arteri vertebralis yang tersisa secara kongenital kecil atau aterosklerotik parah,

defisit yang mirip dengan oklusi arteri basilar terlihat kecuali ada sirkulasi kolateral yang baik dari sirkulasi anterior melalui lingkaran Willis. Obstruksi **arteri serebelar inferior posterior** atau obstruksi arteri vertebralis tepat sebelum bercabang ke pembuluh ini menyebabkan **sindrom meduler lateral**, ditandai dengan vertigo dan nistagmus (nukleus vestibular), kehilangan sensorik spinotalamikus ipsilateral yang melibatkan wajah (nukleus trigeminal dan traktus), disfagia (nukleus ambiguus), ataksia ekstremitas (pedunkel serebelum inferior), dan sindrom Horner (serat simpatis descendens), dikombinasikan dengan kehilangan sensorik spinotalamikus kontralateral yang melibatkan tungkai.

Oklusi dari kedua **arteri vertebralis atau arteri basilar** menyebabkan koma dengan pupil pinpoint, quadriplegia lembek dan kehilangan sensorik, dan kelainan saraf kranial variabel. Dengan oklusi arteri basilar parsial, mungkin ada diplopia, kehilangan penglihatan, vertigo, disartria, ataksia, kelemahan atau gangguan sensorik di beberapa atau semua anggota badan, dan kelumpuhan saraf kranial diskrit.

Pada pasien dengan hemiplegia asal pontin, mata sering menyimpang ke sisi yang lumpuh, sedangkan pada pasien dengan lesi hemisfer, mata biasanya menyimpang dari sisi hemiplegia. Ketika arteri paramedian kecil yang timbul dari arteri basilar tersumbat, hemiplegia kontralateral dan defisit sensorik terjadi sehubungan dengan kelumpuhan saraf kranial ipsilateral pada tingkat lesi.

Oklusi salah satu **arteri serebelar mayor** menyebabkan vertigo, mual, muntah, nistagmus, dan ataksia ekstremitas ipsilateral. Kehilangan sensorik spinotalamikus kontralateral pada tungkai juga dapat terjadi. Ketulian akibat infark koklea dapat mengikuti oklusi arteri serebelar anterior inferior, yang juga dapat menyebabkan kehilangan dan kelemahan sensorik spinotalamikus wajah ipsilateral. Infark serebelar masif dapat menyebabkan hidrosefalus obstruktif, koma, herniasi tonsil, dan kematian.

B. Pencitraan

CT scan kepala (tanpa kontras) harus dilakukan segera, sebelum pemberian aspirin atau agen

antitrombotik lainnya, untuk menyingkirkan perdarahan otak (Tabel 24-3). CT relatif tidak sensitif terhadap stroke iskemik akut dalam 6-12 jam pertama, dan MRI berikutnya dengan urutan difusi-tertimbang membantu menentukan distribusi dan luasnya infark serta mengecualikan tumor atau pertimbangan diferensial lainnya. CT angiografi kepala dan leher harus dilakukan untuk mengidentifikasi oklusi pembuluh darah besar yang dapat menerima terapi endovaskular pada pasien yang datang dalam waktu 6 jam setelah onset stroke dan harus dipertimbangkan pada mereka yang datang antara 6 dan 24 jam, bersama dengan studi perfusi CT. Terlepas dari waktu presentasi, pencitraan pembuluh darah serviks diindikasikan sebagai bagian dari pencarian untuk mengidentifikasi sumber stroke. Pada pasien dengan PFO dan stroke kriptogenik, pembuluh darah intrakranial harus dicitrakan untuk menyingkirkan aterosklerosis pembuluh darah besar sebelum penutupan PFO dapat dipertimbangkan.

C. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Investigasi harus mencakup hitung darah lengkap, penentuan glukosa darah, dan panel lipid puasa. Tes serologi untuk sifilis dan infeksi HIV dapat disertakan tergantung pada keadaan. Skrining antibodi antifosfolipid (antikoagulan lupus, antikardiolipin, dan antibodi antibeta2-glikoprotein); mutasi faktor V Leiden; kelainan protein C, protein S, atau antitrombin; atau mutasi gen protrombin diindikasikan hanya jika dicurigai adanya kelainan hiperkoagulasi (misalnya, pasien muda tanpa faktor risiko stroke yang jelas) atau perlu disingkirkan jika penutupan PFO sedang dipertimbangkan. Sementara peningkatan homosistein serum merupakan faktor risiko stroke, menurunkan kadar homosistein dengan suplemen vitamin belum terbukti menurunkan risiko stroke, dan oleh karena itu, pemeriksaan homosistein secara rutin tidak dianjurkan. Elektrokardiografi atau pemantauan jantung terus menerus selama minimal 24 jam akan membantu menyingkirkan infark miokard baru-baru ini atau aritmia jantung yang mungkin menjadi sumber embolisasi. Sementara fibrilasi atrium akan ditemukan pada sekitar 10%

pasien dengan stroke iskemik selama rawat inap mereka, diperkirakan bahwa aritmia akan ditemukan pada 10% tambahan dengan pemantauan EKG rawat jalan yang berkepanjangan setelah keluar; pengujian ini diindikasikan dalam kasus di mana fibrilasi atrium dicurigai (misalnya, stroke nonlacunar dan pembesaran atrium kiri pada ekokardiografi atau kurangnya aterosklerosis intrakranial atau karotis) tetapi belum terbukti. Ekokardiografi (dengan kontras salin teragitasi) harus dilakukan pada kasus stroke nonlacunar untuk menyingkirkan penyakit katup, pirau kanan-ke-kiri, dan trombus jantung. Kultur darah harus dilakukan jika dicurigai endokarditis tetapi tidak diperlukan secara rutin. Pemeriksaan cairan serebrospinal tidak selalu diperlukan tetapi dapat membantu jika dicurigai adanya vaskulitis serebral atau penyebab inflamasi atau infeksi lain dari stroke, tetapi harus ditunda sampai setelah CT atau MRI untuk menyingkirkan risiko herniasi karena efek massa.

Terapi

Penatalaksanaan dibagi menjadi fase akut dan kronis: yang pertama ditujukan untuk meminimalkan kecacatan dan yang kedua untuk mencegah stroke berulang. Kombinasi terapi trombolisis dan endovaskular tersedia untuk pasien yang datang dalam waktu 24 jam setelah onset stroke, ditentukan oleh saat pasien terakhir normal.

Terapi trombolitik intravena dengan aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rtPA; 0,9 mg/kg hingga maksimum 90 mg, dengan 10% diberikan sebagai bolus selama 1 menit dan sisanya selama 1 jam) meningkatkan kemungkinan pemulihan tanpa kecacatan yang signifikan pada 90 hari dari 26% menjadi 39% jika diberikan dalam waktu 3 jam dari onset stroke; masih efektif hingga 4,5 jam dari onset stroke. Pengobatan harus dimulai sesegera mungkin; hasil berhubungan langsung dengan waktu dari onset stroke hingga pengobatan. Trombolisis intravena disetujui di Eropa untuk digunakan hingga 4,5 jam sejak onset stroke tetapi hanya hingga 3 jam di Amerika Serikat, meskipun penggunaan di luar label selama jendela 3 hingga 4,5 jam adalah standar. Pada

pasien dengan tekanan sistolik lebih besar dari 185 mm Hg atau tekanan diastolik lebih besar dari 110 mm Hg, tekanan darah harus diturunkan menjadi kurang dari 185/110 mm Hg dengan labetalol atau nicardipine intravena untuk memungkinkan pemberian rtPA. Karena risiko perdarahan, rtPA tidak boleh digunakan lebih dari 4,5 jam, atau dalam situasi lain di mana secara medis dikontraindikasikan, meskipun beberapa bukti menunjukkan pasien dengan jaringan iskemik tetapi tidak infark yang diidentifikasi oleh pencitraan perfusi otomatis atau MRI dapat dirawat hingga 9 jam setelah onset atau saat bangun dengan gejala stroke. Beberapa percobaan acak telah menunjukkan peningkatan kemungkinan mencapai kemandirian fungsional setelah embolektomi mekanik endovaskular oleh stent retriever sebagai tambahan untuk rtPA intravena. Pasien dengan oklusi pembuluh darah besar (sekitar 20% dari pasien dengan stroke iskemik akut) di mana pengobatan dapat dimulai dalam waktu 6 jam dari onset stroke memenuhi syarat untuk embolektomi, seperti juga

pasien yang datang antara 6 jam dan 24 jam dan juga memiliki iskemik yang besar. penumbra diidentifikasi oleh CT perfusi, MRI perfusi, atau MRI difusi-tertimbang.

Penatalaksanaan awal dari stroke yang lengkap memerlukan tindakan suportif umum. Manajemen di unit perawatan stroke telah terbukti meningkatkan hasil, kemungkinan karena rehabilitasi dini dan pencegahan komplikasi medis. Selama tahap akut, mungkin ada pembengkakan dan edema otak yang nyata, dengan gejala dan tanda peningkatan tekanan intrakranial, defisit neurologis yang meningkat, atau sindrom herniasi. Peningkatan tekanan intrakranial dikelola oleh elevasi kepala dan agen osmotik seperti manitol. Pemeliharaan tekanan perfusi serebral yang memadai membantu mencegah iskemia lebih lanjut. Hemikraniektomi dekompresi dini (dalam 48 jam setelah onset stroke) untuk infark arteri serebral tengah ganas mengurangi mortalitas dan meningkatkan hasil fungsional. Upaya untuk menurunkan tekanan darah pasien hipertensi selama fase akut (yaitu, dalam 72 jam) dari stroke umumnya

harus dihindari kecuali tujuannya adalah untuk memungkinkan pemberian rtPA yang aman, karena hilangnya autoregulasi serebral, dan menurunkan tekanan darah. tekanan darah lebih lanjut dapat membahayakan daerah iskemik. Namun, jika tekanan sistolik melebihi 220 mm Hg, dapat diturunkan dengan labetalol intravena atau nicardipine dengan pemantauan terus menerus hingga 170-200 mm Hg, dan kemudian setelah 72 jam, dapat diturunkan lebih lanjut hingga kurang dari 140/90 mm Hg. Peningkatan tekanan darah biasanya tidak diperlukan pada pasien dengan hipotensi relatif tetapi pemeliharaan hidrasi intravena penting.

Tindakan profilaksis dan medis dibahas di bagian TIA dan harus memandu manajemen. Setelah perdarahan telah disingkirkan oleh CT, aspirin (325 mg per oral setiap hari) segera dimulai kecuali pasien menerima trombolisis, dalam hal ini aspirin dimulai setelah CT tindak lanjut mengesampingkan perdarahan terkait trombolitik pada 24 jam. Terapi antiplatelet ganda harus digunakan selama 21 hari pada pasien dengan stroke ringan (Skala Stroke

National Institutes of Health 3 atau kurang). Obat antikoagulan dimulai bila ada indikasi, seperti yang dibahas pada bagian TIA. Umumnya tidak ada keuntungan dalam penundaan, dan ketakutan umum menyebabkan perdarahan ke daerah yang sebelumnya mengalami infark salah tempat, karena ada risiko yang jauh lebih besar untuk emboli lebih lanjut ke sirkulasi serebral jika pengobatan dihentikan.

Terapi fisik memiliki peran penting dalam pengelolaan pasien dengan gangguan fungsi motorik. Gerakan pasif pada tahap awal akan membantu mencegah kontraktur. Saat kerja sama meningkat dan beberapa pemulihan dimulai, gerakan aktif akan meningkatkan kekuatan dan koordinasi. Dalam semua kasus, mobilisasi dini dan rehabilitasi aktif adalah penting. Terapi okupasi dapat meningkatkan moral dan keterampilan motorik, sementara terapi wicara dapat membantu afasia ekspresif atau disartria. Karena risiko disfagia setelah stroke, akses ke makanan dan minuman biasanya dibatasi sampai evaluasi menelan yang tepat; kepala tempat tidur

harus tetap tinggi untuk mencegah aspirasi. Kateter urin tidak boleh dipasang dan, jika dipasang, dilepas dalam waktu 24-48 jam.

Prognosis

Prognosis untuk bertahan hidup setelah infark serebral lebih baik daripada setelah perdarahan serebral atau subarachnoid. Pasien yang menerima pengobatan dengan rtPA setidaknya 30% lebih mungkin untuk memiliki kecacatan minimal atau tidak ada dalam 3 bulan dibandingkan mereka yang tidak diobati dengan cara ini. Mereka yang diobati dengan embolektomi mekanik juga setidaknya 30% lebih mungkin untuk mencapai kemandirian fungsional. Hilangnya kesadaran setelah infark serebral menyiratkan prognosis yang lebih buruk daripada sebaliknya. Luasnya infark menentukan potensi rehabilitasi. Pasien yang pernah mengalami infark serebral berisiko mengalami stroke tambahan dan infark miokard. Tindakan profilaksis yang dibahas sebelumnya mengurangi risiko ini. Terapi antiplatelet mengurangi tingkat kekambuhan sebesar 30% di antara pasien tanpa penyebab jantung untuk

stroke yang bukan kandidat untuk endarterektomi karotis. Namun demikian, risiko kumulatif kekambuhan stroke noncardioembolic masih 3-7% per tahun.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien harus dirawat inap, terutama di unit rawat khusus stroke.

- Albers GW et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 2;378(8):708–18. [PMID: 29364767]
- Muth CC. JAMA patient page. Recovery after stroke. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2440. [PMID: 27959997]
- Nogueira RG et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21. [PMID: 29129157]
- Powers WJ et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344–418. [PMID: 31662037]

3. Perdarahan Intraserebral

Perdarahan intraserebral nontraumatik spontan pada pasien tanpa bukti angiografik dari anomali vaskular terkait (misalnya aneurisma atau angioma) biasanya disebabkan oleh hipertensi. Dasar patologis dari perdarahan mungkin adalah adanya mikroaneurisma yang berkembang pada pembuluh darah yang mengalami perforasi pada pasien hipertensi. Perdarahan intraserebral hipertensi paling sering terjadi di ganglia basalis, pons, talamus, serebelum dan lebih jarang di substansia alba serebral. Perdarahan dapat meluas ke sistem ventrikel atau ruang subarachnoid, dan kemudian ditemukan tanda-tanda iritasi meningeal. Pada orang dewasa yang lebih tua, angiopati amiloid serebral merupakan penyebab penting dan sering lainnya dari perdarahan, yang biasanya berdistribusi lobar, kadang-kadang berulang, dan terkait dengan prognosis langsung yang lebih baik daripada perdarahan hipertensi.

Malformasi arteriovenosa merupakan penyebab penting perdarahan intraserebral pada pasien yang lebih muda.

Penyebab lain dari perdarahan intraserebral nontraumatic termasuk gangguan hematologi dan perdarahan (misalnya, leukemia, trombositopenia, hemofilia, atau koagulasi intravaskular diseminata), terapi antikoagulan, penyakit hati, asupan alkohol yang tinggi, penyalahgunaan kokain dan metamfetamin, ensefalitis herpes simpleks, vaskulitis, penyakit moyamoya, sindrom vasokonstriksi serebral reversibel, dan tumor otak primer atau sekunder. Ada juga hubungan dengan usia lanjut dan jenis kelamin laki-laki. Perdarahan terutama ke dalam ruang subarachnoid ketika terjadi dari aneurisma intrakranial, tetapi mungkin juga sebagian intraparenkim. Perdarahan juga dapat terjadi pada infark serebral arteri dan vena.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Dengan perdarahan ke hemisfer serebral, kesadaran pada awalnya hilang atau terganggu pada sekitar

setengah pasien. Muntah terjadi sangat sering pada awal perdarahan, dan kadang-kadang ada sakit kepala. Gejala dan tanda fokal kemudian berkembang, tergantung pada lokasi perdarahan. Dengan perdarahan hipertensi, umumnya ada defisit neurologis yang berkembang pesat dengan hemiplegia atau hemiparesis. Gangguan hemisensori juga hadir dengan lesi yang lebih dalam. Dengan lesi putamen, hilangnya pandangan lateral konjugasi mungkin mencolok. Dengan perdarahan thalamic, mungkin ada kehilangan pandangan ke atas, deviasi mata ke bawah atau miring, kelumpuhan pandangan lateral, dan ketidaksetaraan pupil.

Perdarahan serebelum dapat muncul dengan onset mual dan muntah yang tiba-tiba, ketidakseimbangan, ataksia gaya berjalan, tungkai, atau batang tubuh; sakit kepala; dan kehilangan kesadaran yang dapat berakhir fatal dalam 48 jam. Perdarahan pons menyebabkan beberapa kombinasi kelumpuhan pandangan konjugat lateral ke sisi lesi; pupil reaktif kecil; hemiplegia kontralateral; kelemahan wajah perifer; dan respirasi periodik. Tanda-tanda ini

mungkin bilateral dengan perdarahan pons yang lebih besar, dan pasien mungkin mengalami *locked-in syndrome*, dengan quadriplegia dan kesadaran yang terjaga.

B. Pencitraan

Pemindaian CT (tanpa kontras) penting tidak hanya dalam memastikan bahwa telah terjadi perdarahan tetapi juga dalam menentukan ukuran dan lokasi hematoma. MRI sama sensitifnya ketika urutan tertimbang kerentanan magnetik (misalnya, *gamma* gradien) digunakan. Jika kondisi pasien memungkinkan intervensi lebih lanjut, angiografi CT, angiografi MR, atau angiografi serebral dapat dilakukan untuk menentukan apakah terdapat aneurisma atau malformasi arteriovenosa. Pada pasien di bawah usia 55 tahun dengan perdarahan lobar dan tidak ada riwayat hipertensi, MRI dengan kontras dapat menunjukkan penyebab nonhipertensi, seperti neoplasma yang mendasari.

C. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Hitung darah lengkap, jumlah trombosit, protrombin dan waktu tromboplastin parsial, tes biokimia hati,

dan tes fungsi ginjal dapat mengungkapkan penyebab predisposisi perdarahan. Pungsi lumbal merupakan kontraindikasi karena dapat memicu sindrom herniasi pada pasien dengan hematoma besar, dan CT scan lebih unggul dalam mendeteksi perdarahan intraserebral.

Terapi

Pasien harus dirawat di unit perawatan intensif untuk observasi dan perawatan suportif. Tekanan darah sistolik harus diturunkan sampai 140 mm Hg dengan labetalol intravena atau nicardipine, meskipun uji coba secara acak menargetkan tekanan darah sistolik kurang dari 140 mm Hg dan kurang dari 180 mm Hg belum menunjukkan perbedaan hasil. Trombositopenia harus diobati dengan transfusi trombosit; ambang spesifik untuk pengobatan dan jumlah trombosit tujuan setelah transfusi bervariasi dengan karakteristik pasien dan pengalaman penyedia. Koagulopati harus dibalik dengan menggunakan plasma beku segar, konsentrat kompleks protrombin, vitamin K, atau agen

pembalikan spesifik (misalnya, protamin untuk heparin; idarucizumab untuk dabigatran; dan andexanet alfa untuk apixaban, betrixaban, edoxaban, dan rivaroxaban). Terapi hemostatik dengan faktor VII teraktivasi rekombinan pada pasien tanpa koagulopati yang mendasari belum meningkatkan kelangsungan hidup atau hasil fungsional. Tekanan intrakranial mungkin memerlukan pemantauan dan terapi osmotik. Drainase ventrikel mungkin diperlukan pada pasien dengan perdarahan intraventrikular dan hidrosefalus akut. Dekompresi dapat membantu bila hematoma superfisial pada substansia alba serebral menimbulkan efek massa dan menyebabkan herniasi yang baru jadi. Pada pasien dengan perdarahan serebelar yang mengalami perburukan neurologis atau yang memiliki kompresi batang otak atau hidrosefalus, evakuasi hematoma secara bedah segera adalah tepat karena perburukan spontan yang tidak dapat diprediksi dapat menyebabkan hasil yang fatal dan karena pengobatan operatif dapat menyebabkan resolusi lengkap dari defisit klinis. Pengobatan lesi struktural yang

mendasari atau gangguan perdarahan tergantung pada sifatnya. Tidak ada pengobatan khusus untuk angiopati amiloid serebral.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien harus dirawat inap, terutama di unit rawat khusus stroke.

Hemphill JC III et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032–60. [PMID: 26022637]

4. Perdarahan Subaraknoid Spontan

ESSENSIAL

- Sakit kepala berat “*thunderclap*” yang tiba-tiba
 - Tanda iritasi meningeal biasanya dapat ditemui.
 - Penurunan kesadaran sering terjadi.
-

➤ Defisit fokal jarang ditemui.

Pertimbangan Umum

Antara 5% dan 10% stroke disebabkan oleh perdarahan subarachnoid. Trauma adalah penyebab paling umum dari perdarahan subarachnoid, yang prognosinya tergantung pada tingkat keparahan cedera kepala. Perdarahan subarachnoid spontan (nontraumatik) sering terjadi akibat pecahnya aneurisma sakular arteri ("berry") atau dari malformasi arteriovenosa.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Perdarahan subarachnoid memiliki gambaran klinis yang khas. Onsetnya adalah dengan sakit kepala mendadak ("thunderclap") dengan tingkat keparahan yang belum pernah dialami pasien sebelumnya. Hal ini dapat diikuti oleh mual dan muntah dan dengan hilangnya atau gangguan kesadaran yang dapat bersifat sementara atau berlanjut menjadi koma yang semakin dalam dan kematian. Jika kesadaran

kembali, pasien sering bingung dan mudah tersinggung dan mungkin menunjukkan gejala lain dari status mental yang berubah. Pemeriksaan neurologis umumnya menunjukkan kaku kuduk dan tanda-tanda iritasi meningeal lainnya, kecuali pada pasien yang sangat koma.

Kebanyakan aneurisma tidak menunjukkan gejala sampai mereka pecah, tetapi mereka dapat menyebabkan defisit neurologis fokal dengan menekan struktur yang berdekatan. Kadang-kadang pasien dengan aneurisma mengalami sakit kepala, kadang disertai mual dan leher kaku, beberapa jam atau hari sebelum terjadi perdarahan subarachnoid masif. Ini telah dikaitkan dengan "peringatan kebocoran" sejumlah kecil darah dari aneurisma.

Kebanyakan aneurisma tidak menunjukkan gejala sampai mereka pecah, tetapi mereka dapat menyebabkan defisit neurologis fokal dengan menekan struktur yang berdekatan. Kadang-kadang pasien dengan aneurisma mengalami sakit kepala, kadang disertai mual dan leher kaku, beberapa jam atau hari sebelum terjadi perdarahan subarachnoid

masif. Ini telah dikaitkan dengan "peringatan kebocoran" sejumlah kecil darah dari aneurisma.

Risiko perdarahan subarachnoid yang lebih tinggi dikaitkan dengan usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, etnis non-kulit putih, hipertensi, merokok tembakau, konsumsi alkohol yang tinggi (melebihi 150 g per minggu), gejala sebelumnya, aneurisma sirkulasi posterior, dan aneurisma yang lebih besar. Tanda-tanda neurologis fokal biasanya tidak ada tetapi, jika ada, dapat berhubungan dengan hematoma intraserebral fokal (dari malformasi arteriovenosa) atau dengan iskemia di wilayah pembuluh darah dengan aneurisma yang pecah.

B. Pencitraan

CT scan (sebaiknya dengan CT angiografi) harus dilakukan segera untuk memastikan bahwa perdarahan telah terjadi dan untuk mencari petunjuk mengenai sumbernya. Lebih disukai daripada MRI karena lebih cepat dan lebih sensitif dalam mendeteksi perdarahan dalam 24 jam pertama. Temuan CT kadang-kadang normal pada pasien dengan dugaan perdarahan, dan cairan serebrospinal

kemudian harus diperiksa untuk mengetahui adanya darah atau xanthochromia sebelum kemungkinan perdarahan subarachnoid diabaikan.

Arteriografi serebral dilakukan untuk menentukan sumber perdarahan. Secara umum, arteriografi karotis bilateral dan vertebral diperlukan karena aneurisma sering multipel, sedangkan malformasi arteriovenosa dapat disuplai dari beberapa sumber. Prosedur ini memungkinkan ahli radiologi intervensi untuk mengobati aneurisma yang mendasari atau malformasi arteriovenosa dengan berbagai teknik. Jika arteriogram tidak menunjukkan kelainan, pemeriksaan harus diulang setelah 2 minggu karena vasospasme atau trombus mungkin telah mencegah deteksi aneurisma atau anomali vaskular lainnya selama studi awal. CT atau MR angiografi juga dapat mengungkapkan tetapi kurang sensitif dibandingkan arteriografi konvensional.

C. Hasil Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Cairan serebrospinal menunjukkan peningkatan jumlah sel darah merah. Perdarahan subarachnoid dapat dibedakan dari pungsi lumbal traumatis dengan

kurangnya pembersihan sel darah merah dari tabung pertama dan keempat cairan serebrospinal atau dengan adanya xanthochromia, yang terjadi karena lisis sel darah merah dan memakan waktu setidaknya 2 jam. mengembangkan. Jumlah sel darah merah absolut juga membantu: dengan tidak adanya xanthochromia, jumlah sel darah merah kurang dari $2000 \times 10^6/L$ sangat tidak mungkin disebabkan oleh perdarahan subarachnoid. Bukti elektrokardiografi aritmia atau iskemia miokard telah dijelaskan dengan baik dan mungkin berhubungan dengan aktivitas simpatis yang berlebihan. Leukositosis perifer dan glikosuria transien juga merupakan temuan umum.

Terapi

Semua pasien harus dirawat di rumah sakit dan diperiksa oleh ahli saraf. Langkah-langkah yang diuraikan di bawah dalam bagian tentang pingsan dan koma diterapkan pada pasien koma. Pasien yang sadar harus dibaringkan di tempat tidur, disarankan untuk tidak melakukan aktivitas atau mengejan, diobati sesuai gejala untuk sakit kepala dan

kecemasan, dan diberikan obat pencahar atau pelunak tinja. Tekanan darah sistolik harus diturunkan sampai 140 mm Hg sampai aneurisma diobati secara definitif. Profilaksis kejang tidak diperlukan kecuali kejang telah terjadi (lihat Tabel 24-2). Pasien umumnya dirawat di rumah sakit setidaknya selama 14 hari untuk memantau, mencegah, dan mengobati vasospasme.

Tujuan utama pengobatan adalah untuk mencegah perdarahan lebih lanjut. Risiko perdarahan lebih lanjut dari aneurisma yang pecah paling besar dalam beberapa hari setelah perdarahan pertama; sekitar 20% pasien akan mengalami perdarahan lebih lanjut dalam waktu 2 minggu dan 40% dalam waktu 6 bulan. Perawatan definitif, idealnya dalam waktu 2 hari setelah perdarahan, memerlukan pembedahan pemotongan aneurisma atau perawatan endovaskular dengan embolisasi koil; yang terakhir kadang-kadang layak bahkan untuk aneurisma yang tidak dapat dioperasi dan memiliki morbiditas yang lebih rendah daripada pembedahan.

Komplikasi

Perdarahan subarachnoid spontan dapat menyebabkan komplikasi yang parah, sehingga pemantauan diperlukan, biasanya di unit perawatan intensif. Hemiplegia atau defisit fokal lainnya kadang-kadang dapat mengikuti perdarahan aneurisma setelah penundaan 2-14 hari karena spasme arteri fokal. Etiologi **vasospasme** tidak pasti dan kemungkinan multifaktorial, dan kadang-kadang menyebabkan iskemia atau infark serebral yang signifikan dan selanjutnya dapat memperburuk peningkatan tekanan intrakranial yang ada. Ultrasonografi Doppler transkraniyal dapat digunakan untuk menyaring vasospasme secara noninvasif, tetapi arteriografi konvensional diperlukan untuk mendokumentasikan dan mengobati vasospasme ketika kecurigaan klinis tinggi. Nimodipine telah terbukti mengurangi kejadian defisit iskemik dari spasme arteri; dosis 60 mg setiap 4 jam secara oral selama 21 hari diberikan sebagai profilaksis untuk semua pasien. Setelah pembedahan penghilangan semua aneurisma, vasospasme simptomatik juga dapat diobati dengan ekspansi volume intravaskular

dan hipertensi yang diinduksi; angioplasti balon transluminal dari pembuluh darah intrakranial yang terlibat juga membantu.

Hidrosefalus akut, yang kadang-kadang terjadi karena gangguan aliran keluar cairan serebrospinal oleh darah subarachnoid, harus dicurigai jika pasien memburuk secara klinis; CT scan ulang harus diperoleh. Hidrosefalus akut sering menyebabkan hipertensi intrakranial yang cukup parah sehingga memerlukan tirai cairan serebrospinal intraventrikular sementara, dan lebih jarang berkepanjangan atau permanen. Pembuangan garam ginjal adalah komplikasi lain dari perdarahan subarachnoid yang dapat berkembang secara tiba-tiba selama beberapa hari pertama rawat inap. Hiponatremia dan edema serebral yang dihasilkan dapat memperburuk hipertensi intrakranial dan mungkin memerlukan pengobatan yang dititrisi dengan hati-hati dengan natrium klorida oral atau larutan natrium hiperosmotik intravena. Pengukuran harian kadar natrium serum memungkinkan deteksi dini komplikasi ini. Hipopituitarisme dapat terjadi

sebagai komplikasi lanjut dari perdarahan subarachnoid.

Lawton MT et al. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):257–66. [PMID: 28723321]

Lindgren A et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 15;8:CD003085. [PMID: 30110521]

Perry JJ et al. Validation of the Ottawa subarachnoid hemorrhage rule in patients with acute headache. *CMAJ*. 2017 Nov 13;189(45):E1379–85. [PMID: 29133539]

5. Aneurisma Intrakranial

ESSENSIAL

- Perdarahan subaraknoid atau defisit fokal.
- Gambaran radiologis yang abnormal.

Pertimbangan Umum

Aneurisma sakular (aneurisma "berry") cenderung terjadi pada percabangan arteri, seringkali multipel (20% kasus), dan biasanya tanpa gejala. Mereka berhubungan dengan penyakit ginjal polikistik, penyakit moyamoya, aldosteronisme familial tipe 1, dan koarktasio aorta. Faktor risiko pembentukan aneurisma termasuk merokok, hipertensi, dan jenis kelamin perempuan. Sebagian besar aneurisma terletak di bagian anterior circulus Willis—khususnya pada arteri komunikans anterior atau posterior, pada percabangan arteri serebri media, dan pada percabangan arteri karotis interna. Aneurisma mikotik akibat emboli septik terjadi pada pembuluh darah yang lebih distal dan sering pada permukaan kortikal. Komplikasi paling signifikan dari aneurisma intrakranial adalah perdarahan subarachnoid, yang dibahas pada bagian sebelumnya.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Aneurisma dapat menyebabkan defisit neurologis fokal dengan menekan struktur yang berdekatan. Namun, sebagian besar tidak menunjukkan gejala

atau hanya menimbulkan gejala nonspesifik sampai pecah, yang pada saat itu terjadi perdarahan subarachnoid. Manifestasi, komplikasi, dan manajemennya telah dijelaskan pada bagian sebelumnya.

B. Pencitraan

Evaluasi definitif adalah dengan angiografi pengurangan digital (karotid bilateral dan studi vertebral), yang umumnya menunjukkan ukuran dan lokasi lesi, kadang-kadang menunjukkan aneurisma multipel, dan dapat menunjukkan spasme arteri jika terjadi ruptur. Visualisasi dengan CT atau MR angiografi biasanya tidak memadai jika pengobatan operatif sedang dipertimbangkan karena lesi mungkin multipel dan lesi kecil kadang-kadang terlewatkan, tetapi modalitas ini dapat digunakan untuk menyaring pasien yang memiliki dua atau lebih kerabat tingkat pertama dengan aneurisma intrakranial.

Tatalaksana

Tujuan utama pengobatan adalah untuk mencegah perdarahan. Penatalaksanaan ruptur aneurisma

dijelaskan pada bagian perdarahan subarachnoid. Aneurisma yang simtomatik tetapi tidak ruptur memerlukan perawatan segera, baik secara pembedahan atau dengan teknik endovaskular. Keputusan untuk mengobati atau memantau aneurisma tanpa gejala yang ditemukan secara kebetulan rumit dan tergantung pada ukuran aneurisma, lokasi, faktor risiko ruptur, dan morbiditas terkait pengobatan; skor risiko untuk memandu pengambilan keputusan tersedia.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Semua pasien dengan perdarahan subarakhnoid
- Semua pasien dengan hasil radiologis yang mendukung.
- Semua pasien yang akan menjalani terapi pembedahan atau endovaskular.

Hackenberg KAM et al. Unruptured intracranial aneurysms. Stroke. 2018. Sep;49(9):2268–75. [PMID: 30355003]

6. Malformasi Arteriovena

ESSENSIAL

- Onset tiba-tiba dari perdarahan subaraknoid dan intraserebral.
- Tanda-tanda neurologis khas yang menunjukkan regio dari otak yang terkena.
- Tanda-tanda radang meningeal pada pasien muncul ketika terjadi perdarahan subaraknoid.
- Kejang atau defisit fokal dapat muncul.

Pertimbangan Umum

Malformasi arteriovenosa adalah malformasi vaskular kongenital yang dihasilkan dari malformasi lokal dari bagian pleksus vaskular primitif dan terdiri dari komunikasi arteriovenosa yang abnormal tanpa

kapiler yang mengganggu. Ukurannya bervariasi, mulai dari lesi masif yang diberi makan oleh banyak pembuluh darah dan melibatkan sebagian besar otak hingga lesi yang sangat kecil sehingga sulit diidentifikasi pada arteriografi, pembedahan, atau otopsi. Pada sekitar 10% kasus, terdapat aneurisma arteri yang terkait, sementara 1-2% pasien yang datang dengan aneurisma memiliki malformasi arteriovenosa yang terkait. Presentasi klinis mungkin berhubungan dengan perdarahan dari malformasi atau aneurisma terkait atau mungkin berhubungan dengan iskemia serebral karena pengalihan darah oleh pira arteriovenosa anomali atau karena stagnasi vena. Perkembangan otak yang tidak normal, kompresi atau distorsi jaringan serebral yang berdekatan oleh pembuluh anomali yang membesar, dan gliosis progresif karena faktor mekanis dan iskemik juga dapat berkontribusi.

Manifestasi Klinis

Kebanyakan malformasi arteriovenosa serebral adalah supratentorial, biasanya terletak di wilayah arteri serebral tengah. Hingga 70% mengalami

perdarahan di beberapa titik dalam riwayat alami mereka, paling sering sebelum pasien mencapai usia 40 tahun. Malformasi arteriovenosa yang telah berdarah sekali lebih mungkin untuk berdarah lagi, pada tingkat perkiraan 4,5% per tahun. Risiko perdarahan yang lebih tinggi juga diamati jika ada aneurisma terkait, drainase vena dalam, atau lokasi otak dalam; ukuran malformasi dan jenis kelamin tidak berhubungan dengan risiko perdarahan.

A. Gejala dan Tanda

Gejala awal terdiri dari perdarahan pada 30-60% kasus, kejang berulang pada 20-40%, sakit kepala pada 5-25%, dan keluhan lain-lain (termasuk defisit fokal) pada 10-15%. Perdarahan umumnya intraserebral serta ke dalam ruang subarachnoid dan berakibat fatal pada sekitar 10% kasus. Kejang lebih mungkin terjadi pada malformasi arteriovenosa frontal atau parietal. Sakit kepala sangat mungkin terjadi ketika arteri karotis eksternal terlibat dalam malformasi. Ini kadang-kadang mensimulasikan migrain, tetapi lebih sering bersifat nonspesifik, dengan tidak ada yang menunjukkan lesi struktural

yang mendasarinya. Malformasi arteriovenosa batang otak dan serebelar dapat menyebabkan hidrosefalus obstruktif.

Pada pasien dengan perdarahan subarachnoid, pemeriksaan dapat mengungkapkan status mental yang abnormal dan tanda-tanda iritasi meningeal. Temuan tambahan dapat membantu melokalisasi lesi dan kadang-kadang menunjukkan bahwa tekanan intrakranial meningkat. Bruit kranial selalu menunjukkan kemungkinan malformasi arteriovenosa serebral, tetapi bruit juga dapat ditemukan pada aneurisma, meningioma, fistula arteriovenosa didapat, dan malformasi arteriovenosa yang melibatkan kulit kepala, calvarium, atau orbit. Bruit paling baik terdengar pada mata ipsilateral atau regio mastoid dan dapat membantu dalam lateralisasi tetapi tidak membantu dalam lokalisasi. Tidak adanya bruit tidak menyingkirkan kemungkinan malformasi arteriovenosa.

B. Pencitraan

Pada pasien dengan kecurigaan perdarahan, CT scan menunjukkan apakah perdarahan subarachnoid atau

intraserebral baru-baru ini terjadi, membantu melokalisasi sumbernya, dan dapat mengungkapkan malformasi arteriovenosa. Ketika perdarahan intrakranial dikonfirmasi tetapi sumber perdarahan tidak jelas pada CT scan, arteriografi diperlukan untuk menyingkirkan aneurisma atau malformasi arteriovenosa. Angiografi MR dan CT tidak cukup sensitif untuk tujuan ini. Bahkan jika temuan pada CT scan menunjukkan malformasi arteriovenosa, arteriografi diperlukan untuk menetapkan sifat lesi dengan pasti dan untuk menentukan gambaran anatominya sehingga pengobatan dapat direncanakan. Pemeriksaan umumnya harus mencakup kekeruhan bilateral dari arteri karotis internal dan eksternal dan arteri vertebralis.

Pada pasien yang datang tanpa perdarahan, CT scan atau MRI biasanya mengungkapkan kelainan yang mendasarinya, dan MRI sering juga menunjukkan bukti perdarahan lama atau baru yang mungkin asimtomatik. Sifat dan anatomi rinci dari setiap lesi fokal yang diidentifikasi dengan cara ini

digambarkan dengan angiografi, terutama jika perawatan operatif sedang dipertimbangkan.

Terapi

Perawatan bedah untuk mencegah perdarahan lebih lanjut dibenarkan pada pasien dengan malformasi arteriovenosa yang mengalami perdarahan, asalkan lesi dapat diakses dan pasien memiliki harapan hidup yang wajar. Perawatan bedah juga tepat jika tekanan intrakranial meningkat dan untuk mencegah perkembangan lebih lanjut dari defisit neurologis fokal. Pada pasien yang hanya mengalami kejang, pengobatan antikonvulsan biasanya cukup (Tabel 24-2), dan pengobatan operatif tidak diperlukan kecuali kejang tidak dapat dikontrol secara medis.

Perawatan operatif definitif terdiri dari eksisi malformasi arteriovenosa jika dapat diakses melalui pembedahan. Radiosurgery stereotactic digunakan untuk mengobati malformasi arteriovenosa serebral yang tidak dapat dioperasi. Malformasi arteriovenosa yang tidak dapat dioperasi karena lokasinya terkadang hanya diobati dengan embolisasi; meskipun risiko perdarahan tidak berkurang, defisit

neurologis dapat distabilkan atau bahkan dibalik dengan prosedur ini. Embolisasi lebih sering dilakukan sebagai tambahan untuk operasi atau radiosurgery; itu juga digunakan untuk mengobati aneurisma intranidal.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Semua pasien dengan perdarahan subaraknoid atau serebral.
- Semua pasien dengan hasil radiologis yang mendukung.
- Semua pasien yang akan menjalani terapi pembedahan atau endovaskular.

Osburn JW et al. Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:25–9. [PMID: 28552148]

7. Trombosis Vena Intrakranial

Trombosis vena intrakranial dapat terjadi sehubungan dengan infeksi intrakranial atau maksilofasial, keadaan hiperkoagulasi, polisitemia, penyakit sel sabit, penyakit jantung bawaan sianotik, dan pada kehamilan atau selama masa nifas. Faktor genetik juga penting. Gangguan ini ditandai dengan sakit kepala, kejang fokal atau umum, mengantuk, kebingungan, peningkatan tekanan intrakranial, dan defisit neurologis fokal-dan kadang-kadang dengan bukti iritasi meningeal. Diagnosis dipastikan dengan CT atau MR venografi atau angiografi.

Pengobatan termasuk antikonvulsan jika kejang telah terjadi (Tabel 24-2) dan—jika perlu—tindakan untuk mengurangi tekanan intrakranial. Antikoagulasi dengan heparin intravena yang disesuaikan dengan dosis atau heparin dengan berat molekul rendah yang disesuaikan dengan berat badan, diikuti dengan antikoagulasi warfarin oral selama 6 bulan mengurangi morbiditas dan mortalitas trombosis sinus vena. Dabigatran menunjukkan kemanjuran yang mirip dengan warfarin dalam satu percobaan

acak dan mungkin merupakan alternatif yang dapat diterima. Perdarahan intrakranial bersamaan terkait dengan trombosis vena tidak merupakan kontraindikasi terapi heparin. Dalam kasus refrakter terhadap heparin, teknik endovaskular termasuk terapi trombolitik yang diarahkan kateter (urokinase) dan trombektomi kadang-kadang membantu tetapi dapat meningkatkan risiko perdarahan besar.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirawat inap.

Ferro JM et al; RE-SPECT CVT Study Group. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1457–65. [PMID: 31479105]

8. Penyakit Vaskular Medulla Spinalis

ESSENSIAL

- Onset tiba-tiba dari nyeri punggung atau anggota gerak dan defisit neurologis pada anggota gerak.
- Perubahan motorik, sensorik, atau refleks pada anggota gerak bergantung pada level dari lesi.
- Pemeriksaan pencitraan dapat membedakan antara infark dan hematoma.

Infark Medulla Spinalis

Infark sumsum tulang belakang jarang terjadi. Biasanya terjadi di teritori arteri spinalis anterior karena pembuluh ini, yang mensuplai dua pertiga anterior medula spinalis, sendiri disuplai oleh sejumlah kecil makanan. Infark biasanya terjadi akibat gangguan aliran pada satu atau lebih feeder ini, misalnya dengan diseksi aorta, aneurisma aorta, aortografi, poliarteritis, hipotensi berat, atau setelah perbaikan bedah aorta toraks atau abdomen. Arteri

spinalis posterior berpasangan, sebaliknya, disuplai oleh banyak arteri pada berbagai tingkat medula spinalis. Hipoperfusi medula spinalis dapat menyebabkan sindrom medula spinalis dengan kelemahan distal tipe neuron motorik bawah dan hilangnya apresiasi nyeri dan suhu, dengan fungsi kolumna posterior yang terpelihara.

Karena arteri spinalis anterior memiliki banyak pembuluh penyokong dari regio servikal, infark hampir selalu terjadi di bagian kaudal. Presentasi klinis ditandai dengan onset akut paraplegia flaccid arefleksif yang berkembang setelah beberapa hari atau minggu menjadi paraplegia spastik dengan respon plantar ekstensor. Ada kehilangan sensorik disosiasi yang menyertainya, dengan gangguan apresiasi rasa sakit dan suhu tetapi mempertahankan sensasi getaran dan posisi sendi.

Risiko infark sumsum tulang belakang dalam pengaturan operasi aorta perut dan perbaikan endovaskular toraks dapat dikurangi dengan drainase cairan serebrospinal intraoperatif melalui kateter yang ditempatkan di ruang subarachnoid lumbal

untuk mengurangi tekanan intraspinal. Jika tanda-tanda infark dicatat setelah operasi, peningkatan tekanan darah selama 24-48 jam selain drainase lumbal telah dicatat secara anekdot untuk meningkatkan hasil. Pengobatan sebaliknya bersifat simptomatik.

Perdarahan Epidural atau Subdural

Perdarahan epidural atau subdural dapat menyebabkan nyeri punggung parah yang tiba-tiba diikuti oleh mielopati tekan akut yang memerlukan MRI tulang belakang atau mielografi dan evakuasi bedah yang mendesak. Ini dapat terjadi pada pasien dengan gangguan perdarahan atau mereka yang menggunakan antikoagulan, terkadang setelah trauma atau pungsi lumbal. Perdarahan epidural mungkin juga berhubungan dengan malformasi vaskular atau deposit tumor.

Fistula Arteriovena Dural Spinal

Fistula arteriovenosa dural tulang belakang adalah lesi kongenital yang muncul dengan perdarahan subarachnoid tulang belakang atau

mieloradikulopati. Karena sebagian besar malformasi ini terletak di daerah thoracolumbar, mereka menyebabkan gangguan motorik dan sensorik di kaki dan gangguan sfingter. Nyeri di kaki atau punggung seringkali parah. Pemeriksaan menunjukkan defisit motorik atas, bawah, atau campuran di kaki; defisit sensorik juga ada dan biasanya luas, meskipun kadang-kadang terbatas pada distribusi radikular. Fistula arteriovenosa dural spinalis juga menyebabkan gejala dan tanda pada lengan. MRI tulang belakang mungkin tidak mendeteksi fistula arteriovenosa dural tulang belakang, meskipun sebagian besar kasus menunjukkan baik hiperintensitas T2 di medula spinalis atau rongga aliran perimedullary. Mielografi (dilakukan dengan pasien tengkurap dan terlentang) dapat mendeteksi cacat pengisian serpiginosa karena pembuluh darah yang membesar. Arteriografi tulang belakang selektif diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis dan merencanakan pengobatan. Sebagian besar lesi bersifat ekstrameduler, terletak di belakang medula spinalis (terletak baik intradural atau ekstradural),

dan dapat dengan mudah diobati dengan ligasi pembuluh darah dan eksisi anomali fistula atau dengan prosedur embolisasi. Keterlambatan dalam pengobatan dapat menyebabkan peningkatan dan kecacatan ireversibel atau kematian akibat perdarahan subarahnoid berulang.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirawat inap.

Goyal A et al. Outcomes following surgical versus endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistula: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Oct;90(10):1139–46. [PMID: 31142659]

Lesi Massa Intrakranial dan Spinal

1. Tumor Intrakranial Primer

ESSENSIAL

-
- Gangguan fungsi serebral baik secara umum atau fokal, ataupun keduanya.
 - Adanya peningkatan tekanan intrakranial pada beberapa pasien.
 - Bukti neuroradiologi menunjukkan adanya lesi desak massa (*space-occupying lesions*; SOL)
-

Pertimbangan Umum

Kira-kira sepertiga dari semua neoplasma intrakranial primer (Tabel 24-4) adalah meningioma, seperempatnya adalah glioma, dan sisanya adalah adenoma hipofisis (lihat Bab 26), neurofibroma, dan tumor lainnya. Tumor tertentu, terutama neurofibroma, hemangioblastoma, dan retinoblastoma, mungkin memiliki dasar familial, dan faktor kongenital berperan dalam perkembangan kraniofaringioma. Tumor dapat terjadi pada usia berapa pun, tetapi glioma tertentu menunjukkan kecenderungan usia tertentu.

Tabel 24-4. Tumor intrakranial primer (terdaftar berdasarkan pengelompokan histologi utama dan berdasarkan insidensi dalam setiap kelompok).

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
Tumor Meningens		
Meningioma	Berasal dari duramater atau arakhnoid; lebih ke arah menekan daripada menginvasi struktur neural sekitarnya. Makin sering ditemukan seiring dengan peningkatan usia. Ukuran tumor sangat bervariasi. Gejala bergantung pada lokasi tumor – misalnya, proptosis unilateral (pada <i>sphenoidal ridges</i>); anosmia dan kompresi nervus optikus (pada <i>olfactory groove</i>). Tumor biasanya jinak dan dapat dideteksi dengan CT-scan; dapat menunjukkan kalsifikasi dan erosi tulang pada radiografi sederhana dari tengkorak.	Terapi bersifat pembedahan. Tumor dapat muncul kembali jika pembedahan tumor tidak dilakukan dengan lengkap.
Tumor bagian Neuroepitelial		
Glioblastoma multiforme	Umumnya muncul dengan keluhan yang tidak spesifik dan peningkatan tekanan intrakranial. Seiring pertumbuhannya, defisit fokal dapat muncul. Mutasi pada <i>O⁶-methylguanin-DNA methyltransferase promoter methylation positivity</i> (terlihat pada 40% kasus) dan <i>isocitrate dehydrogenase 1/2</i>	Pertumbuhannya bersifat progresif cepat, dengan prognosis buruk (kemungkinan bertahan hidup pada 2 tahun pertama < 20%). Pembedahan tumor total biasanya tidak dapat dilakukan. Terapi radiasi dan

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
	<p>memberikan prognosis yang lebih baik.</p>	<p>temozolamide dapat memperpanjang harapan hidup. <i>Tumor therapy fields</i> yang ditambah ke temozolamide setelah selesainya radioterapi dapat memperpanjang harapan hidup.</p>
<p>Astrositoma</p>	<p>Karakteristik yang serupa dengan glioblastoma multiforme, namun berlangsung lebih lama, seringkali menahun. Astrositoma serebelar lebih cenderung bersifat jinak. Mutasi <i>isocitrate dehydrogenase 1/2</i> (ditemukan pada mayoritas kasus) memberikan prognosis yang lebih baik pada tumor grade II dan III.</p>	<p>Prognosis beragam. Berdasarkan waktu diagnosis, eksisi total biasanya tidak mungkin dilakukan; tumor dapat bersifat radiosensitif dan temozolamide juga berguna pada tumor grade II dan III. Pada astrositoma serebelum, pembedahan tumor total biasanya dapat dilakukan.</p>
<p>Ependimoma</p>	<p>Glioma yang berasal dari ependima dari ventrikel, terutama ventrikel keempat; menyebabkan munculnya tanda-tanda awal peningkatan tekanan intrakranial. Dapat tumbuh juga dari kanalis sentralis dari medulla spinalis.</p>	<p>Tumor sebaiknya dilakukan pembedahan jika memungkinkan. Terapi radiasi dapat digunakan pada tumor residual.</p>

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
Oligodendroma	Pertumbuhannya lambat. Biasanya tumbuh dari hemisfer serebral pada orang dewasa. Kalsifikasi dapat terlihat dari radiografi tengkorak. <i>Co-deletion</i> dari gen 1p/19q dan mutasi <i>isocitrate dehydrogenase 1/2</i> diperlukan untuk penegakkan diagnosis.	Terapi bersifat pembedahan dan biasanya berhasil. Radiasi dan kemoterapi (temozolamide atau procarbazine, lomustine, dan vincristine) digunakan pada tumor grade II dan III.
Glioma Batang Otak	Muncul pada masa kanak-kanak dengan palsi nervus kranial dan diikuti dengan <i>long tract signs</i> pada anggota gerak. Tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial dapat muncul terlambat.	Tumor bersifat inoperabel; terapi dilakukan dengan irradiasi dan <i>shunt</i> untuk menurunkan tekanan intrakranial.
Tumor neuronal dan campuran neuronal-glioma	Pertumbuhannya lambat; biasanya tumbuh pada hemisfer serebral; sering diasosiasikan dengan kejang. Beberapa kasus bersifat jinak (misal, tumor neuroepitelial disembrioblastik) dan beberapa kasus lainnya memiliki potensi ganas (misal, ganglioglioma).	Reseksi tidak selalu dibutuhkan pada tumor jinak kecuali kejang tidak dapat dikendalikan dengan obat, namun diindikasikan pada kasus-kasus dengan potensi malignansi.
Medulloblastoma	Paling sering ditemukan pada anak-anak. Biasanya tumbuh dari atap ventrikel keempat dan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial disertai dengan tanda-tanda gangguan batang otak dan serebelum. Dapat bertumbuh pada	Terapi terdiri dari pembedahan dikombinasikan dengan radioterapi dan kemoterapi; <i>5-year survival rate</i> dapat melewati 70%. <i>Wingless-activated tumors</i>

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
	ruang subaraknoid. <i>Wingless activated tumor</i> memiliki prognosis terbaik (> 90% <i>5-year survival rate</i>).	dapat mendapatkan terapi yang lebih tidak agresif.
Tumor Pineal	Muncul dengan peningkatan tekanan intrakranial, kadang-kadang diasosiasikan dengan gangguan gerakan bola mata ke atas (Sindrom Parinaud) dan defisit lainnya yang menunjukkan lesi otak tengah.	Dekompresi ventrikel dengan <i>shunting</i> diikuti dengan pendekatan bedah pada tumor; irradiasi diindikasikan jika tumor ganas. Prognosis bergantung pada temuan histopatologi dan luas tumor.
Tumor Regio Sella		
Adenoma hipofisis	Adenoma fungsional muncul dengan gejala-gejala hormonal; adenoma non-fungsional muncul dengan gejala desak massa lokal (misal, hemianopsia bitemporal, hipopituitarisme) atau ditemukan secara tidak sengaja.	Adenoma yang mengsekresi prolaktin diterapi dengan bromokriptin atau cabergoline. Tumor lainnya direseksi secara bedah. Terapi pengganti hormon hipofisis mungkin diperlukan.
Kraniofaringoma	Berasal dari sisa dari <i>Rathke pouch</i> di atas sella, menekan kiasma optik. Dapat muncul pada semua usia namun biasanya muncul pada kanak-kanak, dengan disfungsi endokrin dan defek lapang pandang bitemporal.	Terapi bersifat pembedahan, namun pembedahan total mungkin tidak bisa dilakukan. Radiasi berguna untuk tumor residual.

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
Tumor Sel Germinal (Germinoma dan Tumor Sel Germinal Non-germinomatous)	Dua lokasi paling umum adalah regio pineal dan suprasella. Kemunculannya pada regio pineal disebut sebagai tumor pineal, sebagaimana yang telah dijelaskan di atas. Tumor suprasela dengan disfungsi hipotalamus dan hipofisis seperti diabetes insipidus, pubertas terlambat atau prekok, atau defisiensi hormon pertumbuhan.	Germinoma diterapi dengan radiasi; prognosis baik untuk tumor yang terlokalisasi. Kemoterapi ditambahkan pada tumor sel germinal nongerminomatous.
Tumor Nervus Kranial dan Spinal		
Neurinoma akustik (sering disebut sebagai neuroma akustik)	Gangguan pendengaran ipsilateral adalah gejala awal yang paling umum ditemukan. Gejala yang mengikutinya dapat berupa tinnitus, sakit kepala, vertigo, kelemahan atau mati rasa pada wajah, dan <i>long tract signs</i> . (Dapat bersifat familial dan bilateral jika berkaitan dengan neurofibromatosis.) Pemeriksaan skrining paling sensitif adalah MRI dan <i>brainstem auditory evoked potential audiometry</i> (BERA).	Terapi adalah eksisi dengan operasi translabirin, kraniektomi, atau kombinasi keduanya. Hasilnya biasanya baik.
Limfoma		
Limfoma serebral primer	Diasosiasikan dengan AIDS dan keadaan imunodefisiensi lainnya. Gejala dapat berupa defisit fokal atau dengan gangguan kognisi dan kesadaran. Dapat sulit dibedakan dengan toksoplasmosis serebral.	Terapi dengan metotreksat dosis tinggi dan kortikosteroid yang diikuti dengan terapi radiasi. Prognosis bergantung pada

Tumor	Fitur Klinis	Terapi dan Prognosis
		jumlah CD4 saat diagnosis.
<i>Unclassified</i>		
Hemangioblastoma serebelar	Muncul dengan disekuilibrium, ataksia pada trunkus atau anggota gerak, dan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial. Kadang-kadang bersifat familial. Dapat dihubungkan dengan lesi vaskular retina dan spinal, polisitemia, dan karsinoma sel renal.	Terapi bersifat pembedahan. Radiasi digunakan untuk tumor residual.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Tumor intrakranial biasanya hadir dengan sakit kepala, kejang, atau defisit neurologis fokal. Sakit kepala baru atau gejala peningkatan tekanan intrakranial, seperti sakit kepala membangunkan pasien dari tidur atau memburuk dengan manuver Valsava, batuk, atau berbaring, menunjukkan tumor otak. Tumor intrakranial juga dapat menyebabkan gangguan umum fungsi otak dengan perubahan kepribadian, penurunan intelektual, labilitas emosional, mual, dan malaise.

1. Lesi lobus frontal— Tumor lobus frontal sering menyebabkan penurunan intelektual progresif, perlambatan aktivitas mental, perubahan kepribadian, dan refleks menggenggam kontralateral. Mereka dapat menyebabkan afasia ekspresif jika bagian posterior girus frontal inferior kiri terlibat. Anosmia juga dapat terjadi sebagai akibat dari tekanan pada saraf penciuman. Lesi presentral dapat menyebabkan kejang motorik fokal atau defisit piramidal kontralateral..

2. Lesi lobus temporal—Tumor di daerah uncinata dapat dimanifestasikan oleh kejang dengan halusinasi penciuman atau pengecapan, fenomena motorik seperti menjilati atau memukul bibir, dan beberapa gangguan kesadaran eksternal tanpa kehilangan kesadaran yang sebenarnya. Lesi lobus temporal juga menyebabkan depersonalisasi, perubahan emosional, gangguan perilaku, sensasi déjà vu atau jamais vu, mikropsia atau makropsia (objek tampak lebih kecil atau lebih besar dari mereka), cacat bidang visual (kuadrantanopia atas menyilang), dan ilusi atau halusinasi pendengaran. Lesi sisi kiri dapat

menyebabkan disnomia dan afasia reseptif, sementara keterlibatan sisi kanan terkadang mengganggu persepsi nada dan melodi musik.

3. Tumor lobus parietal—Tumor di lokasi ini secara khas menyebabkan gangguan sensasi kontralateral dan dapat menyebabkan kejang sensorik, kehilangan atau inatensi sensorik, atau kombinasi dari gejala-gejala tersebut. Hilangnya sensorik adalah tipe kortikal dan melibatkan kepekaan postural dan diskriminasi taktil, sehingga apresiasi bentuk, ukuran, berat, dan tekstur terganggu. Benda yang diletakkan di tangan mungkin tidak dikenali (astereognosis). Lesi lobus parietal yang luas dapat menyebabkan hiperpati kontralateral dan nyeri spontan (sindrom talamus). Keterlibatan radiasi optik menyebabkan defek lapangan homonim kontralateral yang kadang-kadang hanya terdiri dari kuadrantanopia bawah. Lesi pada girus sudut kiri menyebabkan sindrom Gerstmann (kombinasi dari aleksia, agrafia, acalculia, kebingungan kanan-kiri, dan agnosia jari), sedangkan keterlibatan girus submarginal kiri menyebabkan apraksia ideasional.

Anosognosia (penyangkalan, pengabaian, atau penolakan anggota tubuh yang lumpuh) terlihat pada pasien dengan lesi pada hemisfer nondominan (kanan). Apraksia konstruksional dan apraksia dressing juga dapat terjadi pada lesi sisi kanan.

4. Tumor lobus oksipital— Tumor lobus oksipital secara khas menghasilkan hemianopia homonim kontralateral atau defek lapang pandang parsial. Dengan lesi sisi kiri atau bilateral, mungkin ada agnosia visual baik untuk objek maupun untuk warna, sedangkan lesi iritatif di kedua sisi dapat menyebabkan halusinasi visual yang tidak berbentuk. Keterlibatan lobus oksipital bilateral menyebabkan kebutaan kortikal di mana ada pelestarian respons pupil terhadap cahaya dan kurangnya kesadaran pasien akan defek. Mungkin juga ada kehilangan persepsi warna, prosopagnosia (ketidakmampuan untuk mengidentifikasi wajah yang dikenal), simultagnosia (ketidakmampuan untuk mengintegrasikan dan menafsirkan adegan komposit yang bertentangan dengan elemen individualnya), dan sindrom Balint (kegagalan untuk mengarahkan

mata ke titik tertentu di sebuah ruang, meskipun gerakan mata spontan dan refleks dipertahankan). Penyangkalan kebutaan atau defek lapangan merupakan sindrom Anton.

5. Lesi batang otak dan serebelum— Lesi batang otak menyebabkan kelumpuhan saraf kranial, ataksia, inkoordinasi, nistagmus, dan defisit piramidal dan sensorik pada tungkai pada satu atau kedua sisi. Tumor batang otak intrinsik, seperti glioma, cenderung menghasilkan peningkatan tekanan intrakranial hanya di akhir perjalanannya. Tumor serebelar menghasilkan ataksia yang nyata pada batang tubuh jika vermis serebeli terlibat dan defisit apendikular ipsilateral (ataksia, inkoordinasi, dan hipotonia tungkai) jika hemisfer serebelar terpengaruh.

6. Sindrom Herniasi—Jika tekanan meningkat pada kompartemen kranial tertentu, jaringan otak dapat mengalami herniasi ke dalam kompartemen dengan tekanan yang lebih rendah. Sindrom yang paling dikenal adalah herniasi lobus temporalis unkus melalui hiatus tentorial, yang menyebabkan kompresi

saraf kranial ketiga, otak tengah, dan arteri serebral posterior. Tanda paling awal dari hal ini adalah dilatasi pupil ipsilateral, diikuti oleh stupor, koma, postur deserebrasi, dan henti napas. Sindrom herniasi penting lainnya terdiri dari perpindahan tonsil serebelar melalui foramen magnum, yang menyebabkan kompresi meduler yang menyebabkan apnea, kolaps sirkulasi, dan kematian.

7. *False localizing signs*—Tumor dapat menyebabkan tanda-tanda neurologis selain dengan kompresi langsung atau infiltrasi, sehingga menyebabkan kesalahan lokalisasi klinis. Tanda-tanda lokalisasi palsu ini termasuk kelumpuhan saraf ketiga atau keenam dan respons plantar ekstensor bilateral yang dihasilkan oleh sindrom herniasi, dan respons plantar ekstensor yang terjadi ipsilateral pada tumor hemisfer sebagai akibat dari kompresi batang otak yang berlawanan terhadap tentorium.

B. Pencitraan

MRI dengan peningkatan gadolinium adalah metode yang lebih disukai untuk mendeteksi lesi dan untuk menentukan lokasi, bentuk, dan ukurannya; sejauh

mana anatomi normal terdistorsi; dan derajat edema serebral atau efek massa yang terkait. Pemindaian CT dengan peningkatan kontras radio dapat dilakukan; namun, ini kurang membantu dibandingkan MRI untuk lesi kecil atau tumor di fossa posterior. Gambaran karakteristik meningioma pada MRI atau CT scan hampir diagnostik, yaitu, lesi di situs yang khas (parasagittal dan regio sylvian, *olfactory groove*, *sphenoidal ridge*, *tuberculum sellae*) yang muncul sebagai area homogen dengan peningkatan densitas pada pemindaian nonkontras dan ditingkatkan secara seragam dengan kontras. Urutan MRI tambahan yang dapat membantu dalam membedakan glioma dari patologi intrakranial lainnya termasuk pencitraan perfusi, spektroskopi resonansi magnetik, dan pencitraan berbobot difusi, meskipun tidak ada yang cukup spesifik untuk meniadakan kebutuhan pengambilan sampel jaringan. Arteriografi sebagian besar disediakan untuk embolisasi presurgical tumor yang sangat vaskular. Pada pasien dengan kadar hormon normal dan massa intrasellar, angiografi

terkadang diperlukan untuk membedakan dengan pasti antara adenoma hipofisis dan aneurisma arteri.

C. Hasil Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Ketika neoplasma glial dicurigai, biopsi diperlukan untuk diagnosis histologis definitif dan analisis molekuler. Organisasi Kesehatan Dunia mengklasifikasikan tumor glial berdasarkan histologi dan karakteristik genetik. Pungsi lumbal jarang diperlukan; temuannya jarang bersifat diagnostik, dan prosedur ini berisiko menyebabkan sindrom herniasi. Tumor sel germinal intrakranial yang dicurigai adalah pengecualian. Jika pungsi lumbal dapat dilakukan dengan aman, sitologi dan penentuan alfa-fetoprotein dan beta-human chorionic gonadotropin harus dilakukan dalam cairan serebrospinal; penanda tumor harus diperiksa dalam serum juga.

Terapi

Pengobatan tergantung pada jenis dan lokasi tumor (Tabel 24-4) dan kondisi pasien. Beberapa tumor jinak, terutama meningioma yang ditemukan secara tidak sengaja selama pencitraan otak untuk tujuan

lain, dapat dipantau dengan pencitraan serial tahunan. Untuk tumor simptomatik, operasi pengangkatan total dapat dilakukan jika tumor ekstra-aksial (misalnya, meningioma, neuroma akustik) atau tidak di daerah kritis atau tidak dapat diakses dari otak (misalnya, hemangioblastoma serebelar). Pembedahan juga memungkinkan diagnosis untuk diverifikasi dan mungkin bermanfaat dalam mengurangi tekanan intrakranial dan menghilangkan gejala bahkan jika neoplasma tidak dapat dihilangkan sepenuhnya. Defisit klinis kadang-kadang sebagian disebabkan oleh hidrosefalus obstruktif, dalam hal ini prosedur bedah pintas sering menghasilkan manfaat yang dramatis. Pada pasien dengan glioma ganas, kelangsungan hidup berkorelasi dengan tingkat reseksi awal.

Terapi radiasi meningkatkan tingkat kelangsungan hidup rata-rata terlepas dari operasi sebelumnya, dan kombinasinya dengan kemoterapi memberikan manfaat tambahan. Indikasi untuk iradiasi dalam pengobatan pasien dengan neoplasma intrakranial primer lainnya tergantung pada jenis tumor dan

aksesibilitas dan kelayakan operasi pengangkatan lengkap. Defisit neurokognitif jangka panjang dapat mempersulit terapi radiasi. Temozolomide adalah kemoterapi oral dan intravena yang umum digunakan untuk glioma. Pada pasien dengan glioblastoma dengan promotor methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), terapi kombinasi dengan lomustine dan temozolomide meningkatkan kelangsungan hidup rata-rata dari 31 menjadi 48 bulan dalam uji coba terkontrol secara acak. Penambahan medan listrik bolak-balik frekuensi 200 kHz intensitas rendah (bidang pengobatan tumor) yang diberikan secara ekstrakranial setidaknya 18 jam setiap hari, meningkatkan kelangsungan hidup bebas perkembangan sebesar 2,7 bulan dan kelangsungan hidup rata-rata sebesar 4,9 bulan dibandingkan dengan temozolomide saja pada glioblastoma. Bevacizumab disetujui di Amerika Serikat tetapi tidak di Eropa untuk digunakan pada glioma tingkat tinggi yang berulang. Terapi kombinasi dengan procarbazine, lomustine, dan vincristine pada pasien dengan oligodendroglioma

dan kodelesi p1/19q sedang diselidiki, dan pengobatan glioblastoma multiforme dengan chimera polio-rhinovirus nonpatogenik rekombinan menunjukkan harapan dalam uji klinis fase I.

Antikonvulsan juga biasanya diberikan dalam dosis standar (lihat Tabel 24-2), tetapi tidak diindikasikan untuk profilaksis pada pasien yang tidak memiliki riwayat kejang. Untuk pasien dengan gejala yang sulit diobati atau mereka yang membutuhkan bantuan dengan perencanaan perawatan sebelumnya, konsultasi perawatan paliatif khusus adalah tepat (lihat Bab 5).

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Semua pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial.
- Semua pasien yang memerlukan biopsi, terapi pembedahan, atau prosedur *shunt*.

Desjardins A et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):150–61. [PMID: 29943666]

Herrlinger U et al; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):678–88. [PMID: 30782343]

Stupp R et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2306–16. Erratum in: *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1824. [PMID: 29260225]

2. Tumor Intrakranial Metastatik

A. Metastasis Serebrum

Tumor otak metastatik hadir dengan cara yang sama seperti neoplasma serebral lainnya, yaitu dengan peningkatan tekanan intrakranial, dengan gangguan

fungsi otak fokal atau difus, atau dengan kedua manifestasi ini. Memang, pada pasien dengan lesi serebral tunggal, sifat metastasis dari lesi dapat menjadi jelas hanya pada pemeriksaan histopatologi. Pada pasien lain, ada bukti penyakit metastasis luas, atau metastasis serebral terisolasi berkembang selama pengobatan neoplasma primer. Tumor otak metastatik hadir dengan cara yang sama seperti neoplasma serebral lainnya, yaitu dengan peningkatan tekanan intrakranial, dengan gangguan fungsi otak fokal atau difus, atau dengan kedua manifestasi ini. Memang, pada pasien dengan lesi serebral tunggal, sifat metastasis dari lesi dapat menjadi jelas hanya pada pemeriksaan histopatologi. Pada pasien lain, ada bukti penyakit metastasis luas, atau metastasis serebral terisolasi berkembang selama pengobatan neoplasma primer.

Sumber paling umum dari metastasis intrakranial adalah karsinoma paru-paru; situs utama lainnya adalah payudara, ginjal, kulit (melanoma), dan saluran pencernaan. Sebagian besar metastasis serebral terletak di supratentorial. Studi laboratorium

dan radiologi yang digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan metastasis adalah yang dijelaskan untuk neoplasma primer. Mereka termasuk pemindaian MRI dan CT yang dilakukan dengan dan tanpa kontras. Pungsi lumbal hanya diperlukan pada pasien dengan kecurigaan meningitis karsinomatosa. Pada pasien dengan metastasis otak yang diverifikasi dari primer yang tidak diketahui, penyelidikan dipandu oleh gejala dan tanda. Pada wanita, mamografi diindikasikan; pada pria di bawah 50 tahun, asal sel germinal dicari.

Pengobatan metastasis otak berkembang pesat dan pendekatan multidisiplin antara bedah saraf, onkologi radiasi, dan onkologi diperlukan. Pada pasien dengan hanya satu metastasis serebral yang dapat diakses melalui pembedahan yang dinyatakan baik (yaitu, tingkat fungsi yang tinggi dan sedikit atau tidak ada bukti penyakit ekstrakranial), dimungkinkan untuk menghilangkan lesi dan kemudian mengobati dengan iradiasi; yang terakhir juga dapat dipilih sebagai pengobatan tunggal. Imunoterapi sistemik juga dapat menjadi pilihan awal yang dapat diterima pada kasus

tertentu. Pada pasien dengan beberapa metastasis atau penyakit sistemik luas, radiosurgery stereotactic, radioterapi seluruh otak, atau keduanya dapat membantu dalam beberapa kasus; kemoterapi sistemik atau imunoterapi mungkin menjadi pilihan pada orang lain, tetapi dalam banyak kasus, pengobatan hanya bersifat paliatif.

Fuentes R et al. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 20;8:CD012086. [PMID: 30125049]

Tsao MN et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 25;1:CD003869. [PMID: 29365347]

B. Metastasis Leptomeningeal (Carcinomatous Meningitis)

Neoplasma yang paling sering bermetastasis ke leptomeningen adalah karsinoma payudara dan paru-paru, limfoma, dan leukemia (lihat Bab 39).

Metastasis leptomeningeal menyebabkan defisit neurologis multifokal, yang mungkin terkait dengan infiltrasi akar saraf kranial dan spinal, invasi langsung ke otak atau sumsum tulang belakang, hidrosefalus obstruktif atau komunikatif, atau beberapa kombinasi dari faktor-faktor ini.

Diagnosis dipastikan dengan pemeriksaan cairan serebrospinal. Temuan mungkin termasuk peningkatan tekanan cairan serebrospinal, pleositosis, peningkatan konsentrasi protein, dan penurunan konsentrasi glukosa. Studi sitologi dapat menunjukkan adanya sel-sel ganas; jika tidak, pungsi lumbal harus diulang setidaknya dua kali untuk mendapatkan sampel lebih lanjut untuk analisis.

CT scan menunjukkan peningkatan kontras pada sisterna basal atau menunjukkan hidrosefalus tanpa bukti lesi massa mendukung diagnosis. MRI yang ditingkatkan dengan gadolinium lebih sensitif dan sering menunjukkan peningkatan fokus pada leptomeningen. Myelography dapat menunjukkan deposit pada beberapa akar saraf.

Pengobatannya adalah dengan iradiasi ke area yang bergejala, dikombinasikan dengan kemoterapi intratekal pada pasien tertentu. Prognosis jangka panjangnya buruk—hanya sekitar 10% pasien yang bertahan selama 1 tahun—dan perawatan paliatif oleh karena itu penting (lihat Bab 5).

3. Lesi Massa Intrakranial pada Pasien dengan AIDS

Limfoma serebral primer adalah komplikasi umum pada pasien dengan AIDS. Hal ini menyebabkan gangguan dalam kognisi atau kesadaran, defisit motorik atau sensorik fokal, afasia, kejang, dan neuropati kranial. Gangguan klinis serupa dapat terjadi akibat toksoplasmosis serebral, yang juga merupakan komplikasi umum pada pasien AIDS (lihat Bab 31 dan 35). Baik temuan CT maupun MRI tidak membedakan kedua kelainan ini, tes serologis untuk toksoplasmosis tidak dapat diandalkan pada pasien AIDS, dan meskipun temuan DNA virus Epstein-Barr dalam cairan tulang belakang oleh reaksi berantai polimerase menunjukkan limfoma, itu tidak cukup spesifik untuk memulai pengobatan.

Oleh karena itu, untuk pasien yang secara neurologis stabil, percobaan pengobatan toksoplasmosis dengan pirimetamin dan sulfadiazin direkomendasikan selama 3 minggu; studi pencitraan kemudian diulang, dan jika ada lesi yang membaik, rejimen dilanjutkan tanpa batas. Jika ada lesi yang tidak membaik, biopsi serebral diperlukan (lihat juga Bab 31). Limfoma serebral primer pada pasien AIDS diobati dengan kortikosteroid, metotreksat dosis tinggi, dan terapi antiretroviral. Rituximab dapat digunakan pada beberapa pasien. Iradiasi seluruh otak mungkin tidak diperlukan.

Meningitis kriptokokus adalah infeksi oportunistik umum pada pasien dengan AIDS. Secara klinis, mungkin menyerupai toksoplasmosis serebral atau limfoma, tetapi CT scan kranial biasanya normal (lihat Bab 36).

4. Tumor Spinal Primer dan Metastatik

Sekitar 10% tumor tulang belakang adalah intramedulla. Ependymoma adalah jenis tumor intramedulla yang paling umum; sisanya adalah jenis

glioma lainnya. Tumor ekstrapeduler dapat berada di lokasi ekstrapeduler atau intrapeduler. Di antara tumor ekstrapeduler primer, neurofibroma dan meningioma relatif umum, jinak, dan mungkin intrapeduler atau ekstrapeduler. Metastasis karsinoma, deposit limfomatosa atau leukemia, dan mieloma biasanya ekstrapeduler; dalam kasus metastasis, prostat, payudara, paru-paru, dan ginjal adalah situs utama yang umum.

Tumor dapat menyebabkan disfungsi sumsum tulang belakang dengan kompresi langsung, oleh iskemia sekunder untuk arteri atau obstruksi vena dan, dalam kasus lesi intramedulla, dengan infiltrasi invasif.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala biasanya berkembang secara diam-diam. Nyeri sering mencolok dengan lesi ekstrapeduler; secara khas diperburuk oleh batuk atau mengejan; mungkin radikular, terlokalisasi ke belakang, atau terasa menyebar di ekstremitas; dan mungkin disertai dengan defisit motorik, parestesia, atau mati rasa,

terutama di kaki. Kandung kemih, usus, dan disfungsi seksual dapat terjadi. Ketika gangguan sfingter terjadi, biasanya sangat melumpuhkan. Namun, nyeri sering mendahului gejala neurologis spesifik dari metastasis epidural.

Pemeriksaan dapat mengungkapkan nyeri tulang belakang lokal. Defisit neuron motorik bawah segmental atau perubahan sensorik dermatomal (atau keduanya) kadang-kadang ditemukan pada tingkat lesi, sedangkan defisit neuron motorik atas dan gangguan sensorik ditemukan di bawahnya.

B. Pencitraan

MRI dengan kontras atau CT myelography digunakan untuk mengidentifikasi dan melokalisasi lesi. Kombinasi tumor yang diketahui di tempat lain di tubuh, nyeri punggung, dan film polos tulang belakang yang abnormal atau tanda-tanda neurologis kompresi tali pusat merupakan indikasi untuk melakukan ini secara mendesak.

C. Temuan Laboratorium

Cairan serebrospinal sering xanthochromic dan mengandung konsentrasi protein yang sangat

meningkat dengan kandungan sel normal dan konsentrasi glukosa.

Terapi

Tumor intramedullary diobati dengan dekompresi dan eksisi bedah (bila memungkinkan) dan dengan iradiasi. Prognosis tergantung pada penyebab dan beratnya kompresi medula spinalis sebelum diringankan.

Pengobatan metastasis tulang belakang epidural terdiri dari dekompresi bedah, radiasi, atau keduanya. Deksametason juga diberikan dalam dosis tinggi (misalnya, 10-96 mg sekali intravena, diikuti oleh 4-25 mg empat kali sehari selama 3 hari secara oral atau intravena, diikuti dengan pengurangan dosis yang cepat, tergantung pada dosis awal dan respons) terhadap mengurangi pembengkakan tali pusat dan menghilangkan rasa sakit. Radiasi saja seringkali diperlukan pada pasien dengan tumor radiosensitif. Dekompresi bedah dicadangkan untuk pasien dengan tumor yang tidak responsif terhadap iradiasi atau yang sebelumnya telah diiradiasi, bagi mereka

dengan ketidakstabilan tulang belakang, dan untuk pasien yang diagnosis nya tidak pasti. Prospek jangka panjangnya buruk, tetapi pengobatan setidaknya dapat menunda timbulnya kecacatan utama.

Lawton AJ et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. J Clin Oncol. 2019 Jan 1;37(1):61–71. [PMID: 30395488]

5. Abses Otak

ESSENSIAL

- Terdapat tanda-tanda desak massa intrakranial yang progresif.
- Tanda dari infeksi primer atau penyakit jantung kongenital biasanya ditemukan.
- Demam bisa saja tidak terjadi.

Pertimbangan Umum

Abses otak muncul sebagai lesi yang menempati ruang intrakranial dan muncul sebagai sekuel penyakit telinga atau hidung, mungkin merupakan

komplikasi infeksi di tempat lain di tubuh, atau mungkin akibat dari infeksi yang diperkenalkan secara intrakranial oleh trauma atau prosedur bedah. Organisme infeksi yang paling umum adalah streptokokus, stafilokokus, dan anaerob; infeksi campuran juga terjadi.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sakit kepala, mengantuk, kurang perhatian, kebingungan, dan kejang adalah gejala awal, diikuti oleh tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial dan kemudian defisit neurologis fokal. Mungkin ada sedikit atau tidak ada bukti infeksi sistemik.

B. Pencitraan dan Pemeriksaan Lainnya

CT scan kepala secara khas menunjukkan area peningkatan kontras di sekitar inti dengan kepadatan rendah. Kelainan serupa dapat ditemukan pada pasien dengan neoplasma metastatik. Temuan MRI sering memungkinkan pengenalan serebritis fokal atau abses lebih awal. Aspirasi jarum stereotaktik dapat memungkinkan organisme etiologi spesifik untuk

diidentifikasi. Pemeriksaan cairan serebrospinal tidak membantu dalam diagnosis dan dapat memicu sindrom herniasi. Leukositosis perifer kadang-kadang ada.

Terapi

Pengobatan terdiri dari antibiotik intravena dikombinasikan dengan drainase bedah (aspirasi atau eksisi), jika perlu, untuk mengurangi efek massa atau kadang-kadang untuk menegaskan diagnosis. Abses yang lebih kecil dari 2 cm seringkali dapat disembuhkan secara medis. Antibiotik spektrum luas, dipilih berdasarkan faktor risiko dan kemungkinan organisme, digunakan jika organisme penyebab infeksi tidak diketahui (lihat Bab 33). Regimen multi-antibiotik empiris awal biasanya mencakup ceftriaxone (2 g intravena setiap 12 jam), metronidazol (15 mg/kg dosis pemuatan intravena, diikuti oleh 7,5 mg/kg intravena setiap 6 jam), dan vankomisin (1 g intravena setiap 12 jam).). Regimen diubah setelah data kultur dan sensitivitas tersedia. Pengobatan antimikroba biasanya dilanjutkan secara

parenteral selama 6-8 minggu dan diikuti dengan pengobatan oral untuk infeksi tertentu, seperti nocardiosis, actinomycosis, infeksi jamur, dan tuberkulosis. Pasien harus dipantau dengan CT scan serial atau MRI setiap 2 minggu dan pada kondisi memburuk. Deksametason (4-25 mg empat kali sehari secara intravena atau oral, tergantung pada tingkat keparahan, diikuti dengan pengurangan dosis, tergantung pada respon) dapat mengurangi edema terkait, tetapi manitol intravena kadang-kadang diperlukan.

Chow F. Brain and spinal epidural abscess. Continuum (Minneap Minn). 2018 Oct;24(5):1327–48. [PMID: 30273242]

Komplikasi Neurologis Non-metastasis dari Penyakit Malignansi

Berbagai komplikasi neurologis nonmetastatik dari penyakit ganas dapat dikenali. **Ensefalopati metabolik** karena kelainan elektrolit, infeksi,

overdosis obat, atau kegagalan beberapa organ vital dapat dicerminkan oleh kantuk, lesu, gelisah, insomnia, agitasi, kebingungan, pingsan, atau koma. Perubahan mental biasanya berhubungan dengan tremor, asteriksis, dan mioklonus multifokal. Elektroensefalogram umumnya diperlambat secara difus. Studi laboratorium diperlukan untuk mendeteksi penyebab ensefalopati, yang kemudian harus diobati dengan tepat.

Penekanan imunitas akibat penyakit ganas atau pengobatannya (misalnya, dengan kemoterapi) membuat pasien rentan terhadap abses otak, leukoensefalopati multifokal progresif, meningitis, infeksi herpes zoster, dan penyakit infeksi oportunistik lainnya. Selain itu, fistula cairan serebrospinal yang nyata atau tersembunyi, seperti yang terjadi pada beberapa tumor, juga dapat meningkatkan risiko infeksi. Pemindaian MRI atau CT membantu dalam pengenalan dini abses otak, tetapi tumor otak metastatik mungkin memiliki penampilan yang serupa. Pemeriksaan cairan serebrospinal sangat penting dalam evaluasi pasien

dengan meningitis dan ensefalitis tetapi tidak membantu dalam diagnosis abses otak.

Gangguan serebrovaskular yang menyebabkan komplikasi neurologis pada pasien dengan kanker sistemik termasuk endokarditis trombotik nonbakterial dan embolisasi septik. Perdarahan serebral, subarachnoid, atau subdural dapat terjadi pada pasien dengan leukemia myelogenous dan dapat ditemukan berhubungan dengan tumor metastatik, terutama melanoma. Perdarahan subdural spinal kadang-kadang terjadi setelah pungsi lumbal pada pasien dengan trombositopenia yang nyata.

Koagulasi intravaskular diseminata terjadi paling sering pada pasien dengan leukemia promyelocytic akut atau dengan beberapa adenokarsinoma dan ditandai dengan ensefalopati yang berfluktuasi, sering dengan kejang terkait, yang sering berkembang menjadi koma atau kematian. Mungkin ada beberapa tanda neurologis yang menyertai. Trombosis sinus vena, yang biasanya muncul dengan kejang dan sakit kepala, juga dapat terjadi pada pasien dengan leukemia atau limfoma. Pemeriksaan

biasanya menunjukkan papiledema dan tanda neurologis fokal atau difus. Antikonvulsan, antikoagulan, dan obat-obatan untuk menurunkan tekanan intrakranial mungkin bermanfaat.

Gangguan paraneoplastik autoimun terjadi ketika sistem kekebalan bereaksi terhadap antigen saraf yang diekspresikan oleh sel tumor. Manifestasi klinis tergantung pada autoantibodi. Gejala dapat mendahului gejala yang disebabkan oleh neoplasma itu sendiri. Beberapa sindrom berbeda sering terjadi, masing-masing terkait dengan antibodi dan tumor spesifik (Tabel 24-5). Identifikasi sebuah antibodi tidak selalu mungkin dalam kondisi paraneoplastik autoimun yang dicurigai, dan pencarian untuk neoplasma yang mendasari harus dilakukan. Pengobatan neoplasma menawarkan harapan terbaik untuk stabilisasi atau perbaikan gejala neurologis, yang seringkali tidak sepenuhnya reversibel. Pengobatan spesifik dari gejala yang diperantarai antibodi dengan pemberian imunoglobulin intravena (IVIG), plasmapheresis, kortikosteroid, atau rejimen imunosupresif lainnya

sering dicoba meskipun bukti kemanjuran terbatas. Banyak gangguan yang tercantum dalam Tabel 24-5 dapat terjadi baik sebagai fenomena paraneoplastik atau dalam isolasi; ketika mereka terjadi tanpa adanya tumor, respons terhadap imunoterapi biasanya lebih baik.

Tabel 24-5. Gangguan paraneoplastik autoimun dan antibodi serta tumor terkait (tercantum dalam urutan abjad).

Sindr om	Fitur Klinis	Antib odi Terkai t	<i>Typical Associated Tumors</i>
Anti- NMD A recep tor- associ ated	Paranoid, delusi, ganggua n perilaku, kejang, diskinesi	Resep tor NMD A ¹	Teratoma ovarium, tumor paru, payudara, ovarium, testis

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
encephalitis	a orofasial, atetosis, disotonomia, hipoventilasi		
Autoimmune necrotizing myopathy	Kelemahan	SRP ¹ , HMG CR ¹	Paru, payudara, gastrointestinal, kemih
Autonomic	Hipotensi postural,	Hu, AChR	

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
neuropathy	gastroparesis	ganglionik ¹	
Cerebellar degeneration	Ataksia, disartria, nistagmus	GAD 65 ¹ , KLH L11, Ri, Tr, VGC C ¹ , Yo	Paru, payudara, timus, ovarium, testis, limfoma Hodgkin
Dermatomyositis	Kelemahan, ruam kulit <i>heliotrope</i>	TIF-1 gamma	Paru, payudara, ovarium, gastrointestinal, limfoma
Lambert	Mudah lelah,	VGC C ¹	Paru

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
Eaton myasthenic syndrome	ptosis, diplopia, mulut kering, konstipasi		
Limbic encephalitis / Encephalomyelitis	Gangguan memori jangka pendek, halusinasi, kejang, gangguan perilaku, ensefalopati	Reseptor AMPA ¹ , Caspr ² , CV2/CRM P5, DPX X ¹ ,	Paru, payudara, ovarium, testis, limfoma Hodgkin

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
		reseptor GABA _A dan GABA _B ¹ , GAD ⁶⁵ , GFAP ¹ , Hu, LGI1 ¹ , Ma2, mGluR5 ¹ , Thyroglobulin	

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
		in ¹ / thyroperoxidase ¹	
Myasthenia gravis	Mudah lelah, ptosis, diplopia	AChR ¹ , LRP4 ¹ , MuSK ¹	Timus
Myelitis	Paraparesis, disfungsi usus dan kemih; level sensorik	Amphiphysin ¹ , Aquaporin ⁴ , CRM	Paru, payudara, limfoma, leukemia, tiroid, renal

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
		P-5, GFAP ¹ , Hu, MOG ¹ , Yo.	
Opsoklonus/myoklonus	<i>Erratic, conjugate saccadic eye movement, dan mioklonus anggota gerak</i>	Ri	Paru, payudara, ovarium, testis, neuroblastoma (pada anak)

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
Retinopathy	Gangguan penglihatan	Anti-recoverin, anti-sel bipolar retina	Paru <i>small-cell</i> , melanoma
Sensorimotor neuropathy	Mati rasa dengan atau tanpa kelemahan; dapat bersifat ringan dan	Hu, MAG	

Sindrom	Fitur Klinis	Antibodi Terkait	<i>Typical Associated Tumors</i>
	kronik atau akut dan parah		
Sensory neuropathy	Nyeri, mati rasa, ataksia sensorik, gangguan pendengaran	Hu	Paru <i>small-cell</i>
Stiff person syndrome	Kontraksi bersama-sama antara otot	Amphiphysin ¹ , GAD	Paru <i>small-cell</i> , payudara, timus, limfoma

Sindr om	Fitur Klinis	Antib odi Terkai t	<i>Typical Associated Tumors</i>
	antagoni s dan agonis.	65 ¹ , GlyR ¹	

¹Dapat muncul tanpa adanya tumor

AChR, acetylcholine receptor; AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid; Caspr2, contactin associated protein-like 2; CRMP, collapsin response-mediator protein; DPPX, dipeptidyl-peptidase-like protein-6; GABA, gamma-aminobutyric acid; GAD, glutamic acid decarboxylase; GFAP, glial fibrillary acidic protein; GlyR, glycine receptor; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; KLHL11, kelch-like protein 11; LGI1, leucine rich glioma inactivated; LRP4, low-density lipoprotein receptor-related protein 4; mGluR5, metabotropic glutamate receptor; MAG, myelin-associated glycoprotein; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; MuSK,

Muscle-specific tyrosine kinase; NMDA, N-methyl-D-aspartate; SRP, signal recognition particle; TIF-1, human transcription intermediary factor-1; VGCC, voltage-gated calcium channel.

Gangguan autoimun juga dapat dipicu sebagai akibat dari imunoterapi kanker; ensefalitis, meningitis, mielitis transversa, polineuropati demielinasi inflamasi akut dan kronis, neuropati otonom, miastenia gravis, dan miositis semuanya telah dijelaskan.

Rosenfeld MR et al. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin.* 2018 Aug;36(3):675–85. [PMID: 30072076]

Hipertensi Intrakranial Idiopathic (Pseudotumor Serebri)

ESSENSIAL

-
- Sakit kepala, memburuk dengan *straining*.
 - Pandangan kabur atau diplopia dapat terjadi.
 - Pada pemeriksaan ditemukan papiledema.
 - Palsi Nervus Abducens sering kali muncul.
-

Pertimbangan Umum

Ada banyak penyebab gangguan ini. Trombosis sinus vena transversal sebagai komplikasi otitis media atau mastoiditis kronis adalah salah satu penyebabnya, dan trombosis sinus sagital dapat menyebabkan gambaran klinis yang serupa. Penyebab lain termasuk penyakit paru kronis, lupus eritematosus sistemik, uremia, gangguan endokrin seperti hiperparatiroidisme, hipotiroidisme, atau penyakit Addison, toksisitas vitamin A, dan penggunaan tetrasiklin atau kontrasepsi oral. Kasus juga mengikuti penarikan kortikosteroid setelah

penggunaan jangka panjang. Namun, dalam kebanyakan kasus, tidak ada penyebab spesifik yang dapat ditemukan, dan gangguan tersebut hilang secara spontan setelah beberapa bulan. Variasi idiopatik ini paling sering terjadi pada wanita yang kelebihan berat badan berusia 20-44 tahun. Dalam semua kasus, skrining untuk *space-occupying lesions* adalah penting.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala terdiri dari sakit kepala, diplopia, dan gangguan penglihatan lainnya karena papiledema dan disfungsi saraf abducens. Tinnitus pulsa-sinkron juga dapat terjadi. Pemeriksaan menunjukkan papiledema dan beberapa pembesaran bintik buta, tetapi pasien terlihat sehat.

B. Pencitraan

Investigasi mengungkapkan tidak ada bukti *space-occupying lesions*. CT atau MRI menunjukkan ventrikel kecil atau normal dan sella tursika kosong. Venografi MR penting dalam skrining untuk

trombosis sinus vena intrakranial. Dalam beberapa kasus, stenosis satu atau lebih sinus vena akan diamati.

C. Temuan Laboratorium

Pungsi lumbal mengkonfirmasi adanya hipertensi intrakranial, tetapi cairan serebrospinal normal. Studi laboratorium membantu mengecualikan beberapa penyebab lain yang disebutkan sebelumnya.

Terapi

Hipertensi intrakranial yang tidak diobati terkadang menyebabkan atrofi optik sekunder dan kehilangan penglihatan permanen. Acetazolamide (250-500 mg per oral tiga kali sehari, ditingkatkan perlahan hingga dosis pemeliharaan hingga 4000 mg sehari, dibagi dua hingga empat kali sehari) mengurangi pembentukan cairan serebrospinal. Seperti acetazolamide, obat antiepilepsi topiramate (Tabel 24-2) adalah inhibitor karbonat anhidrase dan terbukti sama efektifnya dalam penelitian label terbuka; topiramate memiliki manfaat tambahan menyebabkan penurunan berat badan. Furosemide

(20-40 mg setiap hari) dapat membantu sebagai terapi tambahan. Kortikosteroid (misalnya, prednison 60-80 mg setiap hari) kadang-kadang diresepkan, tetapi efek samping dan risiko kekambuhan saat putus obat telah mengurangi penggunaannya. Pasien obesitas harus disarankan untuk menurunkan berat badan. Pungsi lumbal berulang untuk menurunkan tekanan intrakranial dengan mengeluarkan cairan serebrospinal efektif sebagai tindakan sementara, tetapi pendekatan farmakologis untuk pengobatan memberikan bantuan jangka panjang yang lebih baik. Perawatan dipantau dengan memeriksa ketajaman visual dan bidang visual, penampilan funduskopi, dan tekanan cairan serebrospinal. Gangguan dapat memburuk setelah periode stabilitas, menunjukkan perlunya tindak lanjut jangka panjang.

Jika pengobatan medis gagal untuk mengontrol tekanan intrakranial, penempatan bedah pirau lumboperitoneal atau ventriculoperitoneal atau fenestrasi selubung saraf optik harus dilakukan untuk mempertahankan penglihatan. Stent sinus vena

sedang dipelajari sebagai terapi untuk stenosis sinus vena dural.

Selain langkah-langkah di atas, setiap penyebab spesifik hipertensi intrakranial memerlukan pengobatan yang tepat. Dengan demikian, terapi hormon harus dimulai jika ada gangguan endokrin yang mendasarinya. Menghentikan penggunaan tetrasiklin, kontrasepsi oral, atau vitamin A akan memungkinkan resolusi hipertensi intrakranial karena agen ini. Jika penarikan kortikosteroid bertanggung jawab, obat harus diperkenalkan kembali dan kemudian diturunkan secara bertahap.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien dengan perburukan gangguan pengelihan yang memerlukan *shunt placement* atau fenestrasi selaput nervus optikus harus dirawat inap.

Madriz Peralta G et al. An update of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov;29(6):495–502. [PMID: 30169466]

Nicholson P et al. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019 Apr;11(4):380–5. [PMID: 30166333]

Beberapa Penyakit Neurokutaneus

Karena sistem saraf berkembang dari lapisan epitel embrio, sejumlah penyakit bawaan mencakup manifestasi neurologis dan kulit. Di antara gangguan ini, tiga dibahas di bawah ini, dan penyakit von Hippel-Lindau dibahas dalam Bab 26.

1. Tuberos Sclerosis

Sklerosis tuberous dapat terjadi secara sporadis atau secara familial dengan pewarisan dominan autosomal. Presentasi neurologis adalah dengan kejang dan keterbelakangan psikomotor progresif yang dimulai pada anak usia dini. Kelainan kulit

adenoma sebaceum menjadi nyata biasanya antara 5 dan 10 tahun dan biasanya terdiri dari nodul memerah di wajah (pipi, lipatan nasolabial, sisi hidung, dan dagu) dan kadang-kadang di dahi dan leher. Lesi kulit khas lainnya termasuk fibroma subungual, bercak shagreen (plak kulit dari fibrosis subepidermal, biasanya terletak di batang tubuh), dan bintik hipopigmentasi berbentuk daun. Kelainan terkait termasuk lesi dan tumor retina, rhabdomyoma jinak pada jantung, kista paru-paru, tumor jinak pada jeroan, dan kista tulang.

Penyakit ini perlahan-lahan progresif dan menyebabkan peningkatan kerusakan mental. Antikonvulsan diindikasikan untuk mengontrol kejang. Everolimus, sebuah *mammalian target of rapamycin* (mTOR), disetujui di Amerika Serikat dan Eropa untuk epilepsi refrakter obat dan astrositoma sel raksasa subependymal karena tuberous sclerosis.

2. Neurofibromatosis

Neurofibromatosis dapat terjadi baik secara sporadis atau secara familial dengan pewarisan dominan

autosomal. Dikenal dua bentuk yang berbeda: **Tipe 1 (penyakit Recklinghausen)** ditandai dengan makula hiperpigmentasi multipel, nodul Lisch, dan neurofibroma, dan hasil dari mutasi pada gen NF1 pada kromosom 17. **Tipe 2** ditandai dengan tumor saraf kedelapan bilateral, sering disertai dengan tumor intrakranial atau intraspinal lainnya, dan dikaitkan dengan mutasi pada gen NF2 (merlin) pada kromosom 22.

Presentasi neurologis biasanya dengan gejala dan tanda tumor. Beberapa neurofibroma khas hadir dan mungkin melibatkan saraf tulang belakang atau kranial, terutama saraf kedelapan. Pemeriksaan nervus kutaneus superfisialis biasanya menunjukkan nodul mobile yang dapat dipalpasi. Dalam beberapa kasus, ada pertumbuhan berlebih yang nyata dari jaringan subkutan (neuroma plexiform), kadang-kadang dengan kelainan tulang yang mendasarinya. Lesi kulit terkait termasuk bintik ketiak dan bercak pigmentasi kulit (bintik kafe au lait). Degenerasi neurofibroma ganas kadang-kadang terjadi dan dapat menyebabkan sarkoma perifer. Meningioma, glioma

(terutama glioma saraf optik), kista tulang, pheochromocytomas, skoliosis, dan hidrosefalus obstruktif juga dapat terjadi.

3. Sindroma Sturge-Weber

Sindrom Sturge-Weber terdiri dari angioma kapiler kulit kongenital, biasanya unilateral yang melibatkan wajah bagian atas, angiomatosis leptomeningeal, dan, pada banyak pasien, angioma koroid. Tidak memiliki predileksi jenis kelamin dan biasanya terjadi secara sporadis. Angioma kulit kadang-kadang memiliki distribusi yang lebih luas di atas kepala dan leher dan seringkali cukup merusak, terutama jika ada pertumbuhan berlebih terkait jaringan ikat. Kejang fokal atau umum adalah gejala neurologis yang biasa dan dapat dimulai pada usia berapa pun. Mungkin ada hemianopia homonim kontralateral, hemiparesis dan gangguan hemisensori, glaukoma ipsilateral, dan subnormalitas mental. Radiografi tengkorak yang diambil setelah 2 tahun pertama kehidupan biasanya mengungkapkan kalsifikasi intrakranial gyriiform (“tramline”), terutama di daerah parieto-oksipital,

karena deposisi mineral di korteks di bawah angioma intrakranial.

Pengobatan ditujukan untuk mengendalikan kejang secara farmakologis (Tabel 24-2), tetapi pengobatan bedah mungkin diperlukan. Saran oftalmologi harus dicari mengenai pengelolaan angioma koroid dan peningkatan tekanan intraokular.

Gangguan Gerakan

1. Tremor Esensial (Familial)

ESSENSIAL

- Tremor postural pada tangan, kepala, atau suara.
- Sering kali ditemukan riwayatnya pada keluarga.
- Dapat membaik sementara dengan alkohol.
- Tidak ditemukan kelainan selain tremor.

Pertimbangan Umum

Penyebab tremor esensial tidak pasti, tetapi kadang-kadang diturunkan secara autosomal dominan.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Tremor dapat dimulai pada usia berapa pun dan ditingkatkan oleh stres emosional. Tremor biasanya melibatkan satu atau kedua tangan, kepala, atau tangan dan kepala, sedangkan kaki cenderung tidak terkena. Getaran tidak hadir saat istirahat, tetapi muncul dengan tindakan. Pemeriksaan tidak menunjukkan kelainan lain. Menelan sejumlah kecil alkohol biasanya memberikan bantuan yang luar biasa tetapi berumur pendek dengan mekanisme yang tidak diketahui.

Getaran biasanya menjadi lebih mencolok seiring waktu. Kadang-kadang, itu mengganggu keterampilan manual dan menyebabkan penurunan tulisan tangan. Bicara juga dapat terpengaruh jika otot laring terlibat.

Terapi

Perawatan seringkali tidak diperlukan. Bila diperlukan karena kecacatan, propranolol (60-240 mg per hari per oral) dapat membantu. Terapi jangka panjang adalah tipikal; namun, terapi intermiten terkadang berguna pada pasien yang tremornya menjadi lebih buruk dalam situasi tertentu yang dapat diprediksi. Primidone dapat membantu ketika propranolol tidak efektif, tetapi pasien dengan tremor esensial seringkali sangat sensitif terhadapnya. Oleh karena itu, dosis awal adalah 50 mg setiap hari secara oral, dan dosis harian ditingkatkan sebesar 50 mg setiap 2 minggu tergantung pada respons pasien; dosis pemeliharaan 125 mg tiga kali sehari secara oral umumnya efektif. Kadang-kadang pasien tidak menanggapi tindakan ini tetapi dibantu oleh alprazolam (sampai 3 mg setiap hari secara oral dalam dosis terbagi), topiramate (dititrasi hingga dosis 400 mg setiap hari secara oral dalam dosis terbagi selama sekitar 8 minggu), atau gabapentin (1800 mg setiap hari secara oral dalam dosis terbagi). Toksin botulinum A dapat mengurangi tremor, tetapi

efek samping termasuk kelemahan otot yang disuntikkan tergantung dosis.

Menghentikan tremor yang tidak responsif terhadap perawatan medis dapat dibantu oleh stimulasi thalamus frekuensi tinggi ("stimulasi otak dalam") pada satu atau kedua sisi, sesuai dengan gejala lateral. Talamotomi ultrasound transkranial terfokus menggunakan panduan MRI juga efektif, seperti radiosurgery stereotactic untuk tremor ekstremitas atas unilateral.

Indikasi Rujuk

- Ketika tidak merespon terapi lini pertama seperti propranolol atau primidone.
- Ketika terdapat tanda neurologis tambahan (seperti parkinsonisme).

Indikasi Rawat

Ketika pasien memerlukan terapi pembedahan (penempatan *deep brain placement*), rawat inap diperlukan.

Haubenberger D et al. Essential tremor. N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1802–10. [PMID: 29742376]

2. Penyakit Parkinson

ESSENSIAL

- Semua kombinasi dari tremor, rigiditas, bradikinesia, dan instabilitas postural yang progresif (“parkinsonisme”)
 - Gangguan kognitif biasanya menonjol.
-

Pertimbangan Umum

Parkinsonisme adalah gangguan yang relatif umum yang terjadi pada semua kelompok etnis, dengan distribusi jenis kelamin yang kurang lebih sama. Varietas yang paling umum, penyakit Parkinson idiopatik, paling sering dimulai antara usia 45 dan 65 tahun dan merupakan penyakit progresif.

Etiologi

Parkinsonisme mungkin jarang terjadi secara familial, dan fenotip parkinson mungkin terjadi akibat mutasi beberapa gen yang berbeda. Parkinsonisme pascaensefalitis menjadi semakin langka. Paparan racun tertentu (misalnya, debu mangan, karbon disulfida) dan keracunan karbon monoksida yang parah dapat menyebabkan parkinsonisme. Parkinsonisme reversibel dapat berkembang pada pasien yang menerima obat neuroleptik (lihat Bab 25), reserpin, atau metoklopramid. Pada beberapa kasus jarang, hemiparkinsonisme menjadi gambaran *space-occupying lesions* yang progresif.

Pada penyakit Parkinson idiopatik, penipisan dopamin karena degenerasi sistem nigrostriatal dopaminergik menyebabkan ketidakseimbangan dopamin dan asetilkolin, yang merupakan neurotransmitter yang biasanya ada di korpus striatum. Pengobatan gangguan motorik diarahkan untuk mengatasi ketidakseimbangan ini dengan menghalangi efek asetilkolin dengan obat antikolinergik atau dengan pemberian levodopa,

prekursor dopamin. Penggunaan ibuprofen sebelumnya dikaitkan dengan penurunan risiko penyakit Parkinson; usia, riwayat keluarga, jenis kelamin laki-laki, paparan herbisida/pestisida yang sedang berlangsung, dan trauma kepala sebelumnya yang signifikan merupakan faktor risiko.

Manifestasi Klinis

Tremor, kekakuan, bradikinesia, dan ketidakstabilan postural adalah ciri motorik kardinal dari parkinsonisme dan dapat muncul dalam kombinasi apapun. Manifestasi nonmotorik meliputi gangguan afektif (depresi, kecemasan, dan apatis), psikosis, perubahan kognitif, kelelahan, gangguan tidur, anosmia, gangguan otonom, keluhan sensorik atau nyeri, dan dermatitis seboroik. Demensia atau gangguan kognitif ringan pada akhirnya akan berkembang pada banyak pasien.

Getaran sekitar empat sampai enam siklus per detik paling mencolok saat istirahat, ditingkatkan oleh stres emosional, dan sering kurang parah selama aktivitas sukarela. Meskipun pada akhirnya mungkin ada di

semua anggota badan, tremor biasanya terbatas pada satu anggota badan atau anggota badan di satu sisi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun sebelum menjadi lebih umum. Pada beberapa pasien, tremor tidak ada.

Kekakuan (peningkatan resistensi terhadap gerakan pasif) bertanggung jawab atas postur fleksi yang khas yang terlihat pada banyak pasien, tetapi gejala parkinsonisme yang paling melumpuhkan adalah karena bradikinesia, yang dimanifestasikan sebagai perlambatan gerakan sukarela dan pengurangan gerakan otomatis seperti berayun. lengan saat berjalan. Anehnya, bagaimanapun, aktivitas sukarela yang efektif dapat dilakukan secara singkat selama keadaan darurat (misalnya, pasien dapat melompat ke samping untuk menghindari kendaraan bermotor yang melaju).

Diagnosis klinis dari sindrom yang berkembang dengan baik biasanya sederhana. Pasien memiliki wajah yang relatif tidak bergerak dengan fisura palpebra yang melebar, kedipan yang jarang, dan ekspresi wajah yang kaku. Seborrhea pada kulit

kepala dan wajah sering terjadi. Sering ada blepharoclonus ringan, dan tremor mungkin ada di sekitar mulut dan bibir. Ketukan berulang (sekitar dua kali per detik) di atas batang hidung menghasilkan respons berkedip yang berkelanjutan (tanda Myerson). Temuan lain mungkin termasuk air liur menetes dari mulut, mungkin karena gangguan menelan; suara lembut dan termodulasi buruk; tremor istirahat variabel dan kekakuan di beberapa atau semua anggota badan; kelambatan gerakan sukarela; gangguan gerakan halus atau bergantian dengan cepat; dan mikrografi. Biasanya tidak ada kelemahan otot (asalkan waktu yang cukup memungkinkan untuk mengembangkan kekuatan) dan tidak ada perubahan pada refleks tendon atau respons plantar. Sulit bagi pasien untuk bangkit dari posisi duduk dan mulai berjalan. Gaya berjalan itu sendiri ditandai dengan langkah-langkah menyeret kecil dan hilangnya ayunan lengan otomatis normal; mungkin ada ketidakstabilan saat berbelok, kesulitan dalam berhenti, dan kecenderungan untuk jatuh.

Diagnosis Banding

Masalah diagnostik dapat terjadi pada kasus ringan, terutama jika tremor minimal atau tidak ada. Misalnya, hipokinesia ringan atau tremor ringan biasanya dikaitkan dengan usia tua. Depresi, dengan wajah tanpa ekspresi yang terkait, modulasi suara yang buruk, dan pengurangan aktivitas sukarela, dapat sulit dibedakan dari parkinsonisme ringan, terutama karena kedua gangguan tersebut dapat hidup berdampingan. Riwayat keluarga, karakter tremor, dan kurangnya tanda neurologis lainnya harus membedakan tremor esensial dari parkinsonisme. Penyakit Wilson dapat dibedakan dengan usia dini saat onset, adanya gerakan abnormal lainnya, cincin Kayser-Fleischer, dan hepatitis kronis, dan dengan peningkatan konsentrasi tembaga dalam jaringan. Penyakit Huntington dengan kekakuan dan bradikinesia dapat disalahartikan sebagai parkinsonisme kecuali riwayat keluarga dan demensia yang menyertainya dikenali. Pada atrofi multisistem (sebelumnya disebut sindrom Shy-Drager), insufisiensi otonom (menyebabkan

hipotensi postural, anhidrosis, gangguan kontrol sfinger, disfungsi ereksi, dll) dapat disertai dengan parkinsonisme, defisit piramida, tanda-tanda neuron motorik bawah, atau disfungsi serebelum . Pada kelumpuhan supranuklear progresif, bradikinesia dan kekakuan disertai dengan gangguan gerakan mata supranuklear, kelumpuhan pseudobulbar, labilitas pseudo-emosional (afek pseudobulbar), dan distonia aksial. Penyakit Creutzfeldt-Jakob dapat disertai dengan gambaran parkinsonisme, tetapi perkembangannya cepat, demensia biasa terjadi, sentakan mioklonik sering terjadi, ataksia dan tanda-tanda piramidal mungkin mencolok, dan temuan MRI dan elektroensefalografi biasanya khas. Pada degenerasi kortikobasal, parkinsonisme asimetris disertai dengan tanda-tanda disfungsi kortikal yang mencolok (misalnya, apraksia, inatensi sensorik, demensia, afasia). Penyakit tubuh Lewy difus ditandai dengan halusinasi visual yang menonjol dan gangguan kognitif yang dimulai sebelum atau dalam 1 tahun dari onset fitur motorik parkinsonisme.

Terapi

Pengobatan bersifat simtomatik. Terdapat minat besar dalam mengembangkan terapi pengubah penyakit, tetapi uji coba beberapa agen neuroprotektif diduga tidak menunjukkan manfaat. Percobaan dari berbagai terapi gen telah menunjukkan manfaat yang terbatas atau tidak ada sama sekali.

A. Pendekatan Medis

Pengobatan tidak diperlukan pada awal perjalanan penyakit Parkinson, tetapi sifat gangguan dan ketersediaan perawatan medis untuk digunakan bila diperlukan harus didiskusikan dengan pasien.

1. Amantadine—Pasien dengan gejala ringan tetapi tidak ada kecacatan dapat ditolong dengan amantadine. Obat ini memperbaiki semua gambaran klinis parkinsonisme, tetapi cara kerjanya tidak jelas. Efek samping termasuk kegelisahan, kebingungan, depresi, ruam kulit, edema, mual, sembelit, anoreksia, hipotensi postural, dan gangguan irama jantung. Namun, ini relatif jarang dengan dosis biasa. Ini juga memperbaiki diskinesia akibat terapi

levodopa kronis. Amantadine tersedia dalam bentuk *immediate-release* (100 mg per oral dua atau tiga kali sehari) dan formulasi *extended-release* sekali sehari.

2. Levodopa—Levodopa, yang diubah dalam tubuh menjadi dopamin, meningkatkan semua fitur utama parkinsonisme, termasuk bradikinesia, tetapi tidak menghentikan perkembangan gangguan tersebut. Efek samping awal yang paling umum dari levodopa adalah mual, muntah, dan hipotensi, tetapi aritmia jantung juga dapat terjadi. Diskinesia, kegelisahan, kebingungan, dan perubahan perilaku lainnya cenderung terjadi lebih lambat dan menjadi lebih umum seiring waktu. Diskinesia yang diinduksi levodopa dapat terjadi dalam bentuk apa pun, termasuk chorea, athetosis, distonia, tremor, tics, dan mioklonus. Komplikasi selanjutnya adalah efek *wearing-off* atau fenomena *on-off*, di mana fluktuasi mendadak tetapi sementara dalam tingkat keparahan parkinsonisme terjadi secara tak terduga tetapi sering terjadi pada siang hari. Periode "mati" dari bradikinesia yang ditandai telah terbukti dalam beberapa kasus berhubungan dengan penurunan

kadar levodopa plasma. Selama fase "aktif", diskinesia sering terlihat tetapi mobilitas meningkat. Namun, fluktuasi respons tersebut mungkin berhubungan dengan penyakit yang semakin parah daripada terapi levodopa itu sendiri.

Karbidopa, yang menghambat enzim yang bertanggung jawab atas pemecahan levodopa menjadi dopamin, tidak melewati sawar darah-otak. Ketika levodopa diberikan dalam kombinasi dengan karbidopa, pemecahan levodopa ekstraserebral berkurang. Hal ini mengurangi jumlah levodopa yang dibutuhkan setiap hari untuk efek yang menguntungkan, dan menurunkan insiden mual, muntah, hipotensi, dan ketidakteraturan jantung. Kombinasi semacam itu tidak mencegah perkembangan fluktuasi respons dan timbulnya efek samping lain (diskinesia atau komplikasi psikiatri) sebenarnya dapat meningkat.

Sinemet, preparat yang tersedia secara komersial yang mengandung karbidopa dan levodopa dalam rasio tetap (1:10 atau 1:4), umumnya digunakan. Pengobatan dimulai dengan dosis kecil—misalnya,

satu tablet Sinemet 25/100 (mengandung 25 mg karbidopa dan 100 mg levodopa) tiga kali sehari— dan ditingkatkan secara bertahap tergantung pada responsnya. Sinemet CR adalah formulasi pelepasan terkontrol (mengandung 25 atau 50 mg carbidopa dan 100 atau 200 mg levodopa). Hal ini terutama berguna ketika diambil pada waktu tidur untuk mengurangi kecacatan motorik saat bangun tidur. Formulasi carbidopa/levodopa (Rytary) yang mengandung manik-manik pelepasan segera dan tertunda memberikan respons yang lebih halus pada pasien dengan fluktuasi. Kombinasi levodopa yang tersedia secara komersial dengan karbidopa dan entacapone (Stalevo) juga dapat membantu dalam konteks ini dan dibahas pada bagian berikut tentang inhibitor COMT. Fluktuasi respons juga dikurangi dengan menjaga asupan protein harian pada minimum yang disarankan dan mengonsumsi makanan protein utama sebagai makanan terakhir hari itu. Infus terus menerus dari suspensi enteral carbidopa-levodopa melalui tabung gastrojejunostomi perkutan dengan pompa infus portabel mengurangi waktu "mati" pada

pasien dengan penyakit Parkinson lanjut. Levodopa juga dapat diminum melalui inhalasi (Inbrija) sebagai obat penyelamatan untuk pasien yang mengalami akinesia parah (periode tidak aktif). Manfaat terjadi sekitar 10 menit setelah inhalasi. Efek samping termasuk batuk, infeksi saluran pernapasan atas, mual, dan dahak berubah warna.

Diskinesia dan efek samping perilaku levodopa terkait dengan dosis, tetapi pengurangan dosis dapat menghilangkan manfaat terapeutik. Diskinesia yang diinduksi levodopa juga dapat berespon terhadap amantadine.

Terapi levodopa dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit psikotik atau glaukoma sudut sempit. Seharusnya tidak diberikan kepada pasien yang memakai inhibitor monoamine oksidase A atau dalam waktu 2 minggu setelah penghentian, karena krisis hipertensi dapat terjadi. Penghentian levodopa secara tiba-tiba dapat memicu sindrom neuroleptik maligna dan harus dihindari.

3. Agonis Dopamin—Agonis dopamin, seperti pramipexole dan ropinirole, bekerja langsung pada

reseptor dopamin, dan penggunaannya dalam parkinsonisme dikaitkan dengan insiden yang lebih rendah dari fluktuasi respons dan diskinesia yang terjadi dengan terapi levodopa jangka panjang. Mereka efektif pada tahap awal dan lanjut penyakit Parkinson. Mereka sering diberikan baik sebelum pengenalan levodopa atau dengan dosis rendah Sinemet 25/100 (carbidopa 25 mg dan levodopa 100 mg, satu tablet tiga kali sehari) ketika terapi dopaminergik pertama kali dimulai; dosis Sinemet dijaga konstan, sedangkan dosis agonis ditingkatkan secara bertahap.

Pramipexole dimulai dengan dosis 0,125 mg tiga kali sehari secara oral, dan dosisnya ditingkatkan secara bertahap menjadi antara 0,5 dan 1,5 mg tiga kali sehari. Ropinirole dimulai pada 0,25 mg tiga kali sehari secara oral dan ditingkatkan secara bertahap; kebanyakan pasien membutuhkan antara 2 dan 8 mg tiga kali sehari untuk mendapatkan manfaat.

Formulasi pramipexole dan ropinirole rilis-panjang sekali sehari memiliki kemanjuran dan tolerabilitas yang sama dengan versi rilis-langsung. Rotigotine

adalah agonis dopamin yang diserap secara transdermal dari patch kulit; itu dimulai pada 2 mg sekali sehari dan meningkat setiap minggu dengan 2 mg setiap hari sampai mencapai respon yang optimal, hingga maksimum 8 mg setiap hari. Efek samping dari berbagai agonis ini termasuk kelelahan, mengantuk, mual, edema perifer, diskinesia, kebingungan, dan hipotensi postural. Kurang umum, dorongan yang tak tertahankan untuk tidur dapat terjadi, kadang-kadang dalam keadaan yang tidak tepat dan berbahaya. Gangguan kontrol impuls yang melibatkan perjudian, belanja, atau aktivitas seksual juga terjadi. Reaksi kulit lokal dapat terjadi dengan patch rotigotine. **Sindrom putus obat agonis dopamin** kadang-kadang berkembang pada pasien yang agonis dopaminnya diturunkan. Ini terdiri dari kombinasi gejala fisik dan psikologis menyedihkan yang refrakter terhadap levodopa dan obat dopaminergik lainnya dan dapat bertahan selama berbulan-bulan atau lebih. Tidak ada pengobatan yang efektif. Agonis dopamin harus diperkenalkan

kembali dan diturunkan secara bertahap jika memungkinkan.

4. *Selective monoamine oxidase inhibitors*—

Rasagiline, penghambat monoamine oksidase B selektif, memiliki manfaat simptomatik yang jelas pada beberapa pasien dengan dosis oral harian 1 mg, diminum di pagi hari; itu juga dapat digunakan untuk terapi tambahan pada pasien dengan fluktuasi respons terhadap levodopa. Selegiline (5 mg oral dengan sarapan dan makan siang) atau safinamide (50 mg oral setiap hari, meningkat menjadi 100 mg setiap hari setelah 14 hari) juga disetujui sebagai pengobatan tambahan. Dengan menghambat pemecahan metabolisme dopamin, obat-obatan ini dapat meningkatkan fluktuasi atau penurunan respons terhadap levodopa.

Studi telah menyarankan (tetapi gagal menunjukkan secara meyakinkan) bahwa rasagiline dapat memperlambat perkembangan penyakit Parkinson, dan tampaknya menunda kebutuhan akan terapi simptomatik lainnya. Untuk alasan ini, rasagiline sering dimulai sejak dini, terutama untuk pasien yang

masih muda atau memiliki penyakit ringan. Namun, FDA telah menolak perluasan indikasi rasagiline untuk memasukkan modifikasi penyakit.

5. Inhibitor COMT— Inhibitor *Catecholamine-O-methyltransferase* (COMT) mengurangi metabolisme levodopa menjadi 3-O-methyldopa dan dengan demikian mengubah farmakokinetik plasma levodopa, yang mengarah ke tingkat plasma yang lebih berkelanjutan dan stimulasi dopaminergik otak yang lebih konstan. Pengobatan dengan entacapone atau tolcapone menghasilkan fluktuasi respons yang berkurang, dengan periode respons yang lebih besar terhadap levodopa yang diberikan. Tolcapone diberikan dalam dosis 100 mg atau 200 mg tiga kali sehari secara oral, dan entacapone diberikan sebagai 200 mg dengan setiap dosis Sinemet. Opicapone, penghambat COMT selektif perifer kerja lama, diminum sekali sehari (50 mg) sebelum tidur, tersedia di Eropa tetapi belum di Amerika Serikat. Dosis Sinemet yang diminum bersamaan mungkin harus dikurangi hingga sepertiga untuk menghindari efek samping. Diare terkadang mengganggu. Karena

kasus gagal hati fulminan yang jarang terjadi setelah penggunaannya, tolcapone harus dihindari pada pasien dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya. Tes biokimia hati serial harus dilakukan pada interval 2 minggu untuk tahun pertama dan pada interval yang lebih lama setelahnya pada pasien yang menerima obat-seperti yang direkomendasikan oleh produsen. Hepatotoksisitas serius belum dilaporkan dengan entacapone atau opicapone.

Stalevo adalah persiapan komersial levodopa yang dikombinasikan dengan carbidopa dan entacapone. Paling baik digunakan pada pasien yang sudah stabil pada dosis setara karbidopa/levodopa dan entacapone. Harganya sama atau di bawah harga masing-masing bahan (yaitu, carbidopa/levodopa dan entacapone) dan memiliki kemudahan tambahan karena membutuhkan lebih sedikit tablet untuk diminum setiap hari. Ini tersedia dalam tiga kekuatan: Stalevo 50 (12,5 mg carbidopa, 50 mg levodopa, dan 200 mg entacapone), Stalevo 100 (25 mg carbidopa, 100 mg levodopa, dan 200 mg entacapone), dan

Stalevo 150 (37,5 mg carbidopa, 150 mg levodopa, dan 200 mg entacapone).

6. Agen antikolinergik—Antikolinergik lebih membantu dalam mengurangi tremor dan kekakuan daripada bradikinesia. Triheksifenidil dan benztropin adalah formulasi yang umum digunakan. Pengobatan dimulai dengan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap sampai manfaat terjadi atau efek samping membatasi peningkatan lebih lanjut. Jika pengobatan tidak efektif, obat secara bertahap ditarik dan persiapan lain kemudian dicoba. Namun, obat-obatan ini seringkali tidak dapat ditoleransi dengan baik, terutama pada orang dewasa yang lebih tua.

Efek samping membatasi penggunaan rutin obat-obatan ini, dan termasuk mulut kering, mual, konstipasi, palpitasi, aritmia jantung, retensi urin, kebingungan, agitasi, kegelisahan, kantuk, midriasis, peningkatan tekanan intraokular, dan akomodasi yang rusak. Obat antikolinergik dikontraindikasikan pada pasien dengan hiperplasia prostat, glaukoma sudut sempit, atau penyakit gastrointestinal obstruktif dan sering ditoleransi dengan buruk oleh orang tua.

Mereka sebaiknya dihindari setiap kali gangguan kognitif atau kecenderungan delirium ada.

7. Antipsikotik—Kebingungan dan gejala psikotik dapat terjadi sebagai efek samping dari terapi dopaminergik atau sebagai bagian dari penyakit yang mendasarinya. Mereka sering menanggapi agen antipsikotik atipikal clozapine dan quetiapine, yang memiliki sedikit efek samping ekstrapiramidal dan tidak menghalangi efek obat dopaminergik. Clozapine mungkin jarang menyebabkan penekanan sumsum, dan karena itu jumlah darah mingguan diperlukan untuk pasien yang memakainya. Pasien dimulai pada 6,25 mg pada waktu tidur dan dosis ditingkatkan menjadi 25-100 mg/hari sesuai kebutuhan. Dalam dosis rendah, itu juga dapat meningkatkan diskinesia iatrogenik. Agen antipsikotik tipikal dan agen antipsikotik generasi kedua risperidone dan olanzapine dapat menyebabkan perburukan gejala motorik dan harus dihindari. Pimavanserin (34 mg sekali sehari), agonis serotonin (2A), juga efektif dalam mengobati psikosis penyakit Parkinson.

B. Pendekatan Umum

Fisioterapi atau terapi wicara membantu banyak pasien. Gangguan kognitif dan gejala psikiatri dapat dibantu oleh inhibitor kolinesterase, seperti rivastigmin (3-12 mg per oral setiap hari atau 4,6 atau 9,5 mg/24 jam secara transdermal setiap hari). Kualitas hidup seringkali dapat ditingkatkan dengan penyediaan alat bantu sederhana untuk kehidupan sehari-hari, misalnya, rel atau pegangan tangga yang ditempatkan secara strategis di sekitar rumah, peralatan makan meja khusus dengan pegangan besar, alas meja karet anti selip, dan perangkat untuk memperkuat suara.

C. Terapi Stimulasi dan Ablasi

Stimulasi frekuensi tinggi dari nukleus subthalamic atau globus pallidus internus dapat menguntungkan banyak fitur motorik penyakit tetapi tidak mempengaruhi riwayat alamiahnya. Stimulasi listrik otak memiliki keunggulan dibandingkan talamotomi ablatif dan prosedur palidotomi karena bersifat reversibel dan menyebabkan kerusakan minimal atau tidak sama sekali pada otak, dan oleh karena itu

merupakan pendekatan bedah yang lebih disukai untuk pengobatan. Ini dicadangkan untuk pasien tanpa gangguan kognitif atau gangguan kejiwaan yang memiliki respons yang baik terhadap levodopa, tetapi diskinesia atau fluktuasi respons bermasalah. Seringkali diperlukan waktu 3-6 bulan setelah operasi untuk menyesuaikan program stimulator dan untuk mencapai hasil yang optimal. Efek samping termasuk depresi, apatis, impulsif, disfungsi eksekutif, dan penurunan kelancaran verbal pada sebagian pasien. Talamotomi ultrasound terfokus atau radiosurgery stereotactic dapat membantu pasien dengan parkinsonisme dominan tremor refrakter medis yang enggan menjalani operasi.

D. Terapi Gen

Suntikan *adeno-associated viruses* yang mengkode berbagai gen manusia telah dibuat ke dalam nukleus subthalamus atau putamen dalam berbagai uji klinis. Pendekatan ini mungkin berguna di masa depan tetapi saat ini masih eksperimental.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Jika pasien memerlukan terapi pembedahan, rawat inap diperlukan.

National Institute for Health and Care Excellence (2017)
Parkinson's disease in adults. NICE Guideline
(NG71). 2017 July.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>

Rughani A et al. Congress of Neurological Surgeons
systematic review and evidence-based guideline on
subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep
brain stimulation for the treatment of patients with
Parkinson's disease: executive summary.
Neurosurgery. 2018 Jun 1;82(6):753–6. [PMID:
29538685]

3. Penyakit Huntington

ESSENSIAL

- Onset bertahap dan progresi dari *chorea* dan demensia atau perubahan perilaku.

-
- Terdapat riwayat gangguan ini pada keluarga.
 - Gen yang menyebabkan penyakit ini teridentifikasi pada kromosom 4.
-

Pertimbangan Umum

Penyakit Huntington ditandai dengan chorea dan demensia. Ini diwariskan secara autosomal dominan dan terjadi di seluruh dunia, pada semua kelompok etnis, dengan tingkat prevalensi sekitar 5 per 100.000. Ada pengulangan trinukleotida CAG yang diperluas dan tidak stabil pada gen huntingtin pada 4p16.3; panjang pengulangan yang lebih lama sesuai dengan usia onset yang lebih awal dan perkembangan penyakit yang lebih cepat.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Onset klinis biasanya antara 30 dan 50 tahun. Penyakit ini progresif dan biasanya menyebabkan hasil yang fatal dalam waktu 15-20 tahun. Gejala awal dapat berupa gerakan abnormal atau perubahan

intelektual, tetapi pada akhirnya keduanya terjadi. Perubahan mental paling awal sering kali berupa perilaku, dengan iritabilitas, kemurungan, perilaku antisosial, atau gangguan psikiatri, tetapi kemudian berkembang menjadi demensia yang lebih jelas. Diskinesia awalnya mungkin tidak lebih dari kegelisahan atau kegelisahan yang nyata, tetapi akhirnya terjadi gerakan koreiform dan beberapa postur distonik. Sindrom parkinson dengan kekakuan progresif dan akinesia (bukan chorea) kadang-kadang terjadi terkait dengan demensia, terutama pada kasus dengan onset masa kanak-kanak. Diagnosis ditegakkan dengan tes genetik yang tersedia secara luas, meskipun pengujian tersebut harus dilakukan di bawah bimbingan seorang konselor genetik berlisensi.

B. Pencitraan

Pemindaian CT atau MRI biasanya menunjukkan atrofi serebral dan atrofi nukleus kaudatus pada kasus yang sudah mapan. *Positron emission tomography* (PET) telah menunjukkan penurunan laju metabolisme striatal.

Diagnosis Banding

Chorea yang berkembang tanpa riwayat keluarga koreoatetosis tidak boleh dikaitkan dengan penyakit Huntington, setidaknya tidak sampai penyebab lain dari chorea telah disingkirkan secara klinis dan dengan studi laboratorium yang sesuai. Penyebab nongenetik chorea termasuk stroke, lupus eritematosus sistemik dan sindrom antibodi antifosfolipid, sindrom paraneoplastik, infeksi HIV, dan berbagai obat. Pada pasien yang lebih muda, chorea Sydenham self-limiting berkembang setelah infeksi streptokokus grup A pada kesempatan yang jarang. Jika pasien datang hanya dengan kegagalan intelektual progresif, tidak mungkin membedakan penyakit Huntington dari penyebab demensia lainnya kecuali ada riwayat keluarga yang khas atau berkembangnya diskinesia.

Gangguan *Huntington Disease-Like* (HDL) menyerupai penyakit Huntington tetapi disebabkan oleh mutasi genetik lainnya. Gangguan autosomal dominan yang serupa secara klinis (**atrofi**

dentatorubral-pallidoluysian), dimanifestasikan dengan chorea, demensia, ataksia, dan epilepsi mioklonik, jarang terjadi kecuali pada orang-orang keturunan Jepang. Pengobatannya sama seperti penyakit Huntington.

Terapi

Tidak ada obat untuk penyakit Huntington; perkembangan tidak dapat dihentikan; dan pengobatan hanya bersifat simptomatis. Perubahan biokimia yang dilaporkan menunjukkan kurangnya aktivitas neuron yang mengandung GABA dan asetilkolin atau aktivitas neuron dopaminergik yang relatif berlebihan. Tetrabenazine, obat yang mengganggu penyimpanan vesikular amina biogenik, banyak digunakan untuk mengobati diskinesia. Dosis awal adalah 12,5 mg dua kali atau tiga kali sehari secara oral, meningkat 12,5 mg setiap 5 hari tergantung pada respon dan toleransi; dosis pemeliharaan yang biasa adalah 25 mg tiga kali sehari. Efek samping termasuk depresi, hipotensi postural, kantuk, dan fitur parkinson; tetrabenazine

tidak boleh diberikan dalam waktu 14 hari setelah menggunakan inhibitor monoamine oksidase dan tidak diindikasikan untuk pengobatan diskinesia yang diinduksi levodopa. Reserpin serupa dalam menguras monoamina pusat tetapi memiliki lebih banyak efek perifer dan profil efek samping yang lebih buruk, membuat penggunaannya bermasalah pada penyakit Huntington; jika digunakan, dosis ditingkatkan secara bertahap menjadi antara 2 mg dan 5 mg per oral setiap hari, tergantung pada responsnya. Deutetrabenazine juga efektif dalam mengurangi chorea pada penyakit Huntington dan mungkin memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada tetraabenazine tetapi perbandingan langsung masih kurang. Dosis awal adalah 6 mg sekali sehari secara oral, ditingkatkan menjadi 6 mg dua kali sehari setelah 1 minggu dan dengan peningkatan 6 mg setiap minggu setelahnya, hingga maksimum 24 mg dua kali sehari. Pengobatan dengan obat yang memblokir reseptor dopamin, seperti fenotiazin atau haloperidol, dapat mengontrol diskinesia dan gangguan perilaku apa pun. Pengobatan Haloperidol biasanya dimulai

dengan dosis 1 mg sekali atau dua kali sehari secara oral, yang kemudian ditingkatkan setiap 3 atau 4 hari tergantung pada respon; sebagai alternatif, agen antipsikotik atipikal seperti quetiapine (meningkat dari 25 mg setiap hari secara oral hingga 100 mg dua kali sehari secara oral sesuai toleransi) dapat dicoba. Amantadine dalam dosis 200 mg sampai 400 mg setiap hari secara oral kadang-kadang membantu untuk chorea. Stimulasi otak dalam telah berhasil digunakan untuk mengobati chorea pada sejumlah kecil pasien. Gangguan perilaku dapat merespons clozapine. Upaya untuk mengkompensasi defisiensi GABA relatif dengan meningkatkan aktivitas GABA sentral atau untuk mengkompensasi underaktivitas kolinergik relatif dengan memberikan kolin klorida belum membantu terapi.

Individu dengan riwayat penyakit ini pada keluarganya harus ditawarkan konseling genetik. Pengujian genetik memungkinkan deteksi presimptomatik dan diagnosis definitif penyakit.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Tabrizi SJ et al; Phase 1–2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington’s disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2307–16. [PMID: 31059641]

4. Distonia Torsio Idiopatik

ESSENSIAL

- Gerakan dan postur yang distonik.
- Riwayat kelahiran dan perkembangan yang normal. Tidak ada tanda-tanda neurologis lain.
- Pemeriksaan-pemeriksaan (termasuk CT-scan atau MRI) tidak menunjukkan penyebab dari distonia

Pertimbangan Umum

Distonia torsi idiopatik dapat terjadi secara sporadis atau turun-temurun, dengan mode transmisi autosomal dominan, resesif autosomal, dan resesif X-

linked. Gejala dapat dimulai pada masa kanak-kanak atau lebih lambat dan bertahan sepanjang hidup.

Manifestasi Klinis

Gangguan ini ditandai dengan timbulnya gerakan dan postur abnormal pada pasien dengan riwayat kelahiran dan perkembangan normal, tidak ada penyakit medis masa lalu yang relevan, dan tidak ada tanda neurologis lainnya. Investigasi (termasuk CT scan) tidak mengungkapkan penyebab gerakan abnormal. Gerakan distonik kepala dan leher dapat berupa tortikolis, blefarospasme, wajah meringis, atau membuka atau menutup paksa mulut. Anggota badan juga dapat mengadopsi postur abnormal tetapi khas. Usia saat onset mempengaruhi baik Manifestasi Klinis dan prognosis. Dengan onset di masa kanak-kanak, biasanya ada riwayat keluarga dari gangguan tersebut, gejala biasanya dimulai pada kaki, dan perkembangan mungkin sampai ada kecacatan parah dari distonia umum. Sebaliknya, ketika onset lebih lambat, riwayat keluarga yang positif tidak mungkin, gejala awal sering pada lengan atau struktur aksial,

dan kecacatan parah biasanya tidak terjadi, meskipun distonia umum pada akhirnya dapat berkembang pada beberapa pasien. Jika semua kasus dipertimbangkan bersama-sama, sekitar sepertiga pasien akhirnya menjadi sangat cacat sehingga mereka harus duduk di kursi atau tempat tidur, sementara sepertiga lainnya hanya terpengaruh secara ringan.

Diagnosis Banding

Anoksia perinatal, trauma lahir, dan kernikterus adalah penyebab umum distonia, tetapi gerakan abnormal biasanya kemudian berkembang sebelum usia 5 tahun, perkembangan awal pasien biasanya abnormal, dan riwayat kejang tidak biasa. Selain itu, pemeriksaan dapat mengungkapkan tanda-tanda keterbelakangan mental atau defisit piramida di samping gangguan gerakan. Postur distonik juga dapat terjadi pada penyakit Wilson, penyakit Huntington, atau parkinsonisme; sebagai sekuelae dari ensefalitis lethargica atau terapi obat neuroleptik sebelumnya; dan pada gangguan tertentu lainnya.

Dalam kasus ini, diagnosis didasarkan pada riwayat dan manifestasi klinis yang menyertainya.

Terapi

Distonia torsi idiopatik biasanya merespons obat dengan buruk. Variasi berbeda dari distonia yang diturunkan secara dominan sangat responsif terhadap levodopa; oleh karena itu, percobaan levodopa diperlukan pada semua pasien. Jika tidak, diazepam, baclofen, carbamazepine, amantadine, atau obat antikolinergik seperti trihexyphenidyl atau benztropine (dalam dosis tinggi) terkadang membantu; jika tidak, percobaan pengobatan dengan tetraabenazine, fenotiazin, atau haloperidol mungkin bermanfaat. Dalam setiap kasus, dosis harus disesuaikan secara individual, tergantung pada respon dan toleransi. Namun, dosis obat terakhir yang diperlukan untuk manfaat biasanya mengarah pada parkinsonisme ringan. Stimulasi otak dalam palidum berguna untuk menonaktifkan distonia umum dan memiliki morbiditas yang lebih rendah daripada talamotomi stereotaktik, yang terkadang membantu

pada pasien dengan distonia ekstremitas unilateral. Potensi efek samping stimulasi otak dalam termasuk infeksi atau perdarahan serebral, sadapan putus, perubahan afektif, dan disartria.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Jika pasien memerlukan terapi pembedahan, rawat inap diperlukan.

Rodrigues FB et al. Deep brain stimulation for dystonia. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 10;1:CD012405. [PMID: 30629283]

5. Distonia Torsio Fokal

Sejumlah manifestasi distonik yang terjadi pada distonia torsi idiopatik juga dapat terjadi sebagai fenomena yang terisolasi. Mereka paling baik dianggap sebagai distonia fokal yang terjadi sebagai bentuk frustrasi distonia torsi idiopatik pada pasien dengan riwayat keluarga yang positif atau merupakan

manifestasi fokal dari bentuk onset dewasa dari gangguan tersebut ketika tidak ada riwayat keluarga. Perawatan medis umumnya tidak memuaskan. Uji coba obat yang digunakan pada distonia torsi idiopatik bermanfaat, karena beberapa pasien menunjukkan beberapa respons. Selain itu, dengan distonia terbatas seperti blefarospasme atau tortikolis, injeksi lokal toksin botulinum A ke dalam otot yang terlalu aktif dapat menghasilkan manfaat yang bermanfaat selama beberapa minggu atau bulan dan dapat diulang sesuai kebutuhan.

Baik **blefarospasme dan distonia oromandibular** dapat terjadi sebagai distonia fokal yang terisolasi. Yang pertama ditandai dengan penutupan paksa kelopak mata spontan untuk interval variabel. Distonia oromandibular dimanifestasikan oleh kontraksi involunter otot-otot sekitar mulut yang menyebabkan, misalnya, membuka atau menutup mulut secara involunter, gerakan lidah menjulur atau menjulur, dan retraksi platysma. **Distonia serviks** (torticollis spasmodik), biasanya dengan onset antara 25 dan 50 tahun, ditandai dengan kecenderungan

leher untuk memutar ke satu sisi. Ini awalnya terjadi secara episodik, tetapi akhirnya leher dipegang ke samping. Beberapa pasien memiliki trik sensorik (“geste antagoniste”) yang mengurangi postur distonik, misalnya menyentuh sisi wajah. Resolusi spontan dapat terjadi pada tahun pertama atau lebih. Gangguan ini biasanya seumur hidup. Injeksi lokal toksin botulinum A memberikan manfaat dalam banyak kasus. Stimulasi otak dalam pada globus pallidus interna merupakan pilihan jika pengobatan medis dan injeksi toksin botulinum tidak berhasil.

Writer's cramp ditandai dengan postur distonik pada tangan dan lengan bawah saat tangan digunakan untuk menulis dan terkadang saat digunakan untuk tugas lain, misalnya, bermain piano atau menggunakan obeng atau peralatan makan. Perawatan obat biasanya tidak menguntungkan, dan pasien sering disarankan untuk belajar menggunakan tangan yang lain untuk aktivitas yang membutuhkan ketangkasan manual. Suntikan toksin botulinum A sangat membantu dalam beberapa kasus.

Castelão M et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 12;12:CD003633. [PMID: 29230798]

6. Mioklonus

Sentakan mioklonik sesekali dapat terjadi pada siapa saja, terutama saat tertidur. **Mioklonus umum atau multifokal** sering terjadi pada pasien dengan epilepsi idiopatik dan terutama menonjol pada kelainan herediter tertentu yang ditandai dengan kejang dan penurunan intelektual yang progresif, seperti penyakit penyimpanan lipid. Ini juga merupakan ciri panensefalitis sklerosis subakut dan penyakit Creutzfeldt-Jakob. Sentakan mioklonik umum dapat menyertai uremik dan ensefalopati metabolik lainnya, akibat terapi dengan levodopa atau antidepresan trisiklik, terjadi pada kondisi penghentian alkohol atau obat, atau mengikuti kerusakan otak anoksik. Ini juga terjadi secara turun temurun atau sporadis sebagai fenomena terisolasi pada subjek yang sehat.

Mioklonus segmental adalah manifestasi yang jarang dari lesi medula spinalis fokal. Ini mungkin juga merupakan manifestasi klinis dari *epilepsia partialis continua*, gangguan di mana pelepasan epileptik fokal berulang muncul di korteks sensorimotor kontralateral, kadang-kadang dari lesi struktural yang mendasarinya. Elektroensefalogram sering membantu dalam memperjelas sifat epilepsi dari gangguan, dan CT atau MRI scan dapat mengungkapkan lesi penyebab.

Myoclonus dapat merespon obat antikonvulsan tertentu, terutama asam valproat atau levetiracetam, atau salah satu benzodiazepin, terutama clonazepam (lihat Tabel 24-2). Ini juga dapat merespons piracetam (hingga 16,8 g setiap hari; tidak tersedia di Amerika Serikat). Myoclonus setelah kerusakan otak anoxic sering responsif terhadap oxitriptan (5-hydroxytryptophan), prekursor serotonin, dan kadang-kadang clonazepam. Oxitriptan diberikan dalam dosis yang meningkat secara bertahap hingga 1-1,5 mg setiap hari. Pada pasien dengan mioklonus

segmental, lesi lokal harus dicari dan diobati dengan tepat.

7. Penyakit Wilson

Pada gangguan metabolisme ini, gerakan dan postur abnormal dapat terjadi dengan atau tanpa tanda-tanda keterlibatan hati yang menyertai. Manifestasi psikiatri dan neuropsikologis sering terjadi. Penyakit Wilson dibahas dalam Bab 16.

8. Gerakan Abnormal yang Diinduksi Obat

Fenotiazin, butirofenon, dan metoklopramid dapat menghasilkan berbagai macam gerakan abnormal, termasuk parkinsonisme, akatisia (yaitu, kegelisahan motorik), distonia akut, chorea, dan diskinesia tardif atau distonia; beberapa di antaranya juga diproduksi oleh aripiprazole. Komplikasi ini dibahas dalam Bab 25. Korea juga dapat berkembang pada pasien yang menerima levodopa, bromokriptin, obat antikolinergik, fenitoin, karbamazepin, litium, amfetamin, atau kontrasepsi oral, dan sembuh dengan penghentian zat penyebab. Demikian pula, distonia

dapat dihasilkan oleh levodopa, bromokriptin, litium, atau karbamazepin; dan parkinsonisme oleh reserpin dan tetraabenazin. Tremor postural dapat terjadi dengan berbagai obat, termasuk epinefrin, isoproterenol, amiodaron, teofilin, kafein, litium, hormon tiroid, antidepresan trisiklik, dan asam valproat.

9. Restless-Legs Syndrome

Gangguan umum ini, mempengaruhi 1-5% orang, dapat terjadi sebagai gangguan primer (idiopatik) atau dalam kaitannya dengan penyakit Parkinson, kehamilan, anemia defisiensi besi, atau neuropati perifer (terutama uremik atau diabetes). Ini mungkin memiliki dasar keturunan, dan beberapa lokus genetik telah dikaitkan dengan gangguan tersebut. Kegelisahan dan gangguan sensorik yang ingin tahu menyebabkan dorongan yang tak tertahankan untuk menggerakkan anggota badan, terutama selama periode relaksasi; gerakan anggota badan memberikan kelegaan. Dorongan terjadi secara eksklusif di malam hari dan di malam hari atau lebih

buruk di malam hari daripada siang hari. Sebagian besar pasien juga memiliki gerakan tungkai periodik saat tidur dan sepertiga memiliki gerakan tungkai periodik selama terjaga santai; keduanya terdiri dari fleksi involunter singkat pada pergelangan kaki, lutut, dan pinggul. Gangguan tidur malam hari dan mengantuk berlebihan di siang hari dapat terjadi. Kadar feritin harus selalu diukur; pengobatan dengan besi sulfat oral pada pasien dengan kadar feritin kurang dari atau sama dengan 75 mcg/L (13,4 mcmol/L) harus dicoba sebelum memulai farmakoterapi lainnya. Terapi dengan agonis dopamin nonergot, seperti pramipexole (0,125-0,5 mg per oral sekali sehari), ropinirole (0,25-4 mg per oral sekali sehari 2 hingga 3 jam sebelum tidur), atau rotigotine (1-3 mg/24 jam transdermal patch sekali setiap hari) atau dengan gabapentin enacarbil (300-1200 mg per oral setiap malam). Gabapentin (dimulai dengan 300 mg secara oral setiap hari, meningkat menjadi sekitar 1800 mg setiap hari tergantung pada respon dan toleransi) dan pregabalin (150-300 mg secara oral dibagi dua sampai tiga kali sehari) adalah

obat terkait yang memperbaiki gejala. Levodopa bermanfaat tetapi dapat menyebabkan peningkatan gejala, sehingga penggunaannya umumnya diperuntukkan bagi mereka yang tidak menanggapi tindakan lain. Oksikodon/loksone pelepasan diperpanjang (2,5-5 mg hingga 5-10 mg per oral dua kali sehari) berguna pada pasien dengan gejala berat atau mereka yang refrakter terhadap terapi lini pertama.

Winkelmann J et al. Treatment of restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord.* 2018 Jul;33(7):1077–91. [PMID: 29756335]

10. Sindrom *Gilles de la Tourette*

ESSENSIAL

- Tics motorik dan phonic multipel.
 - Gejala mulai muncul sebelum usia 18 tahun.
-

-
- Tics sering muncul paling tidak dalam 1 tahun.
 - Tics bervariasi dalam hal jumlah, frekuensi, dan jenisnya seiring waktu.
-

Pertimbangan Umum

Tic sederhana yang terjadi sementara pada 25% anak-anak, sembuh dalam beberapa minggu hingga bulan, dan tidak memerlukan pengobatan. Sindrom Tourette adalah gangguan yang lebih kompleks. Tic motorik merupakan manifestasi awal pada 80% kasus dan paling sering mengenai wajah, sedangkan pada 20% sisanya, gejala awal adalah tics phonic; akhirnya kombinasi tics motorik dan phonic yang berbeda berkembang pada semua pasien. Tics didahului oleh dorongan yang hilang setelah melakukan gerakan atau vokalisasi; mereka dapat ditekan sementara tetapi akhirnya dorongan itu menjadi luar biasa. Ini dicatat pertama kali pada masa kanak-kanak, umumnya antara usia 2 dan 15 tahun. Tic motorik terjadi terutama di sekitar wajah, kepala, dan bahu

(misalnya, mengendus, berkedip, mengerutkan kening, mengangkat bahu, menyodorkan kepala, dll). Tics fonik biasanya terdiri dari gerutuan, gonggongan, desis, pembersihan tenggorokan, batuk, dll, tetapi kadang-kadang juga ucapan verbal termasuk coprolalia (ucapan cabul). Mungkin juga ada echolalia (pengulangan ucapan orang lain), echopraxia (peniruan gerakan orang lain), dan palilalia (pengulangan kata atau frasa). Beberapa tics mungkin bersifat melukai diri sendiri, seperti menggigit kuku, menarik rambut, atau menggigit bibir atau lidah. Gangguan ini bersifat iskronik, tetapi perjalanannya dapat diselingi oleh relaps dan remisi. Gangguan obsesif-kompulsif (OCD) dan attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) umumnya terkait dan mungkin lebih melumpuhkan daripada tics itu sendiri. Sebuah riwayat keluarga kadang-kadang diperoleh.

Pemeriksaan biasanya tidak menunjukkan kelainan selain tics. Selain OCD, gangguan kejiwaan dapat terjadi karena kosmetik dan rasa malu sosial yang terkait. Diagnosis gangguan ini sering tertunda

selama bertahun-tahun, tics ditafsirkan sebagai penyakit kejiwaan atau bentuk lain dari gerakan abnormal. Pasien dengan demikian sering mengalami pengobatan yang tidak perlu sebelum gangguan tersebut dikenali. Karakter seperti tic dari gerakan abnormal dan tidak adanya tanda-tanda neurologis lainnya harus membedakan gangguan ini dari gangguan gerakan lain yang muncul pada masa kanak-kanak. Penyakit Wilson, bagaimanapun, dapat mensimulasikan kondisi ini dan harus disingkirkan.

Terapi

Pengobatan bersifat simtomatik dan mungkin perlu dilanjutkan tanpa batas waktu. Pelatihan pembalikan kebiasaan atau bentuk lain dari terapi perilaku dapat efektif sendiri atau dalam kombinasi dengan farmakoterapi. Agonis alfa-adrenergik, seperti clonidine (mulai 0,05 mg per oral sebelum tidur, dititrasi hingga 0,3-0,4 mg per oral setiap hari, dibagi tiga hingga empat kali per hari) atau guanfacine (mulai 0,5 mg per oral sebelum tidur, titrasi hingga maksimum 3- 4 mg per oral setiap hari, dibagi dua

kali sehari) adalah terapi lini pertama karena profil efek samping yang menguntungkan dibandingkan dengan antipsikotik tipikal, yang merupakan satu-satunya terapi yang disetujui FDA untuk gangguan tersebut. Mereka juga memiliki keuntungan meningkatkan gejala ADHD bersamaan. Banyak spesialis menyukai penggunaan tetrabenazine. Risperidone antipsikotik atipikal (1-6 mg setiap hari secara oral) lebih efektif daripada plasebo dalam mengendalikan tics dan lebih efektif daripada pimozide dalam memperbaiki gejala komorbiditas OCD dan dapat dicoba sebelum agen antipsikotik tipikal. Ketika antipsikotik tipikal diperlukan dalam kasus tics yang parah, haloperidol umumnya dianggap sebagai obat pilihan. Ini dimulai dengan dosis rendah (0,25 mg setiap hari secara oral) yang ditingkatkan secara bertahap (sebesar 0,25 mg setiap 4 atau 5 hari) sampai ada manfaat maksimal dengan efek samping minimal atau sampai efek samping membatasi peningkatan lebih lanjut. Dosis oral total harian antara 2 mg dan 8 mg biasanya optimal, tetapi dosis yang lebih tinggi terkadang diperlukan.

Fluphenazine (1-15 mg per oral setiap hari) dan pimozide (1-10 mg per oral setiap hari) adalah alternatif. Antipsikotik tipikal dapat menyebabkan kenaikan berat badan yang signifikan dan membawa risiko diskinesia tardif dan efek samping motorik jangka panjang lainnya yang berpotensi ireversibel. Percobaan acak kecil atau studi observasional telah melaporkan manfaat dari topiramate, nikotin, tetrahydrocannabinol, baclofen, dan clonazepam. Sejumlah obat lain, termasuk deutetrabenazine, valbenazine, dan ecopipam, sedang dipelajari untuk pengobatan tics.

Injeksi toksin botulinum tipe A pada lokasi tics yang paling mengganggu terkadang bermanfaat dan memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada terapi antipsikotik sistemik. Stimulasi otak dalam frekuensi tinggi bilateral di berbagai tempat telah membantu dalam beberapa kasus, jika tidak sulit.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan diagnosis ini harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Pasien yang akan melakukan terapi pembedahan (*deep brain stimulation*), rawat inap diperlukan.

Martinez-Ramirez D et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation in Tourette syndrome: the International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol.* 2018 Maret 1;75(3):353–9. [PMID: 29340590]

Pringsheim T et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology.* 2019 May 7;92(19):896–906. [PMID: 31061208]

Demensia

ESSENSIAL

- Penurunan intelektual yang progresif.
 - Bukan dikarenakan delirium atau kondisi psikiatrik.
-

-
- Usia merupakan faktor utama, diikuti dengan faktor risiko riwayat keluarga dan penyakit vaskular.
-

Pertimbangan Umum

Demensia adalah penurunan progresif dalam fungsi intelektual yang cukup parah untuk mengganggu fungsi sosial atau pekerjaan. Gangguan kognitif ringan menggambarkan penurunan yang belum mengakibatkan perubahan tingkat fungsi. Meskipun beberapa pasien mengidentifikasi peristiwa pencetus, sebagian besar mengalami onset yang berbahaya dan perkembangan gejala secara bertahap.

Demensia biasanya dimulai setelah usia 60 tahun, dan prevalensinya berlipat ganda kira-kira setiap 5 tahun sesudahnya; pada orang berusia 85 dan lebih tua, sekitar setengahnya menderita demensia. Prevalensi demensia Alzheimer diprediksi menjadi 15 juta pada tahun 2060 di Amerika Serikat. Dalam kebanyakan kasus, penyebab demensia didapat, baik sebagai penyakit neurodegeneratif primer sporadis atau

sebagai akibat dari gangguan lain, seperti stroke (Tabel 24-6). Faktor risiko lain untuk demensia termasuk riwayat keluarga, diabetes mellitus, merokok, hipertensi, obesitas, riwayat cedera kepala yang signifikan, dan gangguan pendengaran. Kekurangan vitamin D dan kurang tidur kronis juga dapat meningkatkan risiko demensia. Demensia lebih umum di kalangan wanita, tetapi ini mungkin disebabkan oleh harapan hidup mereka yang lebih lama. Aktivitas fisik tampaknya bersifat protektif; pendidikan, stimulasi intelektual yang berkelanjutan, dan keterlibatan sosial mungkin juga bersifat protektif, mungkin dengan mempromosikan cadangan kognitif, peningkatan kapasitas untuk mengkompensasi degenerasi saraf yang berbahaya.

Tabel 24–6. Penyebab umum demensia terkait usia.

Gangguan	Patologi	Fitur Klinis
Penyakit Alzheimer	Plak yang mengandung peptida amyloid beta, dan jalinan neurofibrilaris yang mengandung	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit neurodegeneratif terkait usia yang paling umum; insidensi naik dua kali lipat

Gangguan	Patologi	Fitur Klinis
	<p>protein tau, muncul di seluruh bagian neokorteks.</p>	<p>setiap 5 tahun setelah usia 60 tahun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gangguan memori jangka pendek adalah tahapan awal yang menonjol pada sebagian besar kasus. • Defisit beragam dari fungsi eksekutif, visuospasial, dan bahasa.
<p>Demensia Vaskular</p>	<p>Perubahan iskemik multifokal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Akumulasi bertahap atau progresif dari defisit kognitif dalam hubungannya dengan stroke berulang. • Gejala bergantung pada lokasi stroke.
<p>Demensia Lewy Body</p>	<p>Secara histologis tidak dapat dibedakan dari Penyakit Parkinson: badan Lewy yang mengandung synuclein-alfa yang muncul di batang otak, otak tengah, bulbus olfaktori, dan neokorteks. Patologi Alzheimer dapat muncul beriringan.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disfungsi kognitif, dengan defisit visuospasial dan fungsi eksekutif yang menonjol. • Gangguan psikiatrik, dengan ansietas, halusinasi visual, dan delirium yang fluktuatif. • Defisit motorik parkinsonian dengan atau setelah munculnya gejala lain. • Inhibitor kolinesterase mengurangi delirium; toleransi

Gangguan	Patologi	Fitur Klinis
		yang buruk dengan neuroleptik dan dopaminergik.
<p>Demensia Frontotemporal (FTD)</p>	<p>Neuropatologi ya beragam dan didefinisikan dengan protein yang ditemukan di agregat intraneuron. Protein tau, <i>TAR DNA-binding protein 43</i> (TDP-43), atau protein <i>fused-in-sarcoma</i> (FUS) bertanggung jawab untuk sebagian besar kasus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insidensinya memuncak pada dekade keenam; diperkirakan sama dengan Penyakit Alzheimer sebagai penyebab demensia pada pasien di bawah usia 60 tahun. • Kasus yang bersifat familial disebabkan oleh mutasi pada gen yang memproduksi tahu, progranulin, atau lainnya. <p>FTD varian perilaku</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rendah dalam hal empati, interaksi sosial, insight, pemikiran abstrak, dan fungsi eksekutif. • Perilaku bersifat ditahan, impulsif, dan ritualistik, dengan apati yang menonjol dan peningkatan ketertarikan dalam hal seks atau makanan manis/berminyak. • Penahanan memori yang sementara. • Atrofi frontal kanan fokal.

Gangguan	Patologi	Fitur Klinis
		<ul style="list-style-type: none"> • Berhubungan dengan sklerosis lateral amiotropik. <p>Afasia progresif primer varian sematik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kesulitan dalam menemukan kata, pemahaman satu kata, objek, dan pengetahuan akan suatu kategori, serta pengenalan wajah. • Perilaku dapat serupa dengan varian perilaku dari FTD. • Atrofi <i>temporal pole</i> yang asimetris dan fokal. <p>Afasia progresif primer varian nonfluent/agramatik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kesulitan berbicara yang ditandai dengan disartria, kesalahan penyebutan, distorsi suara, dan tata bahasa yang buruk. • Gejala ekstrapiramidal fokal dan apraksia pada tangan dan kaki kanan biasanya umum ditemukan; tumpang tindih dengan degenerasi kortikobasalis. • Atrofi frontal kiri fokal.

Demensia berbeda dari delirium dan penyakit psikiatri. **Delirium** adalah keadaan kebingungan akut yang sering terjadi sebagai respons terhadap pemicu yang dapat diidentifikasi, seperti keracunan atau penarikan obat atau alkohol (misalnya, ensefalopati Wernicke, dijelaskan di bawah), efek samping obat (terutama obat-obatan dengan sifat antikolinergik, antihistamin, benzodiazepin, obat tidur, opioid, neuroleptik, kortikosteroid, dan agen sedatif atau psikotropika lainnya), infeksi (pertimbangkan infeksi saluran kemih tersembunyi atau pneumonia pada pasien usia lanjut), gangguan metabolisme (termasuk kelainan elektrolit; hipoglikemia atau hiperglikemia; atau gangguan nutrisi, endokrin, ginjal, atau gangguan hati), kurang tidur, atau penyakit neurologis lainnya (kejang, termasuk keadaan pascaiktal, atau stroke). Delirium biasanya melibatkan fluktuasi tingkat gairah, termasuk kantuk atau agitasi, dan membaik setelah penghapusan atau pengobatan faktor pencetus. Pasien dengan demensia sangat rentan terhadap episode delirium, tetapi pengenalan demensia tidak mungkin sampai delirium

hilang. Untuk alasan ini, demensia biasanya didiagnosis pada pasien rawat jalan yang secara medis stabil, bukan pada pasien yang sakit akut di rumah sakit.

Penyakit kejiwaan terkadang menimbulkan keluhan gangguan kognisi (**pseudodemensia**). Gangguan perhatian biasanya menjadi penyebab, dan pada beberapa pasien dengan depresi atau kecemasan, fokus dan konsentrasi yang buruk bahkan mungkin menjadi keluhan utama. Gejala harus membaik dengan perawatan psikiatri yang tepat. Gangguan mood biasanya terlihat pada pasien dengan penyakit neurodegeneratif dan dalam beberapa kasus merupakan gejala awal. Ada beberapa bukti bahwa gangguan mood yang persisten dan tidak diobati dapat menjadi predisposisi berkembangnya demensia terkait usia, dan gejala psikiatri jelas dapat memperburuk gangguan kognitif pada pasien yang sudah menderita demensia; oleh karena itu, kecurigaan demensia seharusnya tidak mengalihkan perhatian dari skrining yang tepat untuk dan pengobatan depresi atau kecemasan.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala dan tanda penyebab umum demensia dirinci dalam Tabel 24-6. Klinisi harus menyadari bahwa wawasan pasien tentang perubahan kognitif mungkin tidak jelas atau tidak ada, dan riwayat kolateral sangat penting untuk evaluasi yang tepat. Seiring bertambahnya usia pasien, dokter perawatan primer harus menanyakan secara berkala tentang adanya gejala kognitif.

Gejala tergantung pada area otak yang terkena. **Kehilangan memori jangka pendek**, yang melibatkan pengulangan pertanyaan atau cerita dan penurunan kemampuan untuk mengingat detail percakapan atau peristiwa baru-baru ini, sering kali disebabkan oleh perubahan patologis di hipokampus. **Kesulitan menemukan kata** sering kali melibatkan kesulitan mengingat nama-nama orang, tempat, atau objek, dengan kata-kata berfrekuensi rendah yang terpengaruh terlebih dahulu, yang akhirnya menghasilkan ucapan yang sarat dengan kata ganti

dan pengucapan. Masalah ini diperkirakan muncul dari patologi di persimpangan temporoparietal hemisfer kiri. Masalah dengan artikulasi, kelancaran, pemahaman, atau arti kata secara anatomis berbeda dan kurang umum. **Disfungsi visuospasial** dapat mengakibatkan navigasi yang buruk dan tersesat di tempat yang sudah dikenal, gangguan pengenalan wajah dan bangunan yang sebelumnya dikenal, atau kesulitan membedakan objek dengan latar belakang. Lobus parietal kanan adalah salah satu area otak yang terlibat dalam gejala tersebut. **Disfungsi eksekutif** dapat bermanifestasi dengan mudah mengalihkan perhatian, impulsif, ketidakfleksibelan mental, pemikiran konkret, kecepatan pemrosesan yang lambat, perencanaan dan organisasi yang buruk, atau penilaian yang terganggu. Lokalisasi dapat bervariasi dan dapat mencakup lobus frontal atau area subkortikal seperti ganglia basalis atau materi putih otak. **Apatis** atau ketidakpedulian, terpisah dari depresi, adalah umum dan mungkin memiliki anatomi yang mirip dengan disfungsi eksekutif. Apraksia, atau hilangnya perilaku motorik yang

dipelajari, dapat terjadi akibat disfungsi lobus frontal atau parietal, terutama lobus parietal kiri.

Waktu timbulnya gejala harus ditetapkan, tetapi gejala awal yang tidak kentara sering kali hanya tampak dalam retrospeksi. Peristiwa lain, seperti penyakit atau rawat inap, dapat menyebabkan pengenalan baru dari gejala yang ada. Gejala sering terakumulasi dari waktu ke waktu, dan sifat gejala paling awal sangat membantu dalam membentuk diagnosis banding. Anamnesis harus menetapkan faktor risiko demensia, termasuk riwayat keluarga, penyakit kronis lainnya, dan faktor risiko penyakit vaskular. Akhirnya, penting untuk mendokumentasikan kapasitas pasien saat ini untuk melakukan aktivitas dasar dan instrumental kehidupan sehari-hari (lihat Bab 4) dan untuk mencatat sejauh mana penurunan dari tingkat fungsi pramorbid. Memang, penilaian fungsional inilah yang menentukan keberadaan dan tingkat keparahan demensia.

Pemeriksaan fisik penting untuk mengidentifikasi penyakit medis gaib. Selain itu, kelainan gerakan

mata, parkinsonisme, atau kelainan motorik lainnya dapat membantu mengidentifikasi kondisi neurologis yang mendasarinya. Pemeriksaan harus memprioritaskan pengecualian kondisi yang reversibel atau memerlukan terapi terpisah. Skrining untuk depresi diperlukan, bersama dengan pencitraan dan pemeriksaan laboratorium, seperti yang ditunjukkan di bawah ini.

Pemeriksaan fisik penting untuk mengidentifikasi penyakit medis gaib. Selain itu, kelainan gerakan mata, parkinsonisme, atau kelainan motorik lainnya dapat membantu mengidentifikasi kondisi neurologis yang mendasarinya. Pemeriksaan harus memprioritaskan pengecualian kondisi yang reversibel atau memerlukan terapi terpisah. Skrining untuk depresi diperlukan, bersama dengan pencitraan dan pemeriksaan laboratorium, seperti yang ditunjukkan di bawah ini.

B. Penilaian Neuropsikologis

Kuantifikasi singkat dari gangguan kognitif ditunjukkan pada pasien yang mengeluhkan gejala kognitif atau jika pengasuh menyampaikan

kekhawatiran yang sama. Folstein *Mini Mental State Exam* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Mini-Cog*, dan tes serupa lainnya singkat, objektif, dan banyak digunakan tetapi memiliki keterbatasan penting: tidak sensitif terhadap gangguan kognitif ringan, mungkin bias negatif dengan adanya bahasa atau masalah perhatian, dan mereka tidak berkorelasi dengan kapasitas fungsional.

Evaluasi neuropsikiatri oleh ahli neuropsikologi atau psikometris terlatih mungkin tepat. Tujuan dari pengujian tersebut adalah untuk meningkatkan lokalisasi dengan mendefinisikan domain kognitif yang terganggu serta untuk mengukur tingkat kerusakan. Tidak ada rangkaian tes standar, tetapi berbagai metrik biasanya digunakan untuk menilai jenis gejala yang disorot di atas. Penilaian paling akurat ketika pasien cukup istirahat, nyaman, dan secara medis stabil.

C. Pencitraan

Pencitraan otak dengan MRI atau CT tanpa kontras diindikasikan pada setiap pasien dengan keluhan

kognitif progresif baru. Tujuannya adalah untuk menyingkirkan penyakit serebrovaskular yang tersembunyi, tumor, atau kelainan struktural lain yang dapat diidentifikasi, daripada memberikan bukti positif dari penyakit neurodegeneratif. Atrofi otak global atau fokal mungkin lebih buruk dari yang diharapkan untuk usia dan dapat menyarankan proses neurodegeneratif tertentu, tetapi temuan seperti itu jarang spesifik.

PET dengan fluorodeoxyglucose (FDG) tidak mengkonfirmasi atau mengecualikan penyebab spesifik demensia tetapi mungkin berguna sebagai elemen pemeriksaan dalam keadaan klinis tertentu, seperti membedakan antara penyakit Alzheimer dan demensia frontotemporal pada pasien dengan beberapa gejala masing-masing. Pencitraan PET dengan ligan berlabel radio untuk beta-amiloid, salah satu protein patologis pada penyakit Alzheimer, sangat sensitif terhadap patologi amiloid dan dapat memberikan bukti positif untuk penyakit Alzheimer pada pasien dengan penurunan kognitif. Namun, setelah usia 60 atau 70 tahun, plak amiloid dapat

terakumulasi tanpa adanya gangguan kognitif; dengan demikian, spesifisitas pemindaian amiloid positif berkurang seiring bertambahnya usia. Computed tomography emisi foton tunggal menawarkan informasi yang sama seperti FDG-PET tetapi kurang sensitif. Pencitraan PET dengan ligan berlabel radio untuk tau, protein patogen pada penyakit Alzheimer, kelumpuhan supranuklear progresif, dan beberapa bentuk demensia frontotemporal, juga dapat membantu menyempurnakan akurasi diagnostik premortem.

D. Temuan Laboratorium

Kadar serum vitamin B₁₂, T₄ bebas, dan *thyroid-stimulating hormone* harus diukur untuk setiap pasien dengan gejala kognitif. *Rapid plasma reagin* (RPR) serum dan tes HIV harus dipertimbangkan. Pengujian lain harus didorong oleh kecurigaan klinis, dan sering kali mencakup hitung darah lengkap, elektrolit serum, glukosa, dan profil lipid.

Meskipun kehadiran satu atau dua alel ApoE epsilon-4 menunjukkan peningkatan risiko penyakit Alzheimer dan genotipe ApoE tersedia secara klinis,

penggunaan klinisnya terbatas. Menemukan alel ApoE epsilon-4 pada pasien muda dengan demensia dapat meningkatkan indeks kecurigaan untuk penyakit Alzheimer, tetapi memperoleh genotipe pada pasien lanjut usia cenderung tidak membantu, dan melakukannya pada pasien tanpa gejala sebagai penanda risiko untuk penyakit Alzheimer juga tidak disarankan sampai terapi preventif tersedia. Pengukuran protein cairan spinal juga dapat digunakan; tingkat penurunan beta-amiloid dan peningkatan protein tau pada penyakit Alzheimer, tetapi pengujian ini memiliki beberapa kekhawatiran yang sama dengan pencitraan PET amiloid.

Diagnosis Banding

Pada pasien usia lanjut dengan gejala kognitif progresif bertahap dan tidak ada keluhan atau tanda lain, kemungkinan penyakit neurodegeneratif (Tabel 24-6). Penurunan yang dimulai sebelum usia 60 tahun, perkembangan yang cepat, perjalanan yang berfluktuasi, penurunan berat badan yang tidak diinginkan, keluhan sistemik, atau gejala atau tanda

lain yang tidak dapat dijelaskan meningkatkan kecurigaan untuk proses selain penyakit neurodegeneratif. Dalam hal ini, perbedaannya luas dan mencakup infeksi atau penyakit inflamasi (pertimbangkan pungsi lumbal untuk menyaring sel atau antibodi dalam cairan tulang belakang), neoplasma atau kondisi paraneoplastik, penyakit endokrin atau metabolik, obat-obatan atau toksin, atau kondisi lain. **Hidrosefalus tekanan normal** adalah diagnosis yang sulit ditegakkan. Gejala termasuk apraksia gaya berjalan (kadang-kadang digambarkan sebagai gaya berjalan "magnetik", seolah-olah kaki menempel di lantai), inkontinensia urin, dan demensia. Pemindaian CT atau MRI otak mengungkapkan ventrikel yang membesar dalam ketidakseimbangan yang jelas dengan pelebaran sulkus dan atrofi otak secara keseluruhan.

Terapi

A. Pendekatan Nonfarmakologis

Latihan aerobik (45 menit hampir setiap hari dalam seminggu) dan **stimulasi mental yang rutin** dapat

mengurangi tingkat penurunan fungsional dan mengurangi kebutuhan perawatan pasien demensia, dan intervensi ini dapat mengurangi risiko demensia pada individu normal. Cara stimulasi mental yang paling manjur masih diperdebatkan: mempertahankan peran aktif dalam keluarga dan masyarakat sesering mungkin kemungkinan besar akan bermanfaat, dengan menekankan aktivitas yang membuat pasien merasa percaya diri. Pasien dengan penyakit neurodegeneratif memiliki kapasitas terbatas untuk mendapatkan kembali keterampilan yang hilang; misalnya, latihan memori pada pasien dengan penyakit Alzheimer lebih cenderung menyebabkan frustrasi daripada manfaat dan penelitian menunjukkan bahwa pelatihan kognitif terkomputerisasi tidak meningkatkan kognisi atau fungsi pada pasien gila. Vitamin E (1000 unit internasional dua kali sehari) tampaknya mengurangi tingkat penurunan fungsional pada pasien dengan penyakit Alzheimer, tetapi tidak mempengaruhi kognisi atau mencegah perkembangan penyakit

Alzheimer pada pasien dengan gangguan kognitif ringan.

B. Gejala-gejala Kognitif

Inhibitor kolinesterase adalah terapi lini pertama untuk penyakit Alzheimer dan demensia dengan badan Lewy (Tabel 24-6). Mereka memberikan pengobatan simptomatik sederhana untuk disfungsi kognitif dan dapat memperpanjang kapasitas kemandirian tetapi tidak mencegah perkembangan penyakit. Obat-obatan yang umum digunakan termasuk donepezil (mulai dari 5 mg secara oral setiap hari selama 4 minggu, kemudian meningkat menjadi 10 mg setiap hari; dosis harian 23 mg disetujui untuk penyakit Alzheimer sedang hingga berat, meskipun kemanjuran tambahan yang sangat sederhana di atas dosis 10 mg dibayangi oleh peningkatan risiko efek samping); rivastigmin (mulai dengan 1,5 mg per oral dua kali sehari, kemudian meningkat setiap 2 minggu sebesar 1,5 mg dua kali sehari hingga tujuan 3-6 mg dua kali sehari; atau 4,6, 9,5, atau 13,3 mg/24 jam secara transdermal setiap hari); dan galantamine (mulai dari 4 mg per oral dua

kali sehari, kemudian meningkat setiap 4 minggu sebesar 4 mg dua kali sehari hingga mencapai 8-12 mg dua kali sehari; formulasi pelepasan diperpanjang sekali sehari juga tersedia). Inhibitor kolinesterase tidak diberikan untuk demensia frontotemporal karena dapat memperburuk gejala perilaku. Mual dan diare adalah efek samping yang umum; sinkop dan disritmia jantung jarang terjadi tetapi lebih serius. EKG sering diperoleh sebelum dan sesudah memulai terapi, terutama pada pasien dengan penyakit jantung atau riwayat sinkop.

Memantine (mulai dari 5 mg secara oral setiap hari, kemudian meningkat sebesar 5 mg per minggu hingga target 10 mg dua kali sehari) disetujui untuk pengobatan penyakit Alzheimer sedang hingga berat. Pada demensia frontotemporal, memantine tidak efektif dan dapat memperburuk kognisi. Ada beberapa bukti bahwa memantine dapat meningkatkan kognisi dan perilaku di antara pasien dengan demensia dengan badan Lewy.

Obat pengubah penyakit belum tersedia untuk penyakit Alzheimer.

C. Gangguan Mood dan Perilaku

Inhibitor reuptake serotonin selektif umumnya aman dan ditoleransi dengan baik pada pasien lanjut usia, pasien dengan gangguan kognitif, dan mungkin berkhasiat untuk pengobatan depresi, kecemasan, atau agitasi. Ada bukti yang mendukung penggunaan citalopram (10-30 mg per oral setiap hari) untuk agitasi; efek samping termasuk perpanjangan QTc dan kognisi memburuk pada dosis tertinggi. Paroxetine harus dihindari karena memiliki efek antikolinergik; hindari semua antidepresan trisiklik untuk alasan yang sama. Agen antidepresan lain, seperti bupropion atau venlafaxine, dapat dicoba.

Insomnia sering terjadi, dan trazodone (25-50 mg per oral sebelum tidur sesuai kebutuhan) dapat aman dan efektif. Antihistamin hipnotik yang dijual bebas harus dihindari, bersama dengan benzodiazepin, karena kecenderungannya memperburuk kognisi dan memicu delirium. Hipnotik resep lainnya seperti zolpidem dapat menyebabkan reaksi merugikan yang serupa.

Untuk agitasi, impulsif, dan perilaku lain yang mengganggu pengasuhan yang aman, penyebab delirium (rinci di atas) harus dipertimbangkan terlebih dahulu. Ketika tidak ada pemicu reversibel yang diidentifikasi, pengobatan harus didekati secara bertahap. Intervensi perilaku, seperti reorientasi dan gangguan dari rangsangan yang memicu kecemasan, adalah lini pertama. Pastikan pasien tetap aktif di siang hari dengan latihan fisik dan aktivitas yang merangsang mental, dan tidur yang cukup di malam hari. Nilai kembali tingkat pengasuhan, dan pertimbangkan untuk menambah waktu yang dihabiskan secara langsung dengan petugas. Selanjutnya, pastikan bahwa pengobatan farmakologis yang tepat dari kognisi dan suasana hati dioptimalkan. Akhirnya, sebagai upaya terakhir, ketika tindakan lain terbukti tidak mencukupi dan perilaku pasien meningkatkan masalah keamanan, pertimbangkan terapi farmakologis. Citalopram atau dosis rendah obat antipsikotik atipikal seperti quetiapine (mulai 25 mg per oral setiap hari sesuai kebutuhan, meningkat menjadi dua hingga tiga kali

sehari sesuai kebutuhan) dapat dicoba; Meskipun agen atipikal menyebabkan efek samping ekstrapiramidal lebih jarang daripada antipsikotik tipikal, mereka harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang berisiko jatuh, terutama jika tanda-tanda parkinson sudah ada. Dosis antipsikotik yang dijadwalkan secara teratur tidak dianjurkan, dan jika diterapkan harus dinilai ulang secara sering (misalnya, mingguan), dengan upaya untuk mengurangi sesuai toleransi. Ada peringatan kotak hitam FDA terhadap penggunaan semua obat antipsikotik pada pasien gila lanjut usia karena peningkatan risiko kematian; alasan peningkatan kematian tidak jelas. Kombinasi dekstrometorfan dan quinidine (sampai 30/10 mg secara oral dua kali sehari) telah menunjukkan harapan dalam uji klinis awal.

Keadaan Khusus

A. Demensia Progresif Cepat

Ketika demensia berkembang dengan cepat, dengan penurunan yang jelas selama beberapa minggu

hingga beberapa bulan, sindrom ini dapat diklasifikasikan sebagai **demensia progresif cepat**. Diagnosis banding untuk demensia tipikal masih relevan, tetapi etiologi tambahan harus dipertimbangkan, termasuk penyakit prion; infeksi; racun; neoplasma; dan penyakit autoimun dan inflamasi, termasuk ensefalopati yang responsif terhadap kortikosteroid (Hashimoto) dan ensefalitis paraneoplastik dan nonparaneoplastik yang dimediasi antibodi (Tabel 24-5). Pemeriksaan harus dimulai dengan MRI otak dengan kontras dan pencitraan pembobotan difusi, pemeriksaan laboratorium rutin (serum vitamin B12, T4 bebas, dan kadar hormon perangsang tiroid), RPR serum, antibodi HIV, serologi Lyme, tes reumatologi (laju sedimentasi eritrosit, C -protein reaktif, dan antibodi antinuklear), kadar antibodi anti-tiroglobulin dan anti-tiroperoksidase, antibodi autoimun paraneoplastik dan nonparaneoplastik (Tabel 24-5), dan pemeriksaan cairan serebrospinal (jumlah dan diferensial sel; kadar protein dan glukosa; elektroforesis protein untuk oligoklonal pita; rasio

indeks IgG [spinal-fluid-to-serum-gammaglobulin level], dan VDRL). Tergantung pada konteks klinis, mungkin perlu untuk menyingkirkan penyakit Wilson (kadar tembaga urin 24 jam); keracunan logam berat (panel logam berat urin); dan ensefalitis infeksi karena bakteri, virus, jamur, dan mikobakteri atipikal.

Penyakit Creutzfeldt-Jakob adalah penyebab yang relatif umum dari demensia progresif cepat (lihat Bab 32). Riwayat keluarga penting karena mutasi pada PRNP, gen untuk protein prion, terjadi sekitar 15% kasus. Diffusion-weighted MRI adalah alat diagnostik yang paling membantu, secara klasik mengungkapkan pita kortikal (pola hiperintensitas giral) serta difusi terbatas di caudate dan putamen anterior. Elektroensefalogram sering menunjukkan kompleks periodik. Real time quaking induced conversion (RT-QuIC), di mana cairan serebrospinal pasien dicampur dengan protein prion rekombinan dan agregasi protein prion terdeteksi, adalah tes diagnostik yang sensitif dan spesifik. Mencerminkan tingginya tingkat kematian neuron, tingkat cairan

serebrospinal dari protein intraneuronal tau, 14-3-3, dan enolase spesifik neuron sering meningkat, meskipun temuan ini tidak sensitif maupun spesifik.

B. Demensia yang progresif dengan cepat

Direkomendasikan bahwa setiap pasien dengan demensia ringan atau lebih parah harus menghentikan mengemudi. Sebagian besar negara bagian memiliki undang-undang yang mengatur mengemudi di antara individu dengan gangguan kognitif, dan banyak yang mengharuskan dokter untuk melaporkan diagnosis pasien ke departemen kesehatan masyarakat atau departemen kendaraan bermotor. Tidak ada bukti bahwa kelas mengemudi membantu pasien dengan penyakit neurodegeneratif.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan penurunan kognitif yang baru terjadi dan tidak memiliki penyebab yang jelas harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Perawatan di rumah sakit hanya diperlukan oleh pasien dengan demensia ketika pasien yang sudah

dirawat inap sebelumnya memiliki peningkatan risiko mengidap *hospital-acquired delirium*.

- Arvanitakis Z et al. Diagnosis and management of dementia: review. JAMA. 2019 Oct 22;322(16):1589–99. [PMID: 31638686]
- Farina N et al. Vitamin E for Alzheimer’s dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 18;4:CD002854. [PMID: 28418065]
- Guure CB et al. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. Biomed Res Int. 2017;2017:9016924. [PMID: 28271072]
- Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734. [PMID: 28735855]

Ensefalopati Wernicke dan Sindrom Korsakoff

Ensefalopati Wernicke ditandai dengan kebingungan, ataksia, dan nistagmus yang mengarah ke oftalmoplegia (kelemahan otot rektus lateral, kelumpuhan pandangan konjugasi); neuropati perifer juga dapat terjadi. Hal ini karena kekurangan tiamin dan di Amerika Serikat terjadi paling sering pada pasien dengan alkoholisme. Ini juga dapat terjadi pada pasien dengan AIDS atau hiperemesis gravidarum, dan setelah operasi bariatrik. Dalam kasus yang dicurigai, tiamin (100 mg) diberikan secara intravena segera dan kemudian secara intramuskular setiap hari sampai diet yang memuaskan dapat dipastikan setelah dosis yang sama diberikan secara oral. Beberapa pedoman merekomendasikan dosis awal 200-500 mg intravena tiga kali sehari selama 5-7 hari pertama pengobatan. Glukosa intravena yang diberikan sebelum tiamin dapat memicu sindrom atau memperburuk gejala. Diagnosis dikonfirmasi oleh respons dalam 1 atau 2 hari terhadap pengobatan, yang tidak boleh ditunda sambil menunggu konfirmasi laboratorium tentang

defisiensi tiamin dari sampel darah yang diperoleh sebelum pemberian tiamin. **Sindrom Korsakoff** terjadi pada kasus yang lebih parah; itu termasuk amnesia anterograde dan retrograde dan kadang-kadang konfabulasi, dan mungkin tidak dikenali sampai setelah delirium awal hilang.

Stupor dan Koma

ESSENSIAL

- Tingkat kesadaran menurun.
 - Pasien stupor hanya bereaksi dengan stimulus kuat yang berulang.
 - Pasien koma tidak dapat dibangunkan dan tidak responsif.
-

Pertimbangan Umum

Pasien yang stupor tidak berespon kecuali bila diberikan rangsangan kuat yang berulang, sedangkan pasien koma tidak dapat dibangunkan dan tidak mampu merespon kejadian eksternal atau kebutuhan

batin, meskipun gerakan refleks dan postur mungkin ada.

Koma adalah komplikasi utama dari gangguan sistem saraf pusat yang serius. Ini dapat terjadi akibat kejang, hipotermia, gangguan metabolisme, atau lesi struktural yang menyebabkan disfungsi hemisfer serebral bilateral atau gangguan sistem pengaktifan retikuler batang otak. Lesi massa yang melibatkan satu hemisfer serebral dapat menyebabkan koma karena kompresi batang otak.

Penilaian dan Pertimbangan Gawat-Darurat

Pemeriksaan diagnostik pasien koma harus dilanjutkan bersamaan dengan manajemen. Terapi suportif untuk pernapasan atau tekanan darah dimulai; pada hipotermia, semua tanda vital mungkin tidak ada dan semua pasien tersebut harus dihangatkan kembali sebelum prognosis dinilai.

Pasien dapat diposisikan pada satu sisi dengan leher sebagian ekstensi, gigi palsu dilepas, dan sekret dibersihkan dengan suction; jika perlu, patensi jalan napas dipertahankan dengan jalan napas orofaringeal.

Darah diambil untuk kadar glukosa serum, elektrolit, dan kalsium; gas darah arteri; tes biokimia hati dan fungsi ginjal; dan studi toksikologi sesuai indikasi. Tiamin (100 mg), dekstrosa 50% (25 g), dan nalokson (0,4-1,2 mg) diberikan secara intravena tanpa penundaan.

Rincian lebih lanjut kemudian diperoleh dari petugas dari riwayat medis pasien, keadaan di sekitar timbulnya koma, dan perjalanan waktu kejadian selanjutnya. Onset koma yang tiba-tiba menunjukkan perdarahan subarachnoid, stroke batang otak, atau perdarahan intraserebral, sedangkan onset dan perkembangan yang lebih lambat terjadi dengan lesi struktural atau massa lainnya. Pemindaian CT kepala nonkontras yang mendesak adalah tepat jika dapat diperoleh langsung dari unit gawat darurat, untuk mengidentifikasi perdarahan intrakranial, herniasi otak, atau lesi struktural lain yang mungkin memerlukan intervensi bedah saraf segera. Penyebab metabolik kemungkinan dengan keadaan mabuk sebelumnya atau delirium agitasi. Pada pemeriksaan, perhatian diberikan pada respons perilaku terhadap

rangsangan nyeri, pupil dan responsnya terhadap cahaya, respons terhadap sentuhan kornea dengan gumpalan kasa steril, posisi mata dan gerakannya sebagai respons terhadap gerakan pasif kepala. dan stimulasi kalori air es, dan pola pernapasan.

A. Respon terhadap Stimulus Nyeri

Penarikan anggota tubuh yang disengaja dari rangsangan nyeri menyiratkan bahwa jalur sensorik dari dan jalur motorik ke anggota tubuh yang distimulasi secara fungsional utuh. Tidak adanya respon unilateral meskipun penerapan rangsangan pada kedua sisi tubuh pada gilirannya menyiratkan lesi kortikospinalis; tidak adanya respon bilateral menunjukkan keterlibatan batang otak, lesi traktus piramidalis bilateral, atau ketidakresponsifan psikogenik. Postur dekortikasi (fleksor) dapat terjadi dengan lesi kapsula interna dan batang otak rostral dan postur deserebrasi (ekstensor) dengan disfungsi atau kerusakan otak tengah dan pons rostral. Postur deserebrasi terjadi pada lengan yang disertai dengan flacciditas atau respons fleksor ringan pada kaki pada

pasien dengan kerusakan batang otak yang meluas hingga ke pons pada tingkat trigeminal.

B. Temuan Okular

1. Pupil—Proses penyakit hipotalamus dapat menyebabkan sindrom Horner unilateral, sedangkan keterlibatan diensefalik bilateral atau lesi pons yang merusak dapat menyebabkan pupil kecil tetapi reaktif. Dilatasi pupil ipsilateral tanpa respon langsung atau konsensual terhadap cahaya terjadi dengan kompresi saraf kranial ketiga, misalnya dengan herniasi uncal. Pupil sedikit lebih kecil dari biasanya tetapi responsif terhadap cahaya di banyak ensefalopati metabolik; namun, mereka dapat difiksasi dan melebar setelah overdosis dengan atropin atau skopolamin, dan tepat (tetapi responsif) dengan opioid.

2. Refleks kornea—Menyentuh kornea dengan gumpalan kasa steril atau kapas harus menimbulkan refleks berkedip. Tungkai aferen lengkung diperantarai oleh saraf kranial kelima; ekstremitas eferen oleh saraf ketujuh. Tidak adanya refleks kornea unilateral menunjukkan kerusakan pada pons

ipsilateral atau defisit trigeminal. Kehilangan bilateral dapat terlihat pada lesi pontin yang besar atau pada koma farmakologis yang dalam.

3. Pergerakan mata—Deviiasi konjugasi mata ke samping menunjukkan adanya lesi hemisfer ipsilateral, lesi pontin kontralateral, atau kejang berkelanjutan dari hemisfer kontralateral. Lesi mesensefalik menyebabkan deviasi konjugasi ke bawah. Deviasi okular diskonjugasi pada koma menunjukkan lesi struktural batang otak kecuali ada strabismus yang sudah ada sebelumnya.

Respons okulomotor terhadap gerakan memutar kepala secara pasif dan stimulasi kalori berhubungan satu sama lain dan memberikan informasi yang saling melengkapi. Menanggapi rotasi cepat kepala dari sisi ke sisi dan fleksi dan ekstensi kepala, pasien yang biasanya sadar dengan mata terbuka tidak menunjukkan deviasi mata konjugasi kontraversif (**refleks okulosefalik**) kecuali ada fiksasi visual sukarela atau patologi frontal bilateral. Dengan depresi kortikal pada pasien koma ringan, refleks oculocephalic cepat terlihat. Dengan lesi batang otak,

refleks oculocephalic ini menjadi terganggu atau hilang, tergantung pada lokasi lesi.

Refleks okulovestibular diuji dengan stimulasi kalori menggunakan irigasi dengan air es. Pada pasien normal, nistagmus "*jerking*" timbul selama sekitar 2 atau 3 menit, dengan komponen lambat menuju telinga yang diirigasi. Pada pasien yang tidak sadar dengan batang otak yang utuh, komponen nistagmus yang cepat menghilang, sehingga mata secara tonik menyimpang ke arah sisi yang diirigasi selama 2-3 menit sebelum kembali ke posisi semula. Dengan gangguan fungsi batang otak, respon menjadi abnormal dan akhirnya menghilang. Pada koma metabolik, respon refleks oculocephalic dan okulovestibular dipertahankan, setidaknya pada awalnya.

C. Pola Respirasi

Penyakit yang menyebabkan koma dapat menyebabkan kelainan pernapasan. Respirasi **Cheyne-Stokes** (di mana episode pernapasan dalam bergantian dengan periode apnea) dapat terjadi pada penyakit bihemisfer atau diensefalik atau pada

gangguan metabolisme. **Hiperventilasi neurogenik sentral** terjadi dengan lesi pada tegmentum batang otak; **pernapasan apneustik** (di mana terdapat jeda akhir inspirasi yang menonjol) menunjukkan kerusakan pada tingkat pontin (misalnya, karena oklusi arteri basilar); dan **pernapasan ataksik** (pola pernapasan yang sama sekali tidak teratur dengan napas dalam dan dangkal yang terjadi secara acak) dikaitkan dengan lesi pada tegmentum pontin bawah dan medula.

1. **Stupor dan Koma akibat Lesi Struktural**

Lesi massa supratentorial cenderung mempengaruhi fungsi otak secara sistematis. Awalnya mungkin ada tanda-tanda disfungsi hemisfer, seperti hemiparesis. Saat koma berkembang dan semakin dalam, fungsi serebral menjadi semakin terganggu, menghasilkan perkembangan yang dapat diprediksi dari tanda-tanda neurologis yang menunjukkan kerusakan rostrocaudal.

Maka dari itu, sebagai lesi massa supratentorial mulai merusak diencephalon, pasien menjadi mengantuk,

kemudian pingsan, dan akhirnya koma. Mungkin ada pernapasan Cheyne-Stokes; pupil kecil tapi reaktif atau kelumpuhan saraf ketiga ipsilateral karena herniasi uncal; respon oculocephalic normal dengan gerakan kepala dari sisi ke sisi tetapi kadang-kadang gangguan refleks pandangan ke atas dengan fleksi kepala yang cepat; deviasi tonik ipsilateral mata sebagai respons terhadap stimulasi vestibular dengan air dingin; dan awalnya merupakan respons positif terhadap rasa sakit tetapi kemudian hanya mendekortikasi postur. Dengan perkembangan lebih lanjut, terjadi kegagalan otak tengah. Disfungsi motorik berkembang dari dekortikasi menjadi postur deserebrasi bilateral sebagai respons terhadap rangsangan nyeri; Respirasi Cheyne-Stokes secara bertahap digantikan oleh hiperventilasi sentral yang berkelanjutan; pupil menjadi berukuran sedang dan tetap; dan respon refleks oculocephalic dan oculovestibular menjadi terganggu, abnormal, atau hilang. Saat pons dan kemudian medula gagal, pupil tetap tidak responsif; tanggapan okulovestibular tidak dapat diperoleh; pernapasan cepat dan dangkal; dan

rangsangan nyeri hanya dapat menyebabkan respons fleksor di kaki. Akhirnya, respirasi menjadi tidak teratur dan berhenti, pupil sering kemudian melebar. Sebaliknya, **lesi subtentorial** (yaitu, **batang otak**) dapat menyebabkan gangguan kesadaran dini, kadang-kadang tiba-tiba tanpa perkembangan rostrocaudal yang teratur dari tanda-tanda neurologis. Lesi kompresi pada batang otak, terutama perdarahan serebelum, mungkin secara klinis tidak dapat dibedakan dari proses intraparenkim.

Lesi struktural dicurigai jika temuan menunjukkan fokal. Dalam keadaan seperti itu, CT scan harus dilakukan sebelum, atau sebagai pengganti, pungsi lumbal untuk menghindari risiko herniasi serebral. Penatalaksanaan lebih lanjut adalah dari lesi kausal dan dipertimbangkan secara terpisah di bawah gangguan individu.

2. Stupor dan Koma akibat Gangguan Metabolik

Pasien dengan penyebab metabolik koma umumnya memiliki tanda-tanda keterlibatan neurologis yang tidak merata, difus, dan simetris yang tidak dapat dijelaskan dengan hilangnya fungsi pada setiap

tingkat atau secara berurutan, meskipun defisit fokal atau lateral dapat terjadi pada hipoglikemia. Reaktivitas pupil biasanya dipertahankan. Pasien koma dengan meningitis, ensefalitis, atau perdarahan subarachnoid mungkin juga menunjukkan sedikit tanda neurologis fokal, dan bukti klinis iritasi meningeal kadang-kadang sangat halus pada pasien koma. Pemeriksaan cairan serebrospinal pada pasien tersebut sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang benar.

Pada pasien dengan koma karena iskemia serebral dan hipoksia, tidak adanya refleks cahaya pupil 24 jam setelah kembalinya sirkulasi spontan menunjukkan bahwa kecil kemungkinan untuk mendapatkan kembali kemandirian; tidak adanya refleks kornea atau tidak adanya respon motorik ekstensor pada 72 jam juga menunjukkan prognosis yang suram. Temuan fisik merupakan prediktor hasil yang kurang dapat diandalkan di antara mereka yang diobati dengan hipotermia terapeutik, meskipun tidak adanya refleks cahaya kornea atau pupil pada 72 jam kemungkinan

menunjukkan prognosis yang buruk, seperti halnya potensi somatosensori kortikal yang tidak ada secara bilateral sebagai respons terhadap stimulasi saraf median setelah pasien kembali menjadi normotermia. Pengobatan ensefalopati metabolik merupakan gangguan yang mendasari dan dibahas dalam bab lain. Jika penyebab ensefalopati tidak jelas, semua obat kecuali yang esensial mungkin harus dihentikan jika mereka bertanggung jawab atas perubahan status mental.

3. Mati Batang Otak

Kematian otak terjadi ketika ada penghentian total dan ireversibel dari semua fungsi otak; meskipun organ dapat dipertahankan dengan ventilasi mekanis untuk tujuan donasi, di sebagian besar negara diagnosis kematian otak setara dengan pernyataan kematian. Untuk mendiagnosis kematian otak, penyebab koma harus ditentukan, sesuai dengan penyebab kematian otak yang diketahui, dan tidak dapat diubah. Koma reversibel yang mensimulasikan kematian otak dapat terlihat pada hipotermia (suhu lebih rendah dari 32°C) dan overdosis dengan obat

depresan sistem saraf pusat. Kondisi ini harus disingkirkan dengan menghangatkan pasien dan memberikan waktu yang cukup untuk semua obat penenang untuk dimetabolisme (yaitu, setidaknya lima waktu paruh) atau dengan mengukur kadar serum. Tekanan darah yang parah, elektrolit, asam-basa, dan gangguan endokrin tidak boleh ditemukan. Akhirnya, pemeriksaan neurologis harus menunjukkan bahwa pasien koma (yaitu, tidak ada pembukaan mata dan tidak ada respons terhadap nyeri sentral atau perifer); telah kehilangan semua respons refleks batang otak, termasuk refleks pupil, kornea, okulovestibular, okulosefalik, orofaringeal, dan batuk; dan tidak memiliki dorongan pernapasan. Respons terhadap nyeri seharusnya tidak ada atau hanya terdiri dari gerakan refleks tulang belakang; postur deserebrasi atau dekortikasi tidak konsisten dengan kematian otak. Tidak adanya dorongan pernapasan ditunjukkan dengan tes apnea (tidak adanya aktivitas pernapasan spontan pada PACO₂ minimal 60 mm Hg atau setelah kenaikan 20 mm Hg dari baseline).

Tes tambahan tertentu dapat membantu penentuan kematian otak jika tes apnea tidak dapat dilakukan tetapi tidak penting. Ini termasuk elektroensefalogram isoelektrik, ketika perekaman dibuat sesuai dengan rekomendasi American Clinical Neurophysiology Society, dan demonstrasi tidak adanya sirkulasi serebral dengan angiografi serebral radioisotop intravena atau dengan angiografi serebral kontras empat pembuluh darah.

4. Kondisi Vegetatif Persisten

Pasien dengan penyakit hemisfer bilateral yang parah mungkin menunjukkan beberapa perbaikan dari keadaan awalnya koma, sehingga, setelah interval variabel, mereka tampak terjaga tetapi tidak bergerak dan tanpa bukti kesadaran atau aktivitas mental yang lebih tinggi. Ini disebut keadaan vegetatif "persisten" setelah berlangsung lebih dari 4 minggu dan juga sering disebut sebagai mutisme akinetik, keadaan apalik, atau koma vigil. Pasien dalam keadaan vegetatif dari penyebab medis (misalnya, cedera otak anoxic) selama lebih dari 3 bulan dan dari cedera otak traumatis selama lebih dari 12 bulan dikatakan dalam

keadaan vegetatif "kronis", dari mana beberapa pasien mungkin mendapatkan kembali kesadaran tetapi tetap sangat cacat.

5. Keadaan Sadar Minimum

Dalam keadaan ini, pasien menunjukkan bukti kesadaran yang tidak konsisten. Ada beberapa derajat pemulihan fungsional dari perilaku yang menunjukkan kesadaran diri atau lingkungan, seperti verbalisasi dasar atau gerak tubuh yang sesuai konteks, respons emosional (misalnya, tersenyum) terhadap rangsangan emosional tetapi tidak netral, atau respons purposif terhadap rangsangan lingkungan (misalnya, gerakan jari atau kedipan mata tampaknya untuk perintah). Perbaikan lebih lanjut diwujudkan dengan pemulihan komunikasi dengan pasien. Keadaan kesadaran minimal mungkin bersifat sementara atau permanen. Sedikit informasi yang tersedia tentang sejarah alam atau pandangan jangka panjangnya, yang mencerminkan penyebab yang mendasarinya. Kemungkinan pemulihan fungsional yang berguna berkurang seiring waktu; setelah 12 bulan, pasien cenderung tetap cacat parah dan tanpa

sarana komunikasi yang dapat diandalkan. Prognostik sulit. Amantadine (100-200 mg per oral setiap hari) dapat mempercepat pemulihan bila diberikan kepada pasien dalam keadaan vegetatif atau kesadaran minimal 4-16 minggu setelah cedera otak traumatis.

6. *Locked-In Syndrome (De-efferented State)*

Lesi destruktif akut (misalnya, infark, perdarahan, demielinasi, ensefalitis) yang melibatkan pons ventral dan menyisakan tegmentum dapat menyebabkan keadaan bisu, quadriparetic tetapi sadar di mana pasien mampu berkedip dan gerakan mata sukarela pada bidang vertikal, dengan mempertahankan respon pupil terhadap cahaya. Pasien seperti itu dapat keliru dianggap sebagai koma. Dokter harus menyadari bahwa individu yang "terkurung" sepenuhnya sadar akan lingkungan mereka. Prognosis biasanya buruk, tetapi pemulihan kadang-kadang dilaporkan dalam beberapa kasus, termasuk memulai kembali kehidupan sehari-hari yang mandiri. Kondisi serupa dapat terjadi pada

sindrom Guillain-Barré yang parah dan memiliki prognosis yang lebih baik.

Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):450–60. [PMID: 30089618]

Cedera Kepala

Trauma adalah penyebab kematian paling umum pada orang muda, dan cedera kepala menyumbang hampir setengah dari kematian terkait trauma ini. Tingkat keparahan cedera kepala berkisar dari gegar otak hingga *traumatic brain injury (TBI) berat*. Gegar otak secara luas didefinisikan sebagai perubahan status mental yang disebabkan oleh trauma dengan atau tanpa kehilangan kesadaran.

Istilah gegar otak sering digunakan secara sinonim dengan TBI ringan. Tingkat TBI secara tradisional ditentukan oleh Glasgow Coma Scale (GCS) yang diukur 30 menit setelah cedera (Tabel 24-7).

Table 24–7. Glasgow Coma Scale¹

Nilai	Refleks Buka Mata	Respon Verbal	Respon Motorik
1	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
2	Terhadap nyeri	Vokal namun tidak verbal	Ekstensi
3	Terhadap suara	Verbal namun tidak berkalimat	Fleksi
4	Spontan	Berkalimat namun tidak berorientasi	Menjauhi sumber nyeri
5	Spontan	Berorientasi	Melokalisasi nyeri
6	Spontan	Berorientasi	Mengikuti perintah

¹Nilai GCS mengindikasikan keparahan TBI; **ringan**, 13-15; **sedang** 9-12; **berat** ≤ 8 .

Dibuat ulang, dengan izin, dari Aminoff MJ et al. *Clinical Neurology*, 9th ed, McGraw-Hill Education, 2015; Data from Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974;304:81-4.

Trauma kepala dapat menyebabkan cedera otak melalui berbagai mekanisme (Tabel 24-8). Pusat manajemen adalah penentuan pasien mana yang membutuhkan pencitraan kepala dan observasi. Perhatian khusus adalah identifikasi pasien dengan hematoma epidural dan subdural, yang mungkin datang dengan temuan neurologis normal segera setelah cedera (interval jernih) tetapi dengan cepat memburuk setelahnya, dan di antaranya intervensi bedah menyelamatkan nyawa.

Tabel 24–8. Sekuele serebral akut dari cedera kepala.

Sekuele	Fitur Klinis	Patologi
Gegar otak	Perubahan status mental sementara diinduksi trauma yang dapat melibatkan atau tanpa kehilangan kesadaran. Gejala dan tanda termasuk sakit kepala, mual, disorientasi, iritabilitas, amnesia, kecerebohan, gangguan pengelihatan, dan defisit neurologis fokal.	Tidak diketahui; kemungkinan cedera aksonal diffusa ringan dan cederal neuronal eksitotoksik. Memar otak dapat muncul setelahnya.
Memar atau laserasi serebrum	Kehilangan kesadaran lebih lama dibandingkan gegar otak. Defisit neurologis fokal lebih sering ditemukan.	Memar pada sisi yang terkena (<i>coup injury</i>) atau kontralateral (<i>contrecoup injury</i>).

Sekuele	Fitur Klinis	Patologi
	<p>Dapat menyebabkan kematian atau defisit neurologis residual berat.</p>	<p>Edema vasogenik, perdarahan pteki multipel, dan efek massa. Dapat menyebabkan perdarahan subarakhnoid. Laserasi serebrum secara spesifik melibatkan robekan dari jaringan serebrum dan pia-arakhnoid selain memar.</p>
<p>Perdarahan Epidural Akut</p>	<p>Sakit kepala, kebingungan, somnolen, kejang, dan defisit fokal muncul beberapa jam setelah</p>	<p>Robekan pada arteri, vena meningeal, atau sinus dura, menyebabkan</p>

Sekuele	Fitur Klinis	Patologi
	cedera (interval lucid) and menyebabkan koma, depresi pernapasan, dan kematian kecuali ditangani dengan pembedahan evakuasi.	hematoma yang terlihat pada CT scan.
Perdarahan Subdural Akut	Serupa dengan perdarahan epidural, namun interval sebelum munculnya gejala lebih lama. Konsultasi bedah saraf untuk pertimbangan evakuasi.	Hematoma karena robekan pada vena dari korteks menuju sinus sagital superior atau dari laserasi serebral, terlihat pada CT scan.
Perdarahan Serebrum	Secara umum terjadi setelah cedera. Secara klinis, menyerupai perdarahan akibat hipertensi.	Hematoma, terlihat pada CT scan.

Sekuele	Fitur Klinis	Patologi
	Pembedahan untuk mengurangi efek massa terkadang diperlukan.	
Cedera Axonal Diffusa	Penurunan kesadaran, koma persisten, atau kondisi vegetatif persisten yang disebabkan oleh gaya geser rotasional yang hebat atau deselerasi	Pencitraan dapat terlihat normal atau menunjukkan perdarahan substansia alba yang kecil dan tersebar. Histologi menunjukkan robekan akson.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala umum gegar otak yang berkembang secara akut termasuk sakit kepala, mual, muntah, kebingungan, disorientasi, pusing, dan

ketidakseimbangan. Sebuah periode amnesia meliputi peristiwa traumatis dan periode variabel waktu yang mengarah ke trauma adalah tipikal. Kehilangan kesadaran dapat terjadi. Gejala tambahan fotofobia, fonofobia, kesulitan berkonsentrasi, lekas marah, dan gangguan tidur dan suasana hati dapat berkembang selama beberapa jam hingga hari berikutnya. Pemeriksaan biasanya normal, meskipun orientasi dan perhatian, memori jangka pendek, dan waktu reaksi mungkin terganggu. Penurunan tingkat kesadaran yang persisten atau progresif setelah cedera awal, atau temuan neurologis fokal, menunjukkan perlunya pencitraan mendesak dan konsultasi bedah saraf.

Pasien juga harus diperiksa untuk tanda-tanda laserasi kulit kepala, fraktur wajah dan tengkorak, dan cedera leher. Tanda-tanda klinis fraktur tengkorak basilar termasuk memar di sekitar orbit (tanda rakun), darah di meatus pendengaran eksternal (tanda Pertempuran), dan kebocoran cairan serebrospinal (yang dapat diidentifikasi dengan kandungan glukosa atau beta-2-transferin) dari

telinga atau hidung. Kelumpuhan saraf kranial (terutama melibatkan saraf pertama, kedua, ketiga, keempat, kelima, ketujuh, dan kedelapan dalam kombinasi apa pun) juga dapat terjadi. Kepala dan leher harus diimobilisasi sampai pencitraan dapat dilakukan.

B. Pencitraan dan Pemeriksaan Lainnya

Rekomendasi saat ini adalah bahwa CT kepala dilakukan pada pasien dengan gegar otak dan salah satu dari berikut: skor GCS kurang dari 15, defisit neurologis fokal, kejang, koagulopati, berusia 65 tahun atau lebih, fraktur tengkorak, sakit kepala atau muntah persisten, amnesia retrograde melebihi 30 menit, keracunan, atau cedera jaringan lunak kepala atau leher. Jika tidak, pasien dapat dipulangkan selama pengasuh yang bertanggung jawab dapat memeriksa pasien setiap jam selama 24 jam berikutnya. Pasien yang membutuhkan pencitraan harus dirawat kecuali CT kepala normal, skor GCS 15, tidak ada kejang, tidak ada kecenderungan

perdarahan, dan mereka dapat dipantau oleh pengasuh di rumah.

Karena cedera tulang belakang mungkin disertai trauma kepala, radiografi tulang belakang leher (tiga tampilan) atau CT harus selalu diperoleh pada pasien koma dan pada pasien dengan nyeri leher yang parah atau defisit yang mungkin terkait dengan kompresi medula.

Terapi

Cedera kepala seringkali dapat dicegah dengan helm, sabuk pengaman, dan peralatan pelindung lainnya.

Setelah perdarahan intrakranial telah disingkirkan secara klinis atau dengan CT kepala, pengobatan TBI ringan ditujukan untuk meningkatkan resolusi gejala pascagegar otak dan mencegah cedera berulang, yang meningkatkan risiko gangguan neurobehavioral kronis dan menunda pemulihan. Jarang, gegar otak berulang saat pasien masih bergejala dari gegar otak pertama dapat menyebabkan edema serebral yang fatal (sindrom dampak kedua). Pengamatan ini membentuk dasar dari rekomendasi bahwa pasien

yang berisiko mengalami gegar otak berulang (misalnya, atlet) dilarang melakukan aktivitas berisiko sampai gejala gegar otak mereka teratasi sepenuhnya.

Pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan TBI sedang atau berat, manajemen seringkali memerlukan pendekatan multidisiplin karena beberapa cedera yang terjadi secara bersamaan. Peningkatan tekanan intrakranial dapat terjadi akibat cedera aksonal difus atau hematoma yang memerlukan evakuasi bedah, atau dari berbagai penyebab medis. Kraniektomi dekompresi dapat mengurangi hipertensi intrakranial yang refrakter tetapi tidak meningkatkan hasil neurologis. Hipotermia dikaitkan dengan hasil fungsional yang memburuk.

Karena vena penghubung antara otak dan sinus vena menjadi lebih rentan terhadap cedera geser karena atrofi otak, **hematoma subdural** dapat terjadi beberapa hari atau minggu setelah cedera kepala pada pasien usia lanjut atau bahkan terjadi secara spontan. Presentasi klinis bisa halus, seringkali dengan perubahan mental seperti kelambatan, kantuk, sakit

kepala, kebingungan, atau gangguan memori. Defisit neurologis fokal seperti hemiparesis atau gangguan hemisensori lebih jarang terjadi. Intervensi bedah diindikasikan jika hematoma dengan ketebalan 10 mm atau lebih atau ada pergeseran garis tengah 5 mm atau lebih; jika ada penurunan skor GCS 2 atau lebih dari cedera hingga masuk rumah sakit; atau jika salah satu atau kedua pupil terfiksasi dan melebar.

Laserasi kulit kepala dan fraktur tengkorak yang tertekan harus ditangani dengan pembedahan yang sesuai. Fraktur tengkorak sederhana tidak memerlukan perawatan khusus. Jika ada kebocoran cairan serebrospinal, pengobatan konservatif, dengan peninggian kepala, pembatasan cairan, dan pemberian acetazolamide (250 mg per oral empat kali sehari), sering membantu; jika kebocoran berlanjut selama lebih dari beberapa hari, drainase subarachnoid lumbal mungkin diperlukan. Antibiotik diberikan jika terjadi infeksi, berdasarkan studi kultur dan sensitivitas; vaksinasi terhadap pneumokokus dianjurkan (lihat Tabel 30-7). Hanya pasien yang sangat jarang yang memerlukan perbaikan

intrakranial dari defek dural karena kebocoran yang menetap atau meningitis berulang.

Prognosis

TBI sedang dan berat dapat menyebabkan gangguan kognitif dan motorik permanen tergantung pada tingkat keparahan dan lokasi cedera awal. Temuan GCS dan CT kepala awal memiliki nilai prognostik. Di antara pasien dengan skor GCS 8 atau kurang pada presentasi, mortalitas mendekati 30% dan hanya sepertiga dari yang selamat mendapatkan kembali kemandirian fungsional. Gangguan kognitif cenderung mempengaruhi fungsi lobus frontal dan temporal, menyebabkan defisit perhatian, memori, penilaian, dan fungsi eksekutif. Disregulasi perilaku, depresi, dan disinhibisi dapat mengganggu fungsi sosial. Anosmia, mungkin karena pemotongan serat dari epitel hidung, sering terjadi.

Epilepsi dapat berkembang setelah TBI, terutama dengan cedera yang lebih parah. Di antara pasien dengan TBI berat (biasanya kehilangan kesadaran selama setidaknya 12-24 jam, hematoma intrakranial,

fraktur tengkorak yang tertekan, atau memar serebral), fenitoin atau levetiracetam biasanya diberikan selama 7 hari untuk mengurangi kejadian kejang pasca trauma dini; ini dilakukan secara eksklusif untuk meminimalkan komplikasi akut akibat kejang tersebut dan tidak mencegah munculnya epilepsi pasca trauma.

Di antara pasien dengan TBI ringan, gejala gegar otak hilang pada sebagian besar pasien dalam 1 bulan dan sebagian besar dalam 3 bulan. Gejala postconcussive berkepanjangan jarang terjadi, bertahan dalam 1 tahun pada 10-15% pasien. Faktor risiko gejala postconcussive berkepanjangan termasuk litigasi aktif mengenai cedera; gegar otak berulang; dan skor GCS 13 atau kurang saat presentasi. Sakit kepala sering memiliki fitur migrain dan dapat merespon antidepresan trisiklik atau beta-blocker (lihat Tabel 24-1). Opioid harus dihindari untuk meminimalkan risiko penggunaan obat sakit kepala yang berlebihan. Gejala suasana hati dapat merespons antidepresan, ansiolitik, dan terapi perilaku kognitif.

Tampaknya ada hubungan antara trauma kepala dan perkembangan selanjutnya dari penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, atau amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Hidrosefalus tekanan normal juga dapat terjadi. Cedera kepala ringan yang berulang, seperti yang terjadi pada atlet atau personel militer, dapat menyebabkan ensefalopati traumatis kronis, entitas patologis yang berbeda yang terkait dengan suasana hati dan perubahan kognitif dan ditandai dengan agregasi abnormal tau atau protein lain baik secara fokal maupun global di korteks serebral. Apakah ensefalopati traumatik kronis merupakan respons statis terhadap cedera kepala berulang atau penyakit neurodegeneratif progresif tidak diketahui, tetapi tingkat keparahan neuropatologi tampaknya berkorelasi dengan paparan seumur hidup terhadap cedera kepala berulang.

Indikasi Rujuk

- Pasien dengan defisit neurologis fokal, perubahan kesadaran, atau fraktur tengkorak.

- Pasien dengan komplikasi lambat dari cedera kepala, seperti gangguan kejang posttrauma atau hidrosefalus tekanan normal.

Indikasi Rawat

- Pasien dengan gegar otak dan nilai GCS kurang dari 15, adanya predisposisi terhadap perdarahan, kejang, atau tidak adanya pengasuh yang bertanggung jawab di rumah.
- Pasien dengan CT-scan kepala abnormal.

Mez J et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. *JAMA*. 2017 Jul 25;318(4):360–70. [PMID: 28742910]

Misch MR et al. Sports medicine update: concussion. *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Feb;38(1):207–22. [PMID: 31757251]

Multipel Sklerosis

ESSENSIAL

- Gejala neurologis episodik.
-

-
- Usia pasien saat onset biasanya lebih muda dari 55 tahun.
 - Lesi patologis tunggal tidak dapat menjelaskan Manifestasi Klinis.
 - Fokus multipel paling baik dilihat dengan MRI.
-

Pertimbangan Umum

Gangguan neurologis umum ini, yang mungkin memiliki dasar autoimun, memiliki insiden terbesar pada orang dewasa muda. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa multiple sclerosis jauh lebih umum pada orang-orang dari garis keturunan Eropa Barat yang tinggal di zona beriklim sedang. Tidak ada populasi dengan risiko tinggi untuk multiple sclerosis ada antara garis lintang 40° LU dan 40° S. Terdapat kerentanan genetik terhadap penyakit ini. Secara patologis, fokal—seringkali perivenular—area demielinasi dengan gliosis reaktif ditemukan tersebar

di substansia alba otak dan medula spinalis serta di saraf optik. Kerusakan aksonal juga terjadi.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala awal yang umum adalah kelemahan, mati rasa, kesemutan, atau ketidakstabilan pada anggota tubuh; paraparesis kejang; neuritis optik retrobulbar; diplopia; ketidakseimbangan; atau gangguan sfingter seperti urgensi atau keragu-raguan berkemih. Gejala dapat hilang setelah beberapa hari atau minggu, meskipun pemeriksaan sering menunjukkan defisit residual.

Beberapa bentuk penyakit dikenali. Pada kebanyakan pasien, ada selang waktu berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah episode awal sebelum gejala baru berkembang atau yang asli kambuh (**penyakit yang kambuh-kambuhan**). Namun, akhirnya, kekambuhan dan biasanya remisi yang tidak lengkap menyebabkan peningkatan kecacatan, dengan kelemahan, kelenturan, dan ataksia tungkai, gangguan penglihatan, dan inkontinensia urin.

Temuan pada pemeriksaan pada tahap ini biasanya meliputi atrofi optik; nistagmus; disartria; dan defisit piramidal, sensorik, atau serebelar di beberapa atau semua anggota badan. Pada beberapa pasien ini, perjalanan klinis berubah sehingga terjadi perburukan yang stabil, tidak berhubungan dengan kekambuhan akut (**penyakit progresif sekunder**). Lebih jarang, gejalanya terus berkembang sejak awal, dan kecacatan berkembang pada tahap yang relatif awal (**penyakit progresif primer**). Diagnosis tidak dapat dibuat dengan yakin kecuali gambaran klinis total menunjukkan keterlibatan *berbagai bagian sistem saraf pusat pada waktu yang berbeda*. Kelelahan umum terjadi pada semua bentuk penyakit. Sejumlah faktor (misalnya, infeksi) dapat memicu atau memicu eksaserbasi. Kekambuhan berkurang pada kehamilan tetapi lebih mungkin selama 2 atau 3 bulan setelah kehamilan, mungkin karena peningkatan tuntutan dan stres yang terjadi pada periode postpartum.

B. Pencitraan

MRI otak dan medula servikal memiliki peran utama dalam menyingkirkan penyebab lain dari disfungsi neurologis dan dalam menunjukkan adanya lesi multipel. Dalam gambar T1, "lubang hitam" hipointens mungkin mewakili area kerusakan aksonal permanen. Gambar T1 yang disempurnakan dengan gadolinium dapat menyoroti area peradangan aktif dengan kerusakan sawar darah-otak, yang membantu mengidentifikasi lesi yang lebih baru. Gambar T2 memberikan informasi tentang beban penyakit atau jumlah total lesi, yang biasanya muncul sebagai area dengan intensitas sinyal tinggi. CT scan kurang membantu dibandingkan MRI.

Pada pasien dengan mielopati saja dan tidak ada bukti klinis atau laboratorium dari penyakit yang lebih luas, MRI atau mielografi diperlukan untuk menyingkirkan lesi bawaan atau didapat melalui pembedahan. Pada pasien dengan defisit campuran piramidal dan serebelum pada tungkai, daerah foramen magnum harus divisualisasikan untuk menyingkirkan kemungkinan malformasi Arnold-

Chiari, di mana bagian serebelum dan batang otak bagian bawah dipindahkan ke dalam kanal serviks.

C. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Diagnosis definitif tidak pernah dapat hanya didasarkan pada temuan laboratorium. Jika ada bukti klinis hanya satu lesi di sistem saraf pusat, multiple sclerosis tidak dapat didiagnosis dengan baik kecuali dapat ditunjukkan bahwa daerah lain terpengaruh secara subklinis. Potensi bangkitan visual, pendengaran batang otak, dan somatosensori sangat membantu dalam hal ini, tetapi gangguan lain juga dapat dicirikan oleh kelainan elektrofisiologis multifokal yang mencerminkan penyakit materi putih pusat. Infeksi tertentu (misalnya, HIV, penyakit Lyme, sifilis), penyakit jaringan ikat (misalnya, lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjögren), sarkoidosis, gangguan metabolisme (misalnya, defisiensi vitamin B₁₂), dan limfoma mungkin memerlukan pengecualian.

Mungkin ada limfositosis ringan atau sedikit peningkatan konsentrasi protein dalam cairan

serebrospinal, terutama segera setelah kekambuhan akut. Peningkatan IgG dalam cairan serebrospinal dan pita diskrit IgG (pita oligoklonal) terdapat pada banyak pasien. Kehadiran pita tersebut tidak spesifik, bagaimanapun, karena mereka telah ditemukan dalam berbagai gangguan neurologis inflamasi dan kadang-kadang pada pasien dengan gangguan vaskular atau neoplastik dari sistem saraf.

Kekurangan vitamin D dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko pengembangan multiple sclerosis; apakah suplementasi mencegah penyakit atau perkembangan penyakit sedang dipelajari.

D. Diagnosis

Multiple sclerosis tidak boleh didiagnosis kecuali ada bukti bahwa dua atau lebih daerah yang berbeda dari materi putih pusat (penyebaran dalam ruang) telah terpengaruh pada waktu yang berbeda (penyebaran dalam waktu); algoritma diagnostik yang paling banyak digunakan adalah revisi 2017 terhadap kriteria McDonald. Diagnosis dapat dibuat pada pasien dengan dua atau lebih serangan tipikal dan

bukti objektif pada pemeriksaan klinis dua lesi (misalnya, atrofi diskus optikus dan kelemahan piramidal), atau bukti objektif dari satu lesi dengan bukti riwayat yang jelas bahwa serangan lainnya telah terjadi. khas dari multiple sclerosis dan di lokasi neuroanatomik yang berbeda, dan bila tidak ada penjelasan alternatif untuk presentasi pasien telah ditemukan. Untuk memenuhi kriteria diseminasi dalam ruang pada pasien dengan dua serangan klinis tetapi bukti klinis objektif hanya satu lesi, MRI harus menunjukkan setidaknya satu lesi di setidaknya dua dari empat situs khas (periventrikular, kortikal atau jukstakortikal, infratentorial, atau tulang belakang); sebagai alternatif, serangan tambahan yang dilokalkan ke situs yang berbeda sudah cukup. Kriteria penyebaran tepat waktu pada pasien dengan hanya satu serangan dapat dipenuhi dengan adanya lesi yang meningkatkan dan tidak meningkatkan gadolinium secara bersamaan setiap saat (termasuk pada pemeriksaan awal); adanya pita oligoklonal yang unik pada cairan serebrospinal; lesi baru pada tindak lanjut MRI; atau serangan kedua. Lesi pada

saraf optik pada MRI pada pasien dengan neuritis optik tidak dapat digunakan untuk memenuhi kriteria McDonald untuk diseminasi dalam ruang atau waktu. Penyakit progresif primer membutuhkan setidaknya satu tahun perkembangan, ditambah dua dari tiga berikut: setidaknya satu lesi otak yang khas, setidaknya dua lesi tulang belakang, atau oligoclonal banding dalam cairan serebrospinal.

Pada pasien dengan kejadian klinis tunggal yang tidak memenuhi kriteria untuk multiple sclerosis, diagnosis sindrom klinis terisolasi (CIS) dibuat. Pasien tersebut beresiko untuk mengembangkan multiple sclerosis dan kadang-kadang ditawarkan terapi beta-interferon atau glatiramer asetat, yang dapat menunda perkembangan penyakit yang pasti secara klinis. Tindak lanjut MRI harus dipertimbangkan 6-12 bulan kemudian untuk menilai adanya lesi baru.

Terapi

Setidaknya pemulihan parsial dari eksaserbasi akut cukup dapat diharapkan, tetapi kekambuhan lebih

lanjut dapat terjadi tanpa peringatan. Beberapa kecacatan kemungkinan akan terjadi pada akhirnya, tetapi sekitar setengah dari semua pasien tidak mengalami kecacatan yang signifikan bahkan 10 tahun setelah timbulnya gejala. Perawatan saat ini terutama ditujukan untuk mencegah kekambuhan, sehingga mengurangi kecacatan.

Pemulihan dari kekambuhan akut dapat dipercepat dengan pengobatan dengan kortikosteroid, tetapi tingkat pemulihan tidak berubah. Terapi intravena sering diberikan pertama-biasanya metilprednisolon 1 g setiap hari selama 3 hari-diikuti dengan prednison oral 60-80 mg setiap hari selama 1 minggu dengan penurunan selama 2-3 minggu berikutnya, tetapi uji coba secara acak menunjukkan kemanjuran yang sama apakah awal tinggi dosis diberikan secara oral atau intravena. Pengobatan jangka panjang dengan kortikosteroid tidak memberikan manfaat dan tidak mencegah kekambuhan lebih lanjut. Eksaserbasi sementara gejala yang berkaitan dengan infeksi atau panas yang berulang tidak memerlukan pengobatan tambahan.

Pada pasien dengan penyakit yang kambuh, banyak obat memiliki kemanjuran yang mapan dalam mengurangi frekuensi serangan (Tabel 24-9). Agen awal dipilih setelah mempertimbangkan toleransi dan risiko pengobatan, preferensi pasien, dan tingkat keparahan penyakit. Glatiramer asetat, interferon, atau dimetil fumarat sering digunakan pada awalnya karena profil efek samping yang menguntungkan dan ketersediaannya, meskipun kemanjuran pengobatan dini dengan terapi intensitas yang lebih tinggi sedang dieksplorasi. Secara umum, obat yang paling efektif dalam mengurangi kekambuhan memiliki efek imunomodulator yang lebih kuat dan lebih banyak lagi, meskipun jarang, efek samping yang serius. Resep agen ini harus dikelola oleh spesialis.

Tabel 24-9. Pengobatan multiple sclerosis (dalam urutan abjad dalam kategori).¹

Medikasi	Dosis
Episode akut, termasuk relaps ²	

Medikasi	Dosis
Deksametason	160 mg oral per hari selama 3-5 hari
Metilprednisolon	1 gram IV atau oral per hari selama 3-5 hari
Plasmafairesis	
Pencegahan relaps, lini pertama	
Cladribine (Mavenclad)	1,75 mg/kg oral dibagi antara minggu 1 dan 5, diulang sekali 1 tahun
Dimethyl fumarate (Tecfidera)	240 mg oral dua kali sehari
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg oral per hari
Glatiramer acetat (Copaxone, Mylan, Glatopa)	20 mg subkutan per hari atau 40 mg subkutan 3 kali seminggu
Interferon β-1a (Rebif)	44 mcg subkutan tiga kali seminggu
Interferon β-1a (Avonex)	30 mcg intramuskular sekali seminggu

Medikasi	Dosis
Interferon β-1b (Betaseron, Extavia)	0,25 mg subkutan pada hari bergantian
Pegylated Interferon β-1a (Plegridy)	125 mg subkutan sekali setiap 2 minggu
Ocrelizumab (Ocrevus)	300 mg IV pada hari 1 dan 15, diikuti 600 mg setiap 6 bulan
Siponimod (Mayzent)	0,25 mg oral per hari, dititrasi selama 5 atau 6 hari sampai 1 atau 2 mg oral per hari, bergantung pada genotipe CYP2C9
Teriflunomide (Aubagio)	14 mg atau 7 mg oral per hari
Pencegahan relaps untuk aktivitas penyakit yang menetap dengan penggunaan lini pertama	
Alemtuzumab (Lemtrada)	12 mg IV per hari selama 5 hari; dosis 3 hari diberikan 1 tahun berikutnya

Medikasi	Dosis
Cladribine (Mavenclad)	1,75 mg/kg oral dibagi antara minggu 1 dan 5, diulang sekali dalam setahun
Dimethyl fumarate (Tecfidera)	240 mg oral dua kali sehari
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg oral per hari
Mitoxantrone	12 mg/m ² IV per 3 bulan; maksimal dosis seumur hidup, 140 mg/m ²
Natalizumab (Tysabri)	300 mg IV per bulan
Ocrelizumab (Ocrevus)	300 mg IV pada hari 1 dan 15, diikuti 600 mg setiap 6 bulan
Siponimod (Mayzent)	0,25 mg oral per hari, dititrasi selama 5 atau 6 hari sampai 1 atau 2 mg oral per hari, bergantung pada genotipe CYP2C9
Aktivitas penyakit tinggi (Biasanya dengan Lesi <i>Gadolinium-Enhancing</i> Multipel pada MRI)	

Medikasi	Dosis
Alemtuzumab (Lemtrada)	12 mg IV per hari selama 5 hari; dosis 3 hari diberikan 1 tahun kemudian
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg oral per hari
Natalizumab (Tysabri)	300 mg IV per bulan
Ocrelizumab (Ocrevus)	300 mg IV pada hari 1 dan 15, diikuti 600 mg setiap 6 bulan
Penyakit progresif primer	
Ocrelizumab (Ocrevus)	300 mg IV pada hari 1 dan 15, diikuti 600 mg setiap 6 bulan
Penyakit progresif sekunder aktif	
Siponimod (Mayzent)	0,25 mg oral per hari, dititrasi selama 5 atau 6 hari sampai 1 atau 2 mg oral per hari, bergantung pada genotipe CYP2C9
Cladribine (Mavenclad)	1,75 mg/kg oral dibagi antara minggu 1 dan 5, diulang sekali dalam setahun

Medikasi	Dosis
Ocrelizumab (Ocrevus)	300 mg IV pada hari 1 dan 15, diikuti 600 mg setiap 6 bulan

¹Beberapa agen ini memerlukan monitoring khusus atau pretreatment; beberapa harus dihindari saat kehamilan. Pengguna harus berpatokan pada panduan manufacturer.

²Untuk relaps refraktori kortikosteroid, plasmafairesis dapat digunakan

Dibuat ulang, dengan izin, dari Aminoff MJ et al. Clinical Neurology, 9th ed, Mc-Graw Hill Education, 2005.

Ocrelizumab adalah satu-satunya obat yang efektif dalam memperlambat perkembangan kecacatan pada multiple sclerosis progresif primer dan disetujui untuk indikasi ini oleh FDA. Untuk pasien dengan penyakit progresif sekunder aktif, cladribine, ocrelizumab, dan siponimod dapat digunakan.

Untuk pasien dengan penyakit parah, bukti terbatas mendukung terapi immunosupresif dengan rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, atau

mitoxantrone. Plasmapheresis terkadang membantu pada pasien dengan kekambuhan parah yang tidak responsif terhadap kortikosteroid.

Terapi simtomatik untuk spastisitas, kandung kemih neurogenik, atau kelelahan mungkin diperlukan. Kelelahan sangat umum pada multiple sclerosis, dan modafinil (200 mg oral setiap pagi) adalah terapi yang efektif dan disetujui FDA untuk indikasi ini. Dalfampridine (formulasi extended-release dari 4-aminopyridine diberikan sebagai 10 mg secara oral dua kali sehari) berkhasiat untuk meningkatkan waktu berjalan pada multiple sclerosis. Depresi dan bahkan bunuh diri dapat terjadi pada multiple sclerosis dan dapat memburuk dengan terapi interferon beta-1a; skrining dan pengobatan konvensional gejala tersebut sesuai.

Indikasi Rujuk

Semua pasien, namun terutama mereka dengan penyakit progresif walaupun sudah menerima terapi standar, harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Pasien yang memerlukan plasma exchange untuk relaps parah yang tidak berespon dengan kortikosteroid.
- Ketika relaps parah.
- Pasien tidak bisa melakukan pengobatan di rumah.

Hauser SL et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221–34. [PMID: 28002679]

Kappos L et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263–73. [PMID: 29576505]

Montalban X et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209–20. [PMID: 28002688]

Rae-Grant A et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Apr 24;90(17):777–88. [PMID: 29686116]

Neuromielitis Optika

Gangguan ini ditandai dengan neuritis optik dan mielitis akut dengan perubahan MRI yang meluas setidaknya tiga segmen sumsum tulang belakang. Mielitis terisolasi atau neuritis optik juga dapat terjadi. Sebelumnya dikenal sebagai penyakit Devic dan pernah dianggap sebagai varian dari multiple sclerosis, neuromyelitis optica dikaitkan dengan penanda antibodi spesifik (NMO-IgG) yang menargetkan channel air aquaporin-4 pada 80% kasus, dan dengan antibodi terhadap glikoprotein oligodendrosit myelin (MOG-IgG) pada sekitar 33% dari pasien seronegatif NMO-IgG. MRI otak biasanya tidak menunjukkan keterlibatan substansia alba yang luas, tetapi perubahan tersebut tidak mengeksklusi diagnosis. Pengobatannya adalah dengan imunosupresi jangka panjang. Eculizumab adalah inhibitor komplemen yang mengurangi tingkat kekambuhan tahunan dari 35% menjadi 2% dibandingkan dengan plasebo dan merupakan satu-satunya terapi yang disetujui untuk kasus NMO-IgG positif. Penggunaan eculizumab memerlukan

imunisasi terhadap meningokokus terlebih dahulu. Inebilizumab, antibodi humanized anti-CD19 yang mengdepleksi sel B, juga mengurangi tingkat kekambuhan dibandingkan dengan plasebo dalam sebuah randomized trial dan disetujui oleh FDA pada bulan Juni. Terapi off-label adalah dengan rituximab (dua infus 1 g intravena dengan jarak 2 minggu, atau empat infus mingguan 375 mg/m²; dosis ulang dapat terjadi setiap 6 bulan atau ketika limfosit CD19/20-positif atau CD27-positif menjadi terdeteksi), mikofenolat mofetil (500-1500 mg per oral dua kali sehari, dititrasi sampai jumlah limfosit absolut turun di bawah 1500/mcL), atau azathioprine (2,5-3 mg/kg per oral). Kekambuhan akut diobati dengan kortikosteroid pada dosis yang sama dengan yang telah diuraikan untuk multiple sclerosis dan dengan pertukaran plasma untuk kambuh parah yang tidak responsif terhadap kortikosteroid.

Cree BAC et al; N-MOmentum Study Investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomized placebo-controlled phase

2/3 trial. Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1352–63.
[PMID: 31495497]

Pittock SJ et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):614–25. [PMID: 31050279]

Defisiensi Vitamin E

Kekurangan vitamin E dapat menyebabkan gangguan yang agak mirip dengan ataksia Friedreich. Ada degenerasi spinocerebellar yang terutama melibatkan kolumna posterior medula spinalis dan menyebabkan ataksia ekstremitas, kehilangan sensorik, tidak adanya refleks tendon, bicara cadel, dan, dalam beberapa kasus, degenerasi retina pigmen. Gangguan ini dapat terjadi sebagai akibat dari malabsorpsi atau karena faktor keturunan (misalnya, abetalipoproteinemia).

Spastisitas

Istilah "spastisitas" biasanya digunakan untuk defisit neuron motorik atas, tetapi secara tepat mengacu pada peningkatan resistensi yang bergantung pada kecepatan terhadap gerakan pasif yang

mempengaruhi otot yang berbeda pada tingkat yang berbeda, tidak seragam dalam derajat di seluruh rentang otot tertentu. gerakan, dan umumnya dikaitkan dengan fitur lain dari defisit piramidal. Ini sering merupakan komplikasi utama dari stroke, cedera otak atau tulang belakang, ensefalopati perinatal statis, dan multiple sclerosis.

Terapi fisik dengan program peregangan yang tepat penting selama rehabilitasi setelah perkembangan lesi neuron motorik atas dan dalam pengelolaan pasien selanjutnya. Tujuannya adalah untuk mencegah kontraktur sendi dan otot dan mungkin untuk memodulasi spastisitas.

Manajemen obat juga penting, tetapi pengobatan dapat meningkatkan kecacatan fungsional ketika peningkatan tonus ekstensor memberikan dukungan tambahan untuk pasien dengan kaki yang lemah. Dantrolene melemahkan kontraksi otot dengan mengganggu peran kalsium. Sebaiknya dihindari pada pasien dengan fungsi pernapasan yang buruk atau penyakit miokard yang parah. Pengobatan dimulai dengan 25 mg sekali sehari, ditingkatkan 25

mg setiap 3 hari, tergantung toleransi, hingga maksimum 100 mg empat kali sehari. Efek samping termasuk diare, mual, kelemahan, disfungsi hati (yang mungkin jarang berakibat fatal, terutama pada wanita yang lebih tua dari 35), kantuk, pusing, dan halusinasi.

Baclofen adalah obat yang efektif untuk mengobati kelenturan yang berasal dari tulang belakang dan kejang fleksor (atau ekstensor) yang menyakitkan. Dosis oral harian maksimum yang direkomendasikan adalah 80 mg; pengobatan dimulai dengan dosis 5 atau 10 mg dua kali sehari secara oral dan kemudian ditingkatkan secara bertahap. Efek samping termasuk gangguan gastrointestinal, kelelahan, kelelahan, sedasi, goyah, kebingungan, dan halusinasi. Diazepam dapat memodifikasi spastisitas dengan aksinya pada interneuron tulang belakang dan mungkin juga dengan mempengaruhi pusat supraspinal, tetapi dosis efektif sering menyebabkan kantuk yang tidak dapat ditoleransi dan bervariasi pada pasien yang berbeda. Tizanidine, agonis alfa-2-adrenergik yang bekerja sentral, sama efektifnya

dengan agen-agen lain ini dan mungkin ditoleransi dengan lebih baik. Dosis harian dibangun secara bertahap, biasanya sampai 8 mg diminum tiga kali sehari. Efek samping termasuk sedasi, kelelahan, hipotensi, dan mulut kering. Cannabinoids juga efektif dalam mengurangi kelenturan, tetapi berhubungan dengan efek samping, termasuk pusing, kantuk, dan kelelahan.

Injeksi toksin botulinum intramuskular telah digunakan untuk mengendurkan otot yang ditargetkan.

Pada pasien dengan spastisitas parah yang tidak responsif terhadap terapi lain dan berhubungan dengan kecacatan yang nyata, injeksi fenol atau alkohol intratekal dapat membantu. Pilihan bedah termasuk implantasi pompa baclofen intratekal, rhizotomi, atau neurektomi. Kontraktur parah dapat diobati dengan pelepasan tendon bedah.

Spastisitas dapat diperburuk oleh ulkus dekubitus, infeksi saluran kemih atau infeksi lainnya, dan rangsangan nosiseptif.

Mielopati pada AIDS

Sebuah varian dari mielopati dapat muncul pada pasien dengan AIDS. Hal ini didiskusikan pada Bab 31.

Mielopati pada Infeksi Virus *Human T-Cell Leukemia*

Virus leukemia sel T manusia (HTLV-1), retrovirus manusia, ditularkan melalui menyusui, kontak seksual, transfusi darah, dan jarum suntik yang terkontaminasi. Sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala, tetapi setelah periode laten variabel (yang mungkin selama beberapa tahun), mielopati berkembang dalam beberapa kasus. Temuan MRI, elektrofisiologi, dan cairan serebrospinal mirip dengan multiple sclerosis, tetapi antibodi HTLV-1 hadir dalam serum dan cairan tulang belakang. Tidak ada pengobatan khusus, tetapi kortikosteroid intravena atau oral dapat membantu dalam fase inflamasi awal penyakit. Tindakan profilaksis penting. Jarum atau alat suntik tidak boleh digunakan bersama; pasien yang terinfeksi tidak boleh menyusui bayinya atau mendonorkan darah, air mani, atau jaringan lain. Pasien yang terinfeksi harus

menggunakan kondom untuk mencegah penularan seksual.

Degenerasi Kombinasi Subakut pada Medulla Spinalis

Degenerasi gabungan subakut dari sumsum tulang belakang adalah karena kekurangan vitamin B₁₂, seperti yang terjadi pada anemia pernisiiosa. Hal ini ditandai dengan mielopati dengan kelenturan, kelemahan, kehilangan proprioseptif, dan mati rasa karena degenerasi traktus kortikospinalis dan kolumna posterior. Polineuropati, perubahan mental, atau neuropati optik juga berkembang pada beberapa pasien. Anemia megaloblastik juga dapat terjadi, tetapi ini tidak paralel dengan gangguan neurologis, dan yang pertama mungkin tidak jelas jika suplemen asam folat telah dikonsumsi. Pengobatannya adalah dengan vitamin B₁₂. Untuk anemia pernisiiosa, regimen terapi yang sesuai adalah 1000 mcg sianokobalamin intramuskular setiap hari selama 1 minggu, kemudian setiap minggu selama 1 bulan, dan kemudian setiap bulan selama sisa hidup pasien. Penggantian sianokobalamin oral tidak disarankan

untuk anemia pernisiiosa bila terdapat gejala neurologis. Sindrom serupa disebabkan oleh penyalahgunaan nitro oksida inhalasi rekreasi karena gangguannya dengan metabolisme vitamin B₁₂. Kekurangan tembaga, yang disebabkan oleh malabsorpsi atau konsumsi seng berlebih, mungkin juga bertanggung jawab.

Trauma Spinal

ESSENSIAL

- Adanya riwayat trauma sebelumnya.
 - Munculnya defisit neurologis akut.
 - Tanda-tanda mielopati ditemukan pada pemeriksaan.
-

Pertimbangan Umum

Sementara kerusakan medula spinalis dapat terjadi akibat cedera whiplash, cedera parah biasanya berhubungan dengan dislokasi fraktur yang menyebabkan kompresi atau deformitas sudut medula spinalis baik di servikal atau di daerah toraks bawah dan lumbal atas. Hipotensi ekstrem setelah cedera juga dapat menyebabkan infark tali pusat.

Manifestasi Klinis

Transeksi total tali pusat menyebabkan paralisis flaccid segera dan hilangnya sensasi di bawah tingkat lesi. Aktivitas refleks hilang untuk periode yang bervariasi, dan ada retensi urin dan feses. Ketika fungsi refleks kembali pada hari-hari dan minggu-minggu berikutnya, paraplegia spastik atau quadriplegia berkembang, dengan hiperrefleksia dan respons plantar ekstensor, tetapi paralisis atrofi flaccid (lower motor neuron) dapat ditemukan tergantung pada segmen korda yang terkena. Kandung kemih dan usus juga mendapatkan kembali beberapa fungsi refleks, memungkinkan urin dan

feses dikeluarkan pada interval tertentu. Ketika spastisitas meningkat, spasme fleksor atau ekstensor (atau keduanya) pada kaki menjadi mengganggu, terutama jika pasien mengalami luka baring atau infeksi saluran kemih. Paraplegia dengan kaki dalam keadaan fleksi atau ekstensi akhirnya dapat terjadi.

Dengan derajat cedera yang lebih rendah, pasien mungkin mengalami kelemahan ekstremitas ringan, gangguan sensorik distal, atau keduanya. Fungsi sfingter juga dapat terganggu, urgensi urin dan inkontinensia urgensi menjadi sangat umum. Lebih khusus lagi, lesi korda unilateral menyebabkan gangguan motorik ipsilateral dengan disertai gangguan proprioseptif dan hilangnya apresiasi nyeri dan suhu kontralateral di bawah lesi (sindrom Brown-Séquard). Sebuah sindrom korda sentral dapat menyebabkan defisit neuron motorik yang lebih rendah pada tingkat lesi dan hilangnya apresiasi rasa sakit dan suhu di bawahnya, dengan hemat fungsi kolom posterior. Dengan keterlibatan yang lebih luas, sensasi kolom posterior juga dapat terganggu dan kelemahan piramida berkembang. Defisit radikular

dapat terjadi pada tingkat cedera—atau, jika cauda equina terlibat, mungkin ada bukti gangguan fungsi di beberapa akar lumbosakral.

Terapi

Perawatan cedera terdiri dari imobilisasi dan—jika ada kompresi tali pusat—laminektomi dekompresi dini dan fusi (dalam 24 jam). Pengobatan dini dengan kortikosteroid dosis tinggi (misalnya, metilprednisolon, 30 mg/kg dengan bolus intravena, diikuti dengan 5,4 mg/kg/jam selama 23 jam) dapat meningkatkan pemulihan neurologis jika dimulai dalam waktu 8 jam setelah cedera, meskipun buktinya terbatas dan beberapa pedoman bedah saraf tidak merekomendasikan penggunaannya. Penataan kembali anatomi sumsum tulang belakang dengan traksi dan prosedur ortopedi lainnya adalah penting. Perawatan selanjutnya dari defisit neurologis residual—paraplegia atau quadriplegia—memerlukan pengobatan spastisitas dan perawatan kulit, kandung kemih, dan usus.

Indikasi Rujuk

Semua pasien dengan defisit neurologis fokal harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Pasien dengan defisit neurologis.
- Pasien dengan cedera korda spinalis, atau hematoma epidural atau subdural akut.
- Pasien dengan fraktur-dislokasi vertebra yang cenderung akan menekan korda spinalis.

Fehlings MG et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine J.* 2017 Sep;7(3 Suppl):84S–94S. [PMID: 29164036]

Syringomielia

Penghancuran atau degenerasi materi abu-abu dan putih yang berdekatan dengan kanal sentral dari korda spinalis leher menyebabkan kavitasi dan akumulasi cairan di dalam korda spinalis. Patogenesis yang tepat masih belum jelas, tetapi banyak kasus terkait dengan **malformasi Arnold-**

Chiari, di mana ada perpindahan tonsil serebelar, medula, dan ventrikel keempat ke dalam kanalis spinalis, kadang-kadang disertai meningiomelokal. Dalam keadaan seperti itu, rongga korda spinal terhubung dengan dan mungkin hanya dapat memberikan ruang sedikit seperti kanal pusat yang berdilatasi. Dalam kasus lain, penyebab kavitas kurang jelas. Ada gambaran klinis yang khas, dengan atrofi segmental, arefleksia, dan hilangnya kemampuan sensori nyeri dan suhu dalam distribusi "cape", karena penghancuran serat yang bersilang di depan kanal sentral di korda spinalis servikal tengah. Kyphoscoliosis toraks biasanya ditemukan. Seiringnya waktu, keterlibatan traktus longus motorik dan sensorik terjadi juga, sehingga defisit piramidal dan sensorik muncul di kaki. Perluasan kavitas ke atas (syringobulbia) menyebabkan disfungsi batang otak bagian bawah dan dengan demikian menyebabkan kelumpuhan bulbar, nistagmus, dan gangguan sensorik pada satu atau kedua sisi wajah.

Syringomyelia, yaitu kavitas tali pusat, juga dapat terjadi sehubungan dengan tumor intramedulla atau setelah cedera tali pusat yang parah, dan rongga kemudian tidak berhubungan dengan saluran pusat.

Pada pasien dengan malformasi Arnold-Chiari, CT scan mengungkapkan fossa posterior kecil dan pembesaran foramen magnum, bersama dengan kelainan tulang terkait lainnya di dasar tengkorak dan tulang belakang leher bagian atas. MRI mengungkapkan syrinx serta temuan karakteristik malformasi Arnold-Chiari, termasuk perpindahan caudal dari ventrikel keempat dan herniasi tonsil serebelar melalui foramen magnum. Pembesaran korda fokal ditemukan pada mielografi atau MRI pada pasien dengan kavitas yang berhubungan dengan cedera masa lalu atau neoplasma intramedulla.

Penatalaksanaan malformasi Arnold-Chiari dengan siringomielia terkait adalah dengan kraniektomi suboksipital dan laminektomi servikal atas, dengan tujuan dekompresi malformasi pada foramen magnum. Rongga tali pusat harus dikeringkan dan,

jika perlu, saluran keluar untuk ventrikel keempat dapat dibuat. Pada kavitas yang terkait dengan tumor intramedullary, pengobatannya adalah pembedahan, tetapi terapi radiasi mungkin diperlukan jika pengangkatan total tidak memungkinkan. Siringomielia pasca trauma juga diobati dengan pembedahan jika menyebabkan peningkatan defisit neurologis atau nyeri yang tidak dapat ditoleransi.

Penyakit Neuron Motorik Degeneratif

ESSENSIAL

- Kelemahan.
- Tidak ada mati rasa atau gangguan spinkter.
- Proses penyakit yang progresif.
- Tidak ditemukan penyebab dasar selain kelainan genetik pada kasus familial.

Pertimbangan Umum

Kelompok gangguan degeneratif ini ditandai secara klinis oleh kelemahan dan pengecilan otot yang bervariasi, tanpa disertai perubahan sensorik.

Penyakit neuron motorik pada orang dewasa umumnya dimulai antara usia 30 dan 60 tahun. Ada degenerasi sel-sel tanduk anterior di sumsum tulang belakang, inti motorik saraf kranial bawah, dan jalur kortikospinalis dan kortikobulbar. Kelainan ini biasanya sporadis, tetapi kasus familial dapat terjadi dan beberapa mutasi genetik atau lokus telah diidentifikasi. Merokok mungkin menjadi salah satu faktor risiko.

Klasifikasi

Terdapat lima varian yang telah diidentifikasi pada kondisi klinis.

A. Palsi Bulbar Progresif

Keterlibatan bulbar mendominasi karena proses penyakit yang terutama mempengaruhi inti motorik saraf kranial.

B. Palsi Pseudobulbar

Keterlibatan bulbar juga mendominasi pada varietas ini, tetapi karena penyakit kortikobulbar bilateral dan dengan demikian mencerminkan disfungsi neuron motorik atas. Mungkin ada "pengaruh pseudo-bulbar," dengan episode tertawa atau menangis yang tidak terkendali terhadap rangsangan yang biasanya tidak menimbulkan reaksi yang ditandai seperti itu.

C. Atrofi Muskular Spinal Progresif

Hal ini ditandai terutama oleh defisit neuron motorik bawah pada tungkai karena degenerasi sel-sel kornu anterior di korda spinalis.

D. Sklerosis Lateral Primer

Terdapat defisit neuron motorik atas murni di tungkai.

E. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Defisit neuron motorik atas dan bawah campuran ditemukan di tungkai. Gangguan ini kadang-kadang dikaitkan dengan penurunan kognitif (dalam pola yang konsisten dengan demensia frontotemporal), afek pseudobulbar, atau parkinsonisme. Sekitar 10% kasus ALS bersifat familial dan telah dikaitkan

dengan mutasi pada beberapa lokus genetik yang berbeda, termasuk pengulangan heksanukleotida pada kromosom 9 yang juga berhubungan dengan demensia frontotemporal.

Diagnosis Banding

Atrofi otot tulang belakang (SMA) adalah sindrom bawaan yang paling sering disebabkan oleh mutasi gen survival motor neuron 1 (SMN1) pada kromosom 5. Mutasi yang berbeda menghasilkan gangguan protein yang kurang lebih parah, menghasilkan usia onset yang berkisar dari bayi (SMA tipe I; penyakit Werdnig-Hoffmann), hingga awal (tipe II) atau masa kanak-kanak akhir (tipe III; sindrom Kugelberg-Welander), hingga dewasa (tipe IV). Neuronopati bulbospinal terkait-X (sindrom Kennedy) dikaitkan dengan urutan pengulangan trinukleotida yang diperluas pada gen reseptor androgen dan membawa prognosis yang lebih jinak daripada bentuk penyakit neuron motorik lainnya.

Ada laporan remaja SMA karena defisiensi heksosaminidase. Sindrom motorik murni yang

menyerupai penyakit neuron motorik juga dapat terjadi terkait dengan gammopati monoklonal atau neuropati motorik multifokal dengan blok konduksi. Neuronopati motorik juga dapat berkembang pada penyakit Hodgkin dan memiliki prognosis yang relatif jinak. Penyakit sel kornu anterior infeksi (virus polio atau infeksi virus West Nile) umumnya dapat dibedakan dengan onset akut dan perjalanan penyakit monofasik, seperti yang dibahas dalam Bab 32. Mielitis flaccid akut setelah infeksi enterovirus dapat terjadi, terutama pada anak-anak, tanpa keterlibatan sensorik dan menyerupai poliomielitis. Tidak ada pengobatan khusus.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kesulitan menelan, mengunyah, batuk, bernapas, dan berbicara (disartria) terjadi dengan keterlibatan bulbar. Pada kelumpuhan bulbar progresif, langit-langit mulut terkulai; refleks muntah yang tertekan; pengumpulan air liur di faring; batuk lemah; dan lidah yang sia-sia dan mempesona. Pada kelumpuhan

pseudobulbar, lidah berkontraksi dan kejang dan tidak dapat digerakkan dengan cepat dari sisi ke sisi. Keterlibatan anggota badan ditandai dengan gangguan motorik (kelemahan, kekakuan, pengecilan otot, fasikulasi) yang mencerminkan disfungsi neuron motorik bawah atau atas; tidak ada perubahan objektif pada pemeriksaan sensorik, meskipun mungkin ada keluhan sensorik yang samar-samar. Sfingter umumnya terhindar. Perubahan kognitif atau afek pseudobulbar mungkin ada. Gangguan ini progresif, dan ALS biasanya berakibat fatal dalam 3-5 tahun; kematian biasanya disebabkan oleh infeksi paru. Pasien dengan keterlibatan bulbar umumnya memiliki prognosis yang paling buruk, sedangkan pasien dengan sklerosis lateral primer sering memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama meskipun quadriparesis dan spastisitas yang mendalam.

B. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Elektromiografi dapat menunjukkan tanda-tanda denervasi parsial akut dan kronis dengan reinervasi. Pada pasien dengan suspek ALS, diagnosis tidak

boleh dibuat dengan percaya diri kecuali perubahan tersebut ditemukan di setidaknya tiga daerah tulang belakang (serviks, toraks, lumbosakral) atau dua daerah tulang belakang dan otot-otot bulbar. Kecepatan konduksi motorik biasanya normal tetapi mungkin sedikit berkurang, dan studi konduksi sensorik juga normal. Biopsi otot yang terbuang menunjukkan perubahan histologis denervasi tetapi tidak diperlukan untuk diagnosis. Kreatin kinase serum mungkin sedikit meningkat tetapi tidak pernah mencapai nilai yang sangat tinggi yang terlihat pada beberapa distrofi otot. Cairan serebrospinal normal. Untuk mendiagnosis SMA, pengujian genetik molekuler untuk varian patogen SMN1 tersedia. Ada temuan abnormal pada biopsi rektal dan penurunan heksosaminidase A dalam serum dan leukosit pada pasien dengan remaja SMA karena defisiensi heksosaminidase.

Terapi

Riluzole, 50 mg secara oral dua kali sehari, yang mengurangi pelepasan glutamat prasinaps,

meningkatkan kelangsungan hidup jangka pendek pada ALS dalam uji coba secara acak. Edaravone, *scavenger* radikal bebas, memperlambat perkembangan penyakit pada pasien dengan penyakit ringan. Ini diberikan dalam siklus bulanan sebagai infus intravena 60 mg pada hari 1-14 di bulan pertama dan hari 1-10 di bulan-bulan berikutnya.

Ventilasi non-invasif minimal 4 jam per hari pada pasien dengan tekanan inspirasi maksimal kurang dari 60 cm H₂O dapat memperpanjang kelangsungan hidup pada ALS. Tindakan simptomatik dan suportif untuk mengobati kelenturan (dibahas sebelumnya), air liur, dan disfagia, mencegah kontraktur, dan mempertahankan mobilitas adalah penting. Air liur diobati dengan dekongestan yang dijual bebas, obat antikolinergik (seperti trihexyphenidyl, amitriptyline, atau atropin), suntikan toksin botulinum ke dalam kelenjar ludah, atau penggunaan mesin pengisap portabel. Terapi fisik dan okupasi sangat membantu selama perjalanan penyakit. Kombinasi dekstrometorfan/kuinidin (20 mg/10 mg, satu tablet per oral sekali atau dua kali sehari) dapat meredakan

gejala afek pseudobulbar. Diet semi cair atau selang gastrostomi mungkin diperlukan jika disfagia parah; disarankan untuk melakukan prosedur sebelum kapasitas vital paksa turun di bawah 50% dari yang diperkirakan untuk meminimalkan risiko komplikasi. Trakeostomi kadang-kadang dilakukan jika otot-otot pernapasan sangat terpengaruh; namun, pada tahap terminal dari gangguan ini, harapan yang realistis dan perencanaan perawatan lanjutan harus didiskusikan. Informasi tentang perawatan paliatif disediakan di Bab 5.

Pengobatan atrofi otot tulang belakang mengambil keuntungan dari fakta bahwa protein SMN juga dikodekan oleh gen kedua, SMN2, yang biasanya tidak menerjemahkan protein fungsional karena penyambungan yang menyimpang. Nusinersen adalah oligonukleotida antisense yang memodulasi penyambungan RNA premessenger dari gen SMN2 dan menghasilkan peningkatan produksi protein full-length; itu telah menunjukkan efektivitas pada bayi dan anak-anak dengan SMA. Ini disetujui untuk digunakan di segala usia dan diberikan secara

intratekal (12 mg setiap 14 hari selama tiga dosis, kemudian sekali setelah interval 30 hari, kemudian sekali setiap 4 bulan). Terapi gen dengan pengiriman intravena gen SMN1 utuh menggunakan vektor virus (onasemnogene abeparvovec) meningkatkan kelangsungan hidup bebas ventilator dibandingkan dengan kontrol historis dan disetujui oleh FDA untuk digunakan pada anak di bawah usia 2 tahun dengan mutasi biallelic di SMN1.

Indikasi Rujuk

Semua pasien (untuk mengeksklusi penyebab gejala dan tanda yang dapat diterapi lainnya) harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Pasien dapat dirawat inapikan untuk inisiasi atau titrasi ventilasi noninvasif, atau untuk periode dimana ada peningkatan kebutuhan untuk bantuan ventilator noninvasif ketika infeksi pulmonal.

Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):505–12. [PMID: 28522181]
- Mendell JR et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1713–22. [PMID: 29091557]
- Mercuri E et al; CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):625–35. [PMID: 29443664]

NEUROPATI PERIFER

Neuropati perifer dapat dikategorikan berdasarkan struktur yang terutama terpengaruh. Gambaran patologis yang dominan dapat berupa **degenerasi aksonal (neuropati aksonal atau neuronal)** atau **demielinasi paranodal atau segmental**. Perbedaannya dimungkinkan berdasarkan temuan neurofisiologis. Kecepatan konduksi motorik dan sensorik dapat diukur pada segmen saraf perifer yang dapat diakses. Pada neuropati aksonal, kecepatan konduksi normal atau berkurang hanya sedikit dan elektromiografi jarum memberikan bukti denervasi pada otot yang terkena. Pada neuropati demielinasi,

konduksi dapat diperlambat secara signifikan pada serat yang terkena, dan pada kasus yang lebih parah, konduksi diblokir sepenuhnya, tanpa disertai tanda denervasi elektromiografi.

Polineuropati dan Mononeuritis Multiplex

ESSENSIAL

- Kelemahan., gangguan sensoris, atau keduanya pada anggota gerak.
- Nyeri umum dialami.
- Refleks tendon berkurang atau menghilang sama sekali.
- Kemungkinan terdapat riwayat neuropati pada keluarga.
- Kemungkinan terdapat riwayat penyakit sistemik atau paparan dengan toxins.

Pertimbangan Umum

Polineuropati difus menyebabkan defisit sensorik, motorik, atau campuran yang simetris, seringkali paling jelas di bagian distal. Mereka termasuk

kelainan hereditas, metabolik, dan toksik; polineuropati inflamasi idiopatik (sindrom **Guillain-Barré**); dan neuropati perifer yang mungkin terjadi sebagai komplikasi nonmetastasis dari penyakit ganas. Keterlibatan serabut motorik menyebabkan kelemahan flaccid yang paling menonjol di distal; disfungsi serat sensorik menyebabkan gangguan persepsi sensorik. Refleks tendon tertekan atau tidak ada. Parestesia, nyeri, dan nyeri otot juga dapat terjadi. Beberapa mononeuropati (**multipleks mononeuropati**) menunjukkan proses penyakit multifokal yang tidak merata seperti vaskulopati (misalnya, diabetes, arteritis), proses infiltratif (misalnya, kusta, sarkoidosis), kerusakan radiasi, atau gangguan imunologis (misalnya, plekropati brakialis).

Manifestasi Klinis

Penyebab polineuropati atau mononeuritis multipleks disarankan oleh riwayat, cara onset, dan manifestasi klinis yang dominan. Pemeriksaan laboratorium meliputi hitung darah lengkap, elektroforesis protein

serum dengan refleksi terhadap imunofiksasi atau imunotipe, penentuan urea plasma dan elektrolit, tes biokimia hati, tes fungsi tiroid, kadar vitamin B₁₂, tes faktor rheumatoid dan antibodi antinuklear, penentuan HBsAg, pemeriksaan serologis. tes sifilis, kadar glukosa darah puasa dan hemoglobin A_{1c}, kadar logam berat urin, pemeriksaan cairan serebrospinal, dan radiografi dada. Tes ini harus dipesan secara selektif, seperti yang dipandu oleh gejala dan tanda. Pengukuran kecepatan konduksi saraf dapat mengkonfirmasi asal saraf perifer dari gejala dan menyediakan sarana untuk mengikuti perubahan klinis, serta menunjukkan kemungkinan proses penyakit (yaitu, neuropati aksonal atau demielinasi). Biopsi saraf kulit dapat membantu menegaskan diagnosis yang tepat (misalnya, poliarteritis, amiloidosis). Pada sekitar setengah kasus, tidak ada penyebab spesifik yang dapat ditentukan; dari jumlah tersebut, sedikit kurang dari setengahnya kemudian ditemukan sebagai familial.

Terapi

Pengobatan adalah penyebab yang mendasarinya, jika memungkinkan, dan dibahas di bawah di bawah gangguan individu. Terapi fisik membantu mencegah kontraktur, dan bidai dapat mempertahankan ekstremitas yang lemah dalam posisi fungsi yang berguna. Ekstremitas yang mengalami anestesi harus dilindungi dari cedera. Untuk menjaga dari luka bakar, pasien harus memeriksa suhu air dan permukaan panas dengan bagian kulit yang memiliki sensasi normal, mengukur suhu air dengan termometer, dan menggunakan air dingin untuk mencuci atau menurunkan pengaturan suhu pemanas air panas mereka. Sepatu harus sering diperiksa di siang hari untuk mencari pasir atau benda asing untuk mencegah luka tekan.

Pasien dengan polineuropati atau multipleks mononeuritis dapat mengalami cedera saraf tambahan pada titik-titik tekanan dan karenanya harus menghindari perilaku seperti bersandar pada siku atau duduk dengan kaki bersilang untuk waktu yang lama.

Neuropatik, nyeri terbakar dapat merespon analgesik sederhana, seperti aspirin atau agen antiinflamasi nonsteroid, dan gabapentin (300 mg per oral tiga kali sehari, dititrasi hingga maksimum 1200 mg per oral tiga kali sehari jika diperlukan) atau pregabalin (50 - 100 mg per oral tiga kali sehari). Duloxetine (60 mg per oral sekali atau dua kali sehari), venlafaxine (mulai 37,5 mg per oral dua kali sehari, dan titrasi hingga 75 mg per oral dua hingga tiga kali sehari), atau antidepresan trisiklik (mis. dapat membantu, terutama pada neuropati diabetik yang menyakitkan). Ganja medis dapat memberikan sedikit kelegaan, tetapi data keamanan jangka panjang masih kurang. Penggunaan bingkai atau dudukan untuk mengurangi kontak dengan seprai dapat membantu. Banyak pasien mengalami nyeri menusuk episodik, yang dapat merespon gabapentin, pregabalin, carbamazepine (mulai 100 mg per oral dua kali sehari, dan titrasi hingga 400 mg per oral dua kali sehari), atau antidepresan trisiklik. Opioid mungkin diperlukan untuk hiperpatia berat atau nyeri yang

disebabkan oleh rangsangan minimal, tetapi penggunaannya secara umum harus dihindari.

Gejala disfungsi otonom kadang-kadang menyusahkan. Pengobatan hipotensi postural dibahas sebelumnya dalam bab ini. Disfungsi ereksi dapat diobati dengan inhibitor fosfodiesterase; kandung kemih neuropatik lembek dapat merespon obat parasimpatomimetik seperti bethanechol klorida, 0-50 mg tiga atau empat kali sehari.

Adams D et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11–21. [PMID: 29972753]

Benson MD et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):22–31. [PMID: 29972757]

1. Neuropati yang Diturunkan

A. *Charcot-Marie-Tooth Disease* (HMSN Tipe I, II)

Ada beberapa jenis penyakit Charcot-Marie-Tooth yang berbeda, biasanya dengan cara pewarisan dominan autosomal, tetapi kadang-kadang kasus terjadi secara sporadis, resesif, atau terkait-X.

Presentasi klinis mungkin dengan deformitas kaki atau gangguan gaya berjalan pada masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa. Perkembangan yang lambat mengarah ke ciri khas polineuropati, dengan kelemahan dan pengecilan otot distal yang dimulai di kaki, sejumlah variabel kehilangan sensorik distal, dan refleks tendon yang tertekan atau tidak ada. Tremor adalah fitur yang mencolok dalam beberapa kasus. **Neuropati motorik dan sensorik hereditier (HMSN) tipe I** ditandai dengan demielinasi pada studi elektrodagnostik dan biasanya disebabkan oleh mutasi pada protein mielin perifer 22 atau gen nol protein mielin. Pada **HMSN tipe II**, studi elektrodagnostik menunjukkan hilangnya aksonal daripada demielinasi; sepertiga kasus disebabkan oleh mutasi pada gen mitofosin 2.

Gangguan serupa dapat terjadi pada pasien dengan atrofi otot tulang belakang distal progresif, tetapi tidak ada kehilangan sensorik; Penyelidikan elektrofisiologi mengungkapkan bahwa kecepatan konduksi motorik normal atau hanya sedikit berkurang, dan potensial aksi saraf normal.

B. *Dejerine-Sottas Disease (HMSN Tipe III)*

Gangguan ini dapat terjadi secara sporadis, dominan autosomal atau, yang lebih jarang, secara resesif autosomal. Onset pada masa bayi atau kanak-kanak menyebabkan polineuropati motorik dan sensorik progresif dengan kelemahan, ataksia, kehilangan sensorik, dan refleks tendon yang tertekan atau tidak ada. Saraf perifer dapat teraba membesar dan ditandai secara patologis oleh demielinasi segmental, hiperplasia sel Schwann, dan selubung mielin tipis. Secara elektrofisiologis, terjadi perlambatan konduksi, dan potensial aksi sensorik mungkin tidak dapat direkam.

C. *Ataksia Friedreich*

Gangguan ini, satu-satunya penyakit pengulangan trinukleotida resesif autosomal yang diketahui, disebabkan oleh perluasan lokus poli-GAA dalam gen untuk frataxin pada kromosom 9, yang menyebabkan gejala pada masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa. Gaya berjalan menjadi ataksia, tangan menjadi kikuk, dan tanda-tanda lain dari disfungsi serebelar berkembang disertai dengan

kelemahan kaki dan respons plantar ekstensor. Keterlibatan serat sensorik perifer menyebabkan gangguan sensorik pada tungkai dan refleks tendon tertekan. Ada pes cavus bilateral. Secara patologis, terdapat hilangnya sel-sel di ganglia akar posterior dan degenerasi serat sensoris perifer. Pada sistem saraf pusat, perubahan mencolok pada kolumna posterior dan lateral medula spinalis. Secara elektrofisiologi, kecepatan konduksi pada serabut motorik normal atau hanya sedikit berkurang, tetapi potensial aksi sensorik kecil atau tidak ada. Penyakit jantung adalah penyebab kematian paling umum.

Dalam diagnosis banding untuk ataksia Friedreich adalah ataksia spinocerebellar lainnya, kelompok yang berkembang dari setidaknya 30 kelainan bawaan, masing-masing melibatkan gen yang diidentifikasi berbeda. Gangguan heterogen ini, yang sering (tetapi tidak secara eksklusif) menunjukkan pola pewarisan dominan autosomal dan perluasan poli-CAG dari gen yang terkena, biasanya menyebabkan ataksia serebellar dan berbagai kombinasi gejala lainnya (seperti neuropati perifer,

oftalmoparesis, disartria, dan piramid dan tanda ekstrapiramidal).

D. Refsum Disease (HMSN Tipe IV)

Gangguan resesif autosomal ini disebabkan oleh gangguan metabolisme asam fitanat. Degenerasi retina pigmen disertai dengan polineuropati sensorimotor progresif dan tanda-tanda serebelar. Disfungsi pendengaran, kardiomiopati, dan manifestasi kulit juga dapat terjadi. Kecepatan konduksi motorik dan sensorik berkurang, seringkali secara nyata, dan mungkin ada bukti elektromiografik denervasi pada otot yang terkena. Pembatasan diet asam fitanat dan prekursornya dapat membantu terapi. Plasmapheresis untuk mengurangi asam fitanat yang disimpan dapat membantu pada inisiasi pengobatan.

E. Porfiria

Keterlibatan saraf perifer dapat terjadi selama serangan akut pada porfiria beraneka ragam dan porfiria intermiten akut. Gejala motorik biasanya muncul lebih dulu, dan kelemahan seringkali paling

menonjol di bagian proksimal dan di ekstremitas atas daripada di bagian bawah. Gejala dan tanda sensorik mungkin distribusi proksimal atau distal. Keterlibatan otonom kadang-kadang diucapkan. Temuan elektrofisiologi sesuai dengan hasil studi neuropatologis yang menunjukkan bahwa neuropati adalah tipe aksonal (lihat Bab 40).

F. Polineuropati Amyloid Familial

Gejala sensorik dan otonom sangat mencolok, sedangkan pengecilan dan kelemahan distal terjadi kemudian. Polineuropati adalah aksonal dan kemungkinan hasil dari deposisi amiloid dalam saraf perifer karena mutasi pada gen yang mengkode transthyretin, apolipoprotein A1, atau gelsolin. Amiloidosis transthyretin adalah yang paling umum; berhubungan dengan kardiomiopati, nefropati, keterlibatan leptomeningeal, dan opasitas vitreus; dan dapat diobati dengan transplantasi hati, patisiran asam ribonukleat kecil yang mengganggu (0,3 mg/kg hingga 30 mg intravena sekali setiap 3 minggu), atau inotersen oligonukleotida antisense (284 mg subkutan setiap minggu). Tafamidis membantu

kardiomiopati amiloid transthyretin dan dapat memperlambat perkembangan neuropati.

2. Neuropati yang Diasosiasikan dengan Gangguan Sistemik dan Metabolik

A. Diabetes Mellitus

Dalam gangguan ini, keterlibatan sistem saraf perifer dapat menyebabkan simetris sensorik atau polineuropati campuran, radiculoneuropathy motorik asimetris atau plexopathy (amyotrophy diabetes), radikulopati thoracoabdominal, neuropati otonom, atau lesi terisolasi saraf individu. Ini dapat terjadi secara tunggal atau dalam kombinasi apa pun dan dibahas dalam Bab 27.

B. Uremia

Uremia dapat menyebabkan polineuropati sensorimotor simetris yang cenderung mempengaruhi ekstremitas bawah lebih dari ekstremitas atas dan lebih ditandai distal daripada proksimal (lihat Bab 22). Diagnosis dapat dipastikan secara elektrofisiologis karena kecepatan konduksi motorik dan sensorik berkurang secara moderat.

Neuropati membaik baik secara klinis dan elektrofisiologis dengan transplantasi ginjal dan pada tingkat yang lebih rendah dengan dialisis kronis.

C. Alkoholisme dan Defisiensi Nutrisi

Banyak pasien dengan alkoholisme memiliki polineuropati sensorimotor distal aksonal yang sering disertai dengan kram yang menyakitkan, nyeri otot, dan parestesia yang menyakitkan dan sering lebih ditandai di kaki daripada di lengan. Gejala disfungsi otonom juga bisa mencolok. Kecepatan konduksi motorik dan sensorik mungkin sedikit berkurang, bahkan pada kasus subklinis, tetapi perlambatan konduksi yang besar jarang terjadi. Perawatannya mirip dengan polineuropati diabetik tetapi juga termasuk pantangan alkohol. Polineuropati sensorimotor distal yang serupa adalah ciri beri-beri (defisiensi tiamin) yang sudah dikenal dengan baik. Pada defisiensi vitamin B₁₂, polineuropati sensorik distal dapat berkembang tetapi biasanya dibayangi oleh manifestasi sistem saraf pusat (misalnya, mielopati, neuropati optik, atau perubahan intelektual).

D. Paraproteinemia

Polineuropati sensorimotor simetris yang onsetnya bertahap, perjalanannya progresif, dan sering disertai nyeri dan disestesia pada tungkai dapat terjadi pada pasien (terutama pria) dengan myeloma sel plasma (sebelumnya multiple myeloma). Neuropati adalah tipe aksonal pada myeloma litik klasik, tetapi demielinasi segmental (primer atau sekunder) dan kehilangan aksonal dapat terjadi pada myeloma sklerotik dan menyebabkan manifestasi klinis motorik yang dominan. Neuropati demielinasi dan aksonal juga diamati pada pasien dengan paraproteinemia tanpa mieloma. Sebagian kecil akan mengembangkan myeloma jika diikuti secara serial. Neuropati demielinasi pada pasien ini mungkin disebabkan oleh protein monoklonal yang bereaksi terhadap komponen mielin saraf. Neuropati myeloma sel plasma klasik kurang responsif terhadap terapi. Polineuropati dari gammopati monoklonal jinak dapat merespon obat imunosupresan dan plasmaferesis.

Polineuropati juga dapat terjadi sehubungan dengan gammopati monoklonal yang tidak diketahui signifikansinya, makroglobulinemia, dan krioglobulinemia dan kadang-kadang berespon terhadap plasmaferesis. Banyak pasien dengan IgM M-protein akan memiliki antibodi terhadap myelin-associated glycoprotein (MAG); pasien ini dapat merespon pengobatan dengan rituximab. Neuropati jebakan, seperti carpal tunnel syndrome, lebih sering terjadi daripada polineuropati pada pasien dengan amiloidosis umum (nonherediter).

3. Neuropati yang Diasosiasikan dengan Penyakit Infeksi dan Inflamasi

A. Kusta

Kusta merupakan penyebab penting neuropati perifer di beberapa bagian dunia. Gangguan sensorik terutama karena keterlibatan saraf intrakutan. Pada kusta tuberkuloid, mereka berkembang pada waktu dan distribusi yang sama dengan saraf; batang tubuh yang terletak di bawah lesi juga terlibat. Pada kusta lepromatosa, terdapat kehilangan sensori yang lebih

luas, dan ini berkembang lebih awal dan lebih luas di bagian tubuh yang paling dingin, seperti permukaan punggung tangan dan kaki, tempat basil berproliferasi paling aktif. Defisit motorik terjadi akibat keterlibatan saraf superfisial di mana suhunya paling rendah, misalnya saraf ulnaris di daerah proksimal alur olekranon, saraf medianus yang muncul dari bawah otot fleksor lengan bawah untuk berjalan menuju terowongan karpal, saraf peroneus di kepala fibula, dan saraf tibialis posterior di bagian bawah kaki; Kelemahan otot wajah yang tidak merata juga dapat terjadi karena keterlibatan cabang superfisial saraf kranial ketujuh.

Gangguan motorik pada kusta menunjukkan mononeuropati multipel, sedangkan perubahan sensorik menyerupai polineuropati distal. Pemeriksaan, bagaimanapun, menghubungkan distribusi defisit sensorik dengan suhu jaringan; di kaki, misalnya, sering terjadi di antara jari-jari kaki dan di fossa poplitea, di mana suhunya lebih tinggi. Pengobatannya adalah dengan agen antileprotik (lihat Bab 33).

B. AIDS

Berbagai neuropati terjadi pada pasien terinfeksi HIV (lihat Bab 31).

C. Lyme Borreliosis

Manifestasi neurologis penyakit Lyme termasuk meningitis, meningoensefalitis, poliradikuloneuropati, multipleks mononeuropati, dan neuropati kranial. Tes serologis menetapkan gangguan yang mendasarinya. Penyakit Lyme dan pengobatannya dibahas secara mendalam di Bab 34.

D. Sarkoidosis

Kelumpuhan saraf kranial (terutama kelumpuhan wajah), mononeuropati multipel dan, lebih jarang, polineuropati simetris semuanya dapat terjadi, yang terakhir kadang-kadang mempengaruhi serat motorik atau sensorik. Perbaikan dapat terjadi dengan penggunaan kortikosteroid.

E. Poliarteritis

Keterlibatan vasa nervorum oleh proses vaskulitis dapat menyebabkan infark saraf. Secara klinis, seseorang akan menemukan polineuropati

sensorimotor asimetris (multipleks mononeuritis) yang berlanjut menjadi bertambah dan berkurang. Kortikosteroid dan agen sitotoksik—terutama siklofosfamid—mungkin bermanfaat pada kasus yang parah (Bab 20).

F. Arthritis Reumatoid

Neuropati kompresif atau *entrapment*, neuropati iskemik, polineuropati sensorik distal ringan, dan polineuropati sensorimotor progresif berat dapat terjadi pada arthritis reumatoid.

4. Neuropati yang Diasosiasikan dengan Penyakit Kritis

Pasien di unit perawatan intensif dengan sepsis dan kegagalan multiorgan terkadang berkembang menjadi polineuropati. Ini dapat dimanifestasikan pada awalnya dengan kesulitan yang tidak terduga dalam menyapih pasien dari ventilator mekanik dan dalam kasus yang lebih lanjut dengan pengecilan dan kelemahan ekstremitas dan hilangnya refleks tendon. Kelainan sensorik relatif tidak mencolok. Neuropati adalah tipe aksonal. Patogenesisnya tidak jelas, dan

pengobatannya bersifat suportif. Prognosis baik asalkan pasien pulih dari penyakit kritis yang mendasarinya.

5. Neuropati Toksik

Polineuropati aksonal dapat terjadi setelah paparan bahan industri atau pestisida seperti akrilamida, senyawa organofosfor, pelarut heksakarbon, metil bromida, dan karbon disulfida; logam seperti arsenik, talium, merkuri, dan timbal; dan obat-obatan seperti fenitoin, amiodaron, perhexiline, isoniazid, nitrofurantoin, vincristine, dan pyridoxine dalam dosis tinggi. Riwayat pekerjaan, lingkungan, dan medis yang terperinci dan pengenalan kelompok kasus penting dalam menyarankan diagnosis. Pengobatannya adalah dengan mencegah paparan lebih lanjut terhadap agen penyebab. Neuropati isoniazid dicegah dengan suplementasi piridoksin. Neuropati difteri dihasilkan dari neurotoksin yang dilepaskan oleh organisme penyebab dan umum terjadi di banyak area. Kelemahan palatal dapat berkembang 2-4 minggu setelah infeksi tenggorokan,

dan infeksi kulit mungkin juga diikuti oleh kelemahan fokal otot-otot tetangga. Gangguan akomodasi dapat terjadi sekitar 4-5 minggu setelah infeksi dan polineuropati demielinasi sensorimotor distal setelah 1-3 bulan.

6. Neuropati yang Diasosiasikan dengan Penyakit Malignansi

Berbagai neuropati telah dikaitkan dengan komplikasi keganasan nonmetastatik dan telah dibahas sebelumnya.

7. Polineuropati Idiopatik Akut (*Guillain-Barre Syndrome*)

ESSENSIAL

- Poliradikulo-neuropati progresif yang akut atau subakut.
 - Kelemahan lebih parah terjadi dibandingkan gangguan sensoris.
 - Disotonomia akut dapat menjadi kondisi yang mengancam nyawa.
-

Pertimbangan Umum

Poliradikuloneuropati akut atau subakut ini terkadang mengikuti penyakit infeksi, inokulasi, atau prosedur pembedahan. Ada hubungan dengan enteritis *Campylobacter jejuni* sebelumnya. Gangguan ini mungkin memiliki dasar imunologis, tetapi mekanisme yang tepat tidak jelas.

Manifestasi Klinis

A. Tanda dan Gejala

Keluhan utama adalah kelemahan yang sangat bervariasi dalam tingkat keparahan pada pasien yang berbeda dan sering memiliki penekanan proksimal dan distribusi simetris. Biasanya dimulai di kaki, menyebar ke tingkat variabel tetapi sering melibatkan lengan dan sering satu atau kedua sisi wajah. Otot-otot pernapasan atau deglutisi juga dapat terpengaruh. Gejala sensorik biasanya kurang mencolok daripada gejala motorik, tetapi parestesia distal dan disestesia sering terjadi, dan nyeri neuropatik atau radikular muncul pada banyak

pasien. Gangguan otonom juga sering terjadi, mungkin parah, dan terkadang mengancam jiwa; mereka termasuk takikardia, ketidakteraturan jantung, hipotensi atau hipertensi, kemerahan pada wajah, kelainan berkeringat, disfungsi paru, dan gangguan kontrol sfingter. Subtipe aksonal dari sindrom (neuropati aksonal motorik akut [AMAN] dan neuropati aksonal motorik dan sensorik akut [AMSAN]) disebabkan oleh antibodi terhadap gangliosida pada membran akson. Sindrom Miller Fisher, subtipe lain, ditandai dengan trias klinis oftalmoplegia, ataksia, dan arefleksia, dan dikaitkan dengan antibodi anti-GQ1b.

B. Temuan Laboratorium

Cairan serebrospinal secara khas mengandung konsentrasi protein tinggi dengan jumlah sel normal, tetapi perubahan ini mungkin memerlukan waktu hingga 2 minggu untuk berkembang; jumlah sel darah putih lebih besar dari 50 sel/mcL harus segera mempertimbangkan diagnosis alternatif. Studi elektrofisiologi dapat mengungkapkan kelainan yang

nyata, yang tidak selalu paralel dengan kelainan klinis dalam perjalanan temporalnya.

Diagnosis Banding

Ketika diagnosis dibuat, riwayat dan studi laboratorium yang tepat harus menyingkirkan kemungkinan neuropati porfirik, difteri, atau toksik (logam berat, heksakarbon, organofosfat), dan infeksi HIV. Perjalanan temporal tidak termasuk neuropati perifer lainnya. Poliomyelitis, botulisme, dan kelumpuhan kutu juga harus dipertimbangkan karena menyebabkan kelemahan pada onset akut. Adanya tanda-tanda piramidal, defisit motorik asimetris yang nyata, tingkat sensorik yang tajam, atau keterlibatan sfingter awal harus menunjukkan lesi medula fokal.

Terapi

Pengobatan dengan prednison tidak efektif dan dapat memperpanjang waktu pemulihan. Plasmapheresis sangat berharga; paling baik dilakukan dalam beberapa hari pertama sakit dan sangat berguna untuk kasus klinis yang parah atau progresif cepat atau

mereka dengan gangguan ventilasi. IVIG (400 mg/kg/hari selama 5 hari) sama membantu. Pasien harus dirawat di unit perawatan intensif jika kapasitas vital paksa mereka menurun, dan intubasi dipertimbangkan jika kapasitas vital paksa mencapai 15 mL/kg, tekanan inspirasi maksimum mencapai -30 mmHg, atau dispnea menjadi jelas. Penurunan saturasi oksigen merupakan indikator akhir dari kegagalan pernapasan neuromuskular. Toilet pernapasan dan terapi fisik dada membantu mencegah atelektasis. Hipotensi yang ditandai dapat merespon penggantian volume atau agen pressor. Tromboprolifaksis penting.

Prognosis

Kebanyakan pasien akhirnya sembuh dengan baik, tetapi ini mungkin memakan waktu berbulan-bulan, dan sekitar 20% pasien mengalami kecacatan yang menetap. Sekitar 3% pasien dengan polineuropati idiopatik akut memiliki satu atau lebih kekambuhan yang serupa secara klinis, kadang-kadang beberapa tahun setelah penyakit awal.

Indikasi Rujuk

Semua pasien harus dirujuk.

Indikasi Rawat

Semua pasien harus dirawat sampai kondisinya stabil dan tidak ada gangguan pernafasan.

Verboon C et al. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):346–52. [PMID: 27837102].

8. Polineuropati Inflamatori Kronik

Polineuropati demielinasi inflamasi kronis, gangguan yang diperantarai imunologis didapat, secara klinis mirip dengan sindrom Guillain-Barré kecuali bahwa ia memiliki perjalanan yang kambuh atau terus berkembang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun dan disfungsi otonom umumnya kurang umum. Ini dapat muncul sebagai gangguan motorik eksklusif atau dengan gangguan sensorimotor campuran. Dalam bentuk kekambuhan, pemulihan parsial dapat terjadi setelah beberapa kekambuhan, tetapi dalam

kasus lain tidak ada pemulihan antara eksaserbasi. Meskipun remisi dapat terjadi secara spontan seiring berjalannya waktu, gangguan ini sering mengikuti perjalanan menurun yang progresif yang menyebabkan kecacatan fungsional yang parah.

Studi elektrodagnostik menunjukkan perlambatan yang nyata dari konduksi motorik dan sensorik, dan blok konduksi fokal. Tanda-tanda denervasi parsial juga dapat muncul karena degenerasi aksonal sekunder. Biopsi saraf dapat menunjukkan infiltrat inflamasi perivaskular kronis di endoneurium dan epineurium, tanpa disertai bukti vaskulitis. Namun, hasil biopsi saraf yang normal atau adanya kelainan nonspesifik tidak menyingkirkan diagnosis.

Kortikosteroid dapat menghentikan atau membalikkan jalan menurun. Pengobatan biasanya dimulai dengan prednison, 60-80 mg per oral setiap hari, dilanjutkan selama 2-3 bulan atau sampai respon yang pasti telah terjadi. Jika tidak ada respon yang terjadi meskipun sudah 3 bulan pengobatan, dosis yang lebih tinggi dapat dicoba. Pada kasus yang responsif, dosis diturunkan secara bertahap, tetapi

kebanyakan pasien menjadi ketergantungan kortikosteroid, seringkali membutuhkan prednison, 20 mg setiap hari pada hari alternatif, dalam jangka panjang. IVIG dapat digunakan sebagai pengganti, atau sebagai tambahan kortikosteroid, dan paling baik digunakan sebagai pengobatan awal pada sindrom motorik murni (2 g/kg selama 2-5 hari diikuti oleh 1 g/kg setiap 3 minggu); rejimen mingguan 0,2-0,4 g/kg larutan imunoglobulin subkutan 20% merupakan alternatif yang efektif tetapi belum dibandingkan langsung dengan kortikosteroid atau IVIG. Ketika IVIG dan kortikosteroid tidak efektif, pertukaran plasma mungkin bermanfaat. Konsisten dengan gagasan bahwa kondisi ini diperantarai antibodi, rituximab telah menunjukkan harapan. Obat immunosupresan atau immunomodulator (seperti azathioprine) dapat ditambahkan ketika respons terhadap tindakan lain tidak memuaskan atau untuk memungkinkan dosis pemeliharaan kortikosteroid diturunkan. Pengobatan simptomatik juga penting.

Mahdi-Rogers M et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 8;5:CD003280. [PMID: 28481421]

Mononeuropati

ESSENSIAL

- Defisit motoris atau sensoris fokal
- Defisit berada dalam teritori dari sebuah nervus perifer khusus (dermatom).

Saraf individu mungkin terluka sepanjang perjalanannya atau mungkin tertekan, bersudut, atau diregangkan oleh struktur anatomi tetangga, terutama pada titik di mana ia melewati ruang sempit (neuropati jebakan). Kontribusi relatif dari faktor mekanik dan iskemia terhadap kerusakan lokal tidak jelas. Dengan keterlibatan saraf sensorik atau campuran, nyeri biasanya dirasakan distal dari lesi. Gejala tidak pernah berkembang dengan beberapa neuropati jebakan, sembuh dengan cepat dan spontan pada orang lain, dan menjadi semakin melumpuhkan

dan menyusahkan dalam kasus lain. Defisit neurologis yang tepat tergantung pada saraf yang terlibat. Perkusi saraf di lokasi lesi dapat menyebabkan parestesia pada distribusi distalnya.

Neuropati jebakan mungkin merupakan satu-satunya manifestasi polineuropati subklinis, dan ini harus diingat dan dikecualikan oleh studi konduksi saraf. Studi semacam itu juga sangat diperlukan untuk lokalisasi lesi fokal.

Pada pasien dengan neuropati kompresi akut seperti yang mungkin terjadi pada individu yang mabuk (kelumpuhan Sabtu malam), tidak diperlukan pengobatan. Pemulihan lengkap umumnya terjadi, biasanya dalam 2 bulan, mungkin karena patologi yang mendasarinya adalah demielinasi. Namun, degenerasi aksonal dapat terjadi pada kasus yang parah, dan pemulihan kemudian memakan waktu lebih lama dan mungkin tidak akan pernah selesai.

Pada neuropati tekan atau "*entrapment*" kronis, penghindaran faktor yang memberatkan dan koreksi kondisi sistemik yang mendasari adalah penting. Infiltrasi lokal pada daerah sekitar saraf dengan

kortikosteroid mungkin bermanfaat; selain itu, dekompresi bedah dapat membantu jika ada defisit neurologis yang semakin meningkat atau jika studi elektrodagnostik menunjukkan bukti denervasi parsial pada otot yang lemah.

Tumor saraf perifer jarang terjadi, kecuali pada neurofibromatosis tipe 1, tetapi juga menimbulkan mononeuropati. Hal ini dapat dibedakan dari neuropati jebakan hanya dengan mencatat adanya massa di sepanjang perjalanan saraf dan dengan menunjukkan lokasi yang tepat dari lesi dengan studi elektrofisiologi yang sesuai. Pengobatan lesi simtomatik adalah dengan operasi pengangkatan jika memungkinkan.

1. *Carpal Tunnel Syndrome*

Lihat Bab 41.

2. *Sindrom Interoseus Anterior atau Teres Pronator*

Nervus medianus mengeluarkan cabang motoriknya, nervus interoseus anterior, di bawah siku saat turun di antara kedua caput otot pronator teres. Lesi pada salah satu saraf dapat terjadi di daerah ini, kadang-kadang setelah trauma atau karena kompresi dari,

misalnya, pita fibrosa. Dengan keterlibatan saraf interoseus anterior, tidak ada kehilangan sensorik, dan kelemahan terbatas pada pronator quadratus, fleksor polisis longus, dan fleksor digitorum profundus pada jari kedua dan ketiga. Kelemahan lebih luas dan perubahan sensorik terjadi dalam distribusi yang tepat ketika saraf median itu sendiri terpengaruh. Prognosisnya bervariasi. Jika perbaikan tidak terjadi secara spontan, operasi dekompresi dapat membantu.

3. Lesi Nervus Ulnar

Lesi saraf ulnaris kemungkinan terjadi di daerah siku saat saraf berjalan di belakang epikondilus medial dan turun ke terowongan kubiti. Di alur condylar, saraf ulnaris terkena tekanan atau trauma. Selain itu, setiap peningkatan sudut pembawa siku, baik bawaan, degeneratif, atau traumatik, dapat menyebabkan peregangan saraf yang berlebihan saat siku ditekuk. Lesi nervus ulnaris juga dapat terjadi akibat penebalan atau distorsi struktur anatomi yang membentuk terowongan cubiti, dan gejala yang timbul juga dapat diperburuk oleh fleksi siku, karena

terowongan kemudian menyempit dengan pengencangan atapnya atau penonjolan lantainya ke dalam. . Lesi parah di kedua tempat menyebabkan perubahan sensorik pada setengah bagian kelima dan medial jari keempat dan di sepanjang batas medial tangan. Ada kelemahan otot-otot yang dipersarafi ulnaris di lengan bawah dan tangan. Dengan lesi terowongan cubiti, bagaimanapun, mungkin ada sedikit otot fleksor karpi ulnaris. Evaluasi elektrofisiologi menggunakan teknik stimulasi saraf memungkinkan lokalisasi lesi yang lebih tepat.

Perawatan awal terdiri dari menghindari tekanan pada siku medial (misalnya, hindari mengistirahatkan siku pada sandaran lengan; bantalan siku saat tidur) dan mencegah fleksi siku yang berkepanjangan, terutama di malam hari. Belat tersedia untuk menjaga siku agar tidak tertekuk melebihi 45 hingga 90 derajat. Jika tindakan konservatif tidak berhasil dalam menghilangkan gejala dan mencegah perkembangan lebih lanjut, perawatan bedah mungkin diperlukan. Ini terdiri dari transposisi saraf

jika lesi berada di alur kondilus, atau prosedur pelepasan jika berada di terowongan cubiti.

Lesi saraf ulnaris juga dapat berkembang di pergelangan tangan atau di telapak tangan, biasanya karena trauma berulang atau kompresi dari ganglia atau tumor jinak. Mereka dapat dibagi lagi tergantung pada situs yang mereka duga. Lesi kompresif diobati dengan pembedahan. Jika trauma mekanis berulang menjadi penyebab, hal ini dihindari dengan penyesuaian pekerjaan atau pelatihan ulang pekerjaan.

4. Lesi Nervus Radial

Saraf radial sangat rentan terhadap kompresi atau cedera di aksila (misalnya, oleh kruk atau oleh tekanan ketika lengan digantung di belakang kursi). Hal ini menyebabkan kelemahan atau kelumpuhan semua otot yang disuplai oleh saraf, termasuk trisep. Perubahan sensorik juga dapat terjadi tetapi seringkali secara mengejutkan tidak mencolok, ditandai hanya di area kecil di punggung tangan antara ibu jari dan jari telunjuk. Cedera pada saraf radial di alur spiral terjadi secara khas selama tidur

nyenyak, seperti pada individu yang mabuk, dan kemudian ada otot trisep yang disuplai lebih proksimal. Saraf juga mungkin terluka pada atau di atas siku; cabang interoseus posterior motorik murninya, yang mempersarafi ekstensor pergelangan tangan dan jari-jari, mungkin terlibat tepat di bawah siku, tetapi kemudian ada sisa otot ekstensor carpi radialis longus, sehingga pergelangan tangan masih dapat diekstensikan. Saraf radial superfisial dapat ditekan oleh borgol atau tali arloji yang ketat.

5. Neuropati Femoral

Gambaran klinis kelumpuhan saraf femoralis terdiri dari kelemahan dan pengecilan otot paha depan, dengan gangguan sensorik pada aspek anteromedian paha dan kadang-kadang juga kaki ke malleolus medial, dan sentakan lutut yang tertekan atau tidak ada. Neuropati femoralis terisolasi dapat terjadi pada pasien dengan diabetes atau dari kompresi oleh neoplasma retroperitoneal atau hematoma (misalnya, perluasan aneurisma aorta). Neuropati femoralis juga dapat terjadi akibat tekanan dari ligamen inguinalis

ketika paha difleksikan dan diabduksi, seperti pada posisi litotomi.

6. Meralgia Paresthetica

Saraf kutaneus femoralis lateral, saraf sensorik yang timbul dari akar L2 dan L3, dapat dikompresi atau diregangkan pada pasien obesitas atau diabetes dan selama kehamilan. Saraf biasanya berjalan di bawah bagian luar ligamen inguinalis untuk mencapai paha, tetapi ligamen terkadang membelah untuk membungkusnya. Hiperekstensi pinggul atau peningkatan lordosis lumbal—seperti yang terjadi selama kehamilan—menyebabkan kompresi saraf oleh fasikulus posterior ligamen. Namun, jebakan saraf pada titik mana pun sepanjang perjalanannya dapat menyebabkan gejala yang sama, dan beberapa variasi anatomi lainnya membuat saraf menjadi rusak saat diregangkan. Nyeri, parestesia, atau mati rasa terjadi di bagian luar paha, biasanya unilateral, dan kadang-kadang hilang dengan duduk. Rasa sakit berhenti di lutut, tidak seperti rasa sakit dari linu panggul bawah yang menjalar ke kaki. Pemeriksaan tidak menunjukkan kelainan kecuali pada kasus yang

parah ketika sensasi kulit terganggu di daerah yang terkena. Gejala biasanya ringan dan umumnya menetap secara spontan. Suntikan hidrokortison medial ke tulang belakang iliaka anterosuperior sering meredakan gejala sementara, sementara dekompresi saraf dengan transposisi dapat memberikan bantuan yang lebih tahan lama.

7. Palsi Nervus Peroneal Komunal (Fibular) dan Skiatika

Suntikan intramuskular dalam yang salah tempat mungkin masih merupakan penyebab paling umum dari kelumpuhan saraf sciatic. Trauma pada bokong, pinggul, atau paha juga bisa menjadi penyebabnya. Defisit klinis yang dihasilkan tergantung pada apakah seluruh saraf telah terpengaruh atau hanya serat tertentu. Secara umum, serat peroneal (fibular) dari saraf sciatic lebih rentan terhadap kerusakan daripada yang ditujukan untuk saraf tibialis. Lesi saraf sciatic mungkin sulit dibedakan dari neuropati peroneal (fibular) kecuali ada bukti elektromiografi keterlibatan kepala pendek otot bisep femoris. Saraf peroneal (fibula) umum itu sendiri mungkin tertekan

atau terluka di daerah kepala dan leher fibula, misalnya dengan duduk dengan kaki bersilang atau mengenakan sepatu bot tinggi. Ada kelemahan dorsofleksi dan eversi kaki, disertai mati rasa atau sensasi tumpul pada aspek anterolateral betis dan dorsum kaki.

8. *Tarsal Tunnel Syndrome*

Nervus tibialis, cabang lain dari sciatic, mempersarafi beberapa otot di ekstremitas bawah, memberikan asal ke nervus sural, dan kemudian berlanjut sebagai nervus tibialis posterior untuk mempersarafi plantar fleksor kaki dan jari kaki. Ini melewati terowongan tarsal di belakang dan di bawah maleolus medial, memberikan cabang kalkaneus dan saraf plantar medial dan lateral yang memasok otot-otot kecil kaki dan kulit pada aspek plantar kaki dan jari kaki. Kompresi saraf tibialis posterior atau cabang-cabangnya antara dasar tulang dan atap ligamen terowongan tarsal menyebabkan rasa sakit, parestesia, dan mati rasa di bagian bawah kaki, terutama di malam hari, dengan hemat tumit. Kelemahan otot mungkin sulit dikenali secara klinis.

Lesi kompresi saraf plantar individu juga dapat terjadi lebih distal, dengan gambaran klinis yang mirip dengan sindrom terowongan tarsal. Perawatannya adalah dekompresi bedah.

Indikasi Rujuk

- Jika terdapat ketidakpastian dalam menegakkan diagnosis.
- Gejala atau tanda memburuk walaupun telah diberikan terapi.

Bell's Palsy

ESSENSIAL

- Onset tiba-tiba dari palsy neuron fasial motoris bawah.
 - Hiperakusis atau gangguan pengecapian dapat terjadi.
 - Tidak ada abnormalitis neurologis lainnya.
-

Pertimbangan Umum

Bell palsy adalah paresis wajah idiopatik dari tipe neuron motorik bawah yang dikaitkan dengan reaksi inflamasi yang melibatkan saraf wajah di dekat foramen stilomastoid atau di kanal tulang wajah. Dalam beberapa kasus, ini mungkin karena reaktivasi infeksi virus herpes simpleks atau varicella zoster di ganglion genikulatum. Gangguan ini lebih sering terjadi pada wanita hamil dan pada orang dengan diabetes mellitus.

Manifestasi Klinis

Paresis wajah (Gambar 24-1) umumnya muncul secara tiba-tiba, tetapi dapat memburuk pada hari berikutnya atau lebih. Nyeri di sekitar telinga mendahului atau menyertai kelemahan dalam banyak kasus tetapi biasanya hanya berlangsung beberapa hari. Wajahnya sendiri terasa kaku dan ditarik ke satu sisi. Mungkin ada pembatasan penutupan mata ipsilateral dan kesulitan makan dan gerakan wajah yang halus. Gangguan pengecapan sering terjadi, karena keterlibatan serat chorda timpani, dan hiperakusis karena keterlibatan serat stapedius

kadang-kadang terjadi. Dalam kasus karena infeksi herpes zoster, vesikel dapat diamati di saluran telinga luar.



Gambar 24-1. Kelumpuhan wajah yang disebabkan oleh infeksi *Borrelia burgdorferi* (penyakit Lyme). (Public Health Image Library, CDC.)

Diagnosis Banding

Kelumpuhan wajah neuron motorik bawah dapat dibedakan dari stroke dengan pemeriksaan klinis. Stroke atau lesi sentral lainnya tidak akan menyebabkan hiperakusis atau gangguan pengecap, umumnya tidak mengenai dahi, dan disertai dengan defisit fokal lainnya. Kelumpuhan wajah terisolasi dapat terjadi pada pasien dengan seropositif HIV, sarkoidosis, penyakit Lyme (Gambar 24-1; juga lihat Bab 34), atau proses apa pun yang menyebabkan reaksi inflamasi di ruang subarachnoid, seperti meningitis. Setiap kali kelumpuhan wajah terjadi secara bilateral, atau kelumpuhan wajah terjadi bersamaan dengan defisit neurologis lainnya, pencitraan otak MRI harus dilakukan dan investigasi lain dipertimbangkan.

Terapi

Sekitar 60% kasus Bell palsy sembuh total tanpa pengobatan, mungkin karena lesinya sangat ringan sehingga hanya menyebabkan blok konduksi. Pengobatan dengan kortikosteroid (prednison 60 mg per oral setiap hari selama 5 hari diikuti dengan penurunan dosis selama 5 hari, atau prednisolon 25 mg per oral dua kali sehari selama 10 hari) meningkatkan kemungkinan pemulihan total pada 9-12 bulan sebesar 12-15%. Pengobatan dengan asiklovir atau valasiklovir hanya diindikasikan bila ada bukti vesikel herpetik di saluran telinga luar. Akan sangat membantu untuk melindungi mata dengan tetes pelumas (atau salep pelumas pada malam hari) dan tambalan jika penutupan mata tidak memungkinkan. Tidak ada bukti bahwa prosedur bedah untuk dekompresi saraf wajah bermanfaat. Terapi fisik dapat meningkatkan fungsi wajah.

Gagyor I et al. Antiviral treatment of Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev. 2019 Sep 5;9:CD001869. [PMID: 31486071]

Nyeri Leher Diskogenik

ESSENSIAL

- Nyeri leher, terkadang menyebar ke lengan.
- Pergerakan leher yang terbatas.
- Terdapat perubahan motorik, sensorik, atau refleks dengan keterlibatan akar saraf.
- Defisit neurologis pada tungkai, gangguan berjalan, atau gangguan spinkter dengan keterlibatan korda spinalis.

Pertimbangan Umum

Berbagai kelainan bawaan mungkin melibatkan tulang belakang leher dan menyebabkan nyeri leher; ini termasuk hemivertebrae, vertebra menyatu, kesusut basilar, dan ketidakstabilan sendi atlantoaxial. Gangguan traumatik, degeneratif, infeksi, dan neoplastik juga dapat menyebabkan nyeri pada leher. Ketika rheumatoid arthritis melibatkan tulang

belakang, cenderung mempengaruhi terutama daerah serviks, menyebabkan rasa sakit, kekakuan, dan mobilitas berkurang; perpindahan vertebra atau subluksasi atlantoaksial dapat menyebabkan kompresi tali pusat yang dapat mengancam jiwa jika tidak diobati dengan fiksasi. Rincian lebih lanjut diberikan dalam Bab 41 dan diskusi di sini terbatas pada penyakit diskus.

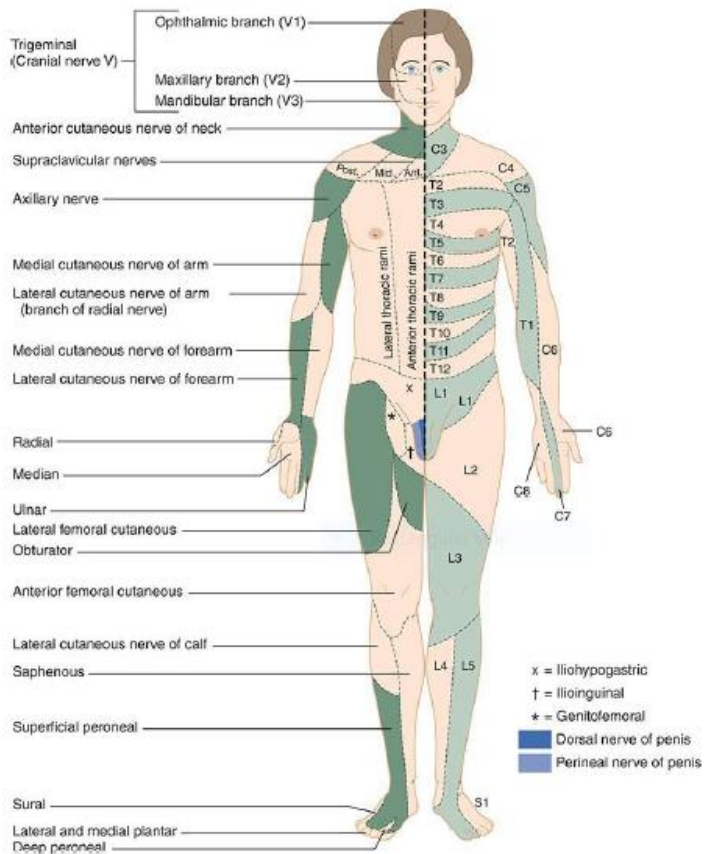
1. Protrusi Diskus Servikal Akut

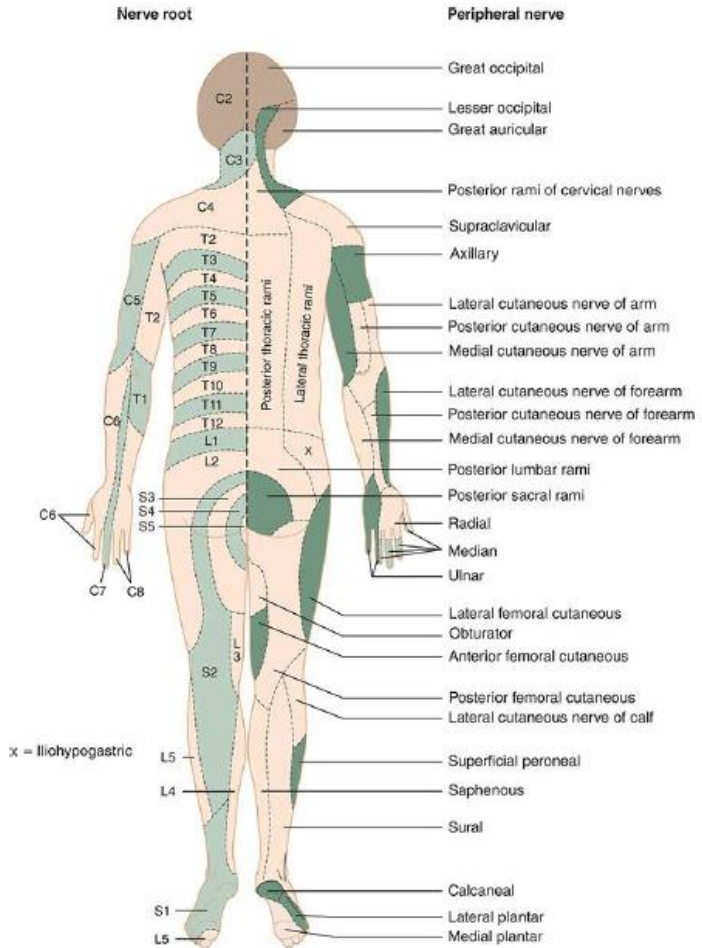
Penonjolan diskus serviks akut menyebabkan nyeri di leher dan nyeri radikuler di lengan, diperburuk oleh gerakan kepala. Dengan herniasi lateral diskus, perubahan motorik, sensorik, atau refleks dapat ditemukan pada distribusi radikular (biasanya C6 atau C7) pada sisi yang terkena (Gambar 24-2); dengan herniasi yang lebih terpusat, medula spinalis juga dapat terlibat, menyebabkan paraparesis spastik dan gangguan sensorik di kaki, kadang-kadang disertai dengan gangguan fungsi sfingter. Diagnosis dikonfirmasi oleh MRI atau CT myelography. Dalam kasus ringan, prognosinya baik dan pemulihan lengkap terjadi pada sebagian besar pasien dengan

terapi konservatif. Bukti tidak mendukung intervensi spesifik apa pun, dan beberapa kombinasi tirah baring, pembatasan aktivitas, imobilisasi leher dalam kerah selama beberapa minggu, dan terapi fisik umumnya diresepkan. Jika tindakan ini tidak berhasil atau pasien memiliki defisit neurologis yang signifikan, operasi pengangkatan diskus yang menonjol mungkin diperlukan.

Peripheral nerve

Nerve root





Gambar 24-2. Persarafan kulit. Distribusi segmental atau radikular (akar) ditunjukkan di sisi kiri tubuh dan distribusi saraf perifer di sisi kanan. Peta segmental menunjukkan perbedaan tergantung pada bagaimana

mereka dibangun (stimulasi akar tunggal atau bagian; injeksi anestesi lokal ke ganglia akar dorsal tunggal). (Diadaptasi, dengan izin, dari Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*, 9th ed. McGraw-Hill Education, 2015)

2. Spondilosis Servikal

Spondilosis servikal terjadi akibat degenerasi diskus servikal kronis, dengan herniasi material diskus, kalsifikasi sekunder, dan pertumbuhan osteofit terkait. Satu atau lebih akar saraf serviks mungkin tertekan, teregang, atau bersudut; dan mielopati juga dapat berkembang sebagai akibat kompresi, insufisiensi vaskular, atau trauma minor berulang pada medula spinalis. Pasien datang dengan nyeri leher dan gerakan kepala terbatas, sakit kepala oksipital, nyeri radikular dan gangguan sensorik lainnya di lengan, kelemahan lengan atau kaki, atau beberapa kombinasi dari gejala-gejala ini. Pemeriksaan umumnya mengungkapkan bahwa fleksi lateral dan rotasi leher terbatas. Pola segmental dari kelemahan atau hilangnya sensorik dermatomal

(atau keduanya) dapat ditemukan secara unilateral atau bilateral pada ekstremitas atas, dan refleks tendon yang diperantarai oleh akar atau akar yang terkena tertekan. Akar saraf C5 dan C6 paling sering terlibat, dan pemeriksaan sering kemudian mengungkap kelemahan otot yang disuplai oleh akar ini (misalnya, deltoid, supraspinatus dan infraspinatus, bisep, brachioradialis), nyeri atau kehilangan sensorik tentang bahu dan batas luar lengan. dan lengan bawah, dan refleks biceps dan brakioradialis yang tertekan. Paraparesis spastik juga dapat terjadi jika disertai dengan mielopati, kadang disertai dengan urgensi berkemih, inkontinensia, atau kolumna posterior atau defisit sensorik spinotalamikus pada tungkai.

Radiografi polos tulang belakang leher menunjukkan pembentukan osteofit, penyempitan ruang diskus, dan perambatan pada foramen intervertebralis, tetapi perubahan tersebut sering terjadi pada orang paruh baya dan mungkin tidak terkait dengan keluhan yang ada. CT atau MRI membantu mengkonfirmasi

diagnosis dan menyingkirkan penyebab struktural lain dari mielopati.

Pembatasan gerakan leher oleh kerah serviks dapat mengurangi rasa sakit. Injeksi lokal anestesi atau kortikosteroid, misalnya oleh spesialis manajemen nyeri, mungkin bermanfaat. Perawatan operatif mungkin diperlukan untuk mencegah perkembangan lebih lanjut jika ada defisit neurologis yang signifikan; gejala usus atau kandung kemih; atau jika nyeri akar parah, persisten, dan tidak responsif terhadap tindakan konservatif.

Indikasi Rujuk

- Nyeri yang unresponsive dengan penanganan sederhana.
- Pasien dengan defisit neurologis
- Pasien yang terapi pembedahannya dipertimbangkan.

Indikasi Rawat

- Pasien dengan defisit neurologis yang progresif atau signifikan.

- Pasien dengan keterlibatan spinkter (dari kompresi korda).
- Pasien yang membutuhkan pembedahan.

Stino AM et al. Myelopathies due to structural cervical and thoracic disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018 Apr;24(2):567–83. [PMID: 29613900]

LESI PLEKSUS BRAKHIAL DAN LUMBAL

1. Neuropati Pleksus Brakhial

Neuropati pleksus brakialis mungkin idiopatik, kadang-kadang terjadi sehubungan dengan sejumlah penyakit atau faktor nonspesifik yang berbeda. Dalam kasus lain, lesi pleksus brakialis mengikuti trauma atau akibat dari anomali kongenital, keterlibatan neoplastik, atau cedera oleh berbagai agen fisik. Dalam kasus yang jarang terjadi, gangguan ini terjadi atas dasar keluarga.

Neuropati pleksus brakialis idiopatik (amyotrofi neuralgik) secara khas dimulai dengan nyeri hebat di sekitar bahu, diikuti dalam beberapa hari oleh kelemahan, perubahan refleks, dan gangguan sensorik yang terutama melibatkan segmen C5 dan C6 tetapi mempengaruhi semua saraf di pleksus brakialis. Gejala dan tanda biasanya unilateral tetapi mungkin bilateral. Pengecilan otot yang terkena terkadang sangat parah. Gangguan tersebut

berhubungan dengan gangguan fungsi akar servikal atau bagian dari pleksus brakialis, tetapi penyebab pastinya tidak diketahui. Pemulihan terjadi selama bulan-bulan berikutnya tetapi mungkin tidak lengkap. Penatalaksanaannya sepenuhnya simptomatik.

2. Sindrom *Cervical Rib*

Kompresi akar C8 dan T1 atau batang bawah pleksus brakialis oleh tulang rusuk atau pita serviks yang timbul dari vertebra serviks ketujuh menyebabkan kelemahan dan pengecilan otot-otot intrinsik tangan, terutama di eminensia tenar, disertai dengan rasa sakit dan mati rasa di dua jari medial dan batas ulnaris tangan dan lengan bawah. Elektromiografi, studi konduksi saraf, dan studi potensial yang membangkitkan somatosensori dapat membantu memastikan diagnosis. MRI mungkin sangat membantu dalam mengungkapkan struktur tekan yang mendasarinya. Radiografi polos atau CT scan kadang-kadang menunjukkan tulang rusuk serviks atau proses transversal besar dari vertebra serviks ketujuh, tetapi temuan normal tidak mengesampingkan kemungkinan adanya pita serviks.

Pengobatan gangguan ini adalah dengan eksisi bedah tulang rusuk atau pita.

3. Lesi Pleksus Lumbosakral

Lesi pleksus lumbosakral dapat berkembang sehubungan dengan penyakit seperti diabetes, kanker, atau gangguan perdarahan atau dalam kaitannya dengan cedera. Kadang-kadang terjadi sebagai fenomena terisolasi yang mirip dengan pleksopati brakialis idiopatik, dan rasa sakit dan kelemahan kemudian cenderung lebih mencolok daripada gejala sensorik. Distribusi gejala dan tanda tergantung pada tingkat dan pola keterlibatan neurologis.

Seror P. Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):153–8. [PMID: 27263426]

GANGGUAN TRANSMISI NEUROMUSKULAR

1. Miastenia Gravis

ESSENSIAL

- Kelemahan yang fluktuatif dari otot-otot volunter yang biasa digunakan, menyebabkan gejala seperti diplopia, ptosis, dan kesulitan menelan.
- Aktivitas memperburuk kelemahan dari otot yang digunakan.
- Antikolinesterase jangka pendek secara sementara memperbaiki kelemahan.

Pertimbangan Umum

Miastenia gravis terjadi pada semua usia, kadang-kadang berhubungan dengan tumor timus atau tirotoksikosis, juga pada artritis reumatoid dan lupus eritematosus. Hal ini paling sering terjadi pada wanita muda dengan HLA-DR3; jika thymoma dikaitkan, pria yang lebih tua lebih sering terkena. Onset

biasanya berbahaya, tetapi gangguan ini kadang-kadang terbongkar oleh infeksi kebetulan yang menyebabkan eksaserbasi gejala. Eksaserbasi juga dapat terjadi sebelum periode menstruasi dan selama atau segera setelah kehamilan. Gejala disebabkan oleh berbagai tingkat blok transmisi neuromuskular yang disebabkan oleh autoantibodi yang mengikat reseptor asetilkolin; ini ditemukan pada sebagian besar pasien dengan penyakit dan memiliki peran utama dalam mengurangi jumlah reseptor asetilkolin yang berfungsi. Selain itu, aktivitas kekebalan seluler terhadap reseptor ditemukan.

Manifestasi Klinis

A. Tanda dan Gejala

Pasien datang dengan ptosis, diplopia, kesulitan mengunyah atau menelan, kesulitan pernapasan, kelemahan anggota badan, atau beberapa kombinasi dari masalah ini. Kelemahan mungkin tetap terlokalisasi pada beberapa kelompok otot atau mungkin menjadi umum. Otot okular eksternal dan otot kranial tertentu lainnya, termasuk otot

pengunyahan, wajah, dan faring, sangat mungkin terpengaruh, dan otot pernapasan dan ekstremitas juga mungkin terlibat. Gejala sering berfluktuasi dalam intensitas di siang hari, dan variasi diurnal ini ditumpangkan pada kecenderungan kekambuhan spontan jangka panjang dan remisi yang dapat berlangsung selama berminggu-minggu. Namun demikian, gangguan ini mengikuti perjalanan yang progresif lambat dan mungkin memiliki hasil yang fatal karena komplikasi pernapasan seperti pneumonia aspirasi.

Pemeriksaan klinis mengkonfirmasi kelemahan dan kelelahan otot yang terkena. Dalam kebanyakan kasus, otot-otot ekstraokular terlibat, dan ini menyebabkan kelumpuhan okular dan ptosis, yang umumnya asimetris. Respon pupil normal. Otot bulbar dan ekstremitas sering lemah, tetapi pola keterlibatannya bervariasi. Aktivitas berkelanjutan dari otot yang terkena meningkatkan kelemahan, yang membaik setelah istirahat singkat. Sensasi normal, dan biasanya tidak ada perubahan refleks.

Eksaserbasi miastenia yang mengancam jiwa (disebut krisis miastenia) dapat menyebabkan kelemahan pernapasan yang memerlukan perawatan segera di unit perawatan intensif, di mana fungsi pernapasan dapat dipantau dan dukungan ventilator tersedia.

B. Pemeriksaan Laboratorium dan Lainnya

Pemeriksaan serum untuk peningkatan kadar antibodi reseptor asetilkolin yang bersirkulasi berguna karena memiliki sensitivitas 80-90% untuk diagnosis miastenia gravis. Pasien tertentu tanpa antibodi terhadap reseptor asetilkolin memiliki antibodi serum terhadap tirosin kinase spesifik otot (MuSK), yang karenanya harus ditentukan; pasien ini lebih cenderung memiliki kelemahan otot wajah, pernapasan, dan proksimal daripada mereka yang memiliki antibodi terhadap reseptor asetilkolin. Antibodi lain yang terkait dengan miastenia gravis termasuk protein terkait reseptor lipoprotein densitas rendah 4 (LRP4) dan agrin, tetapi tes untuk antibodi ini tidak tersedia secara komersial secara luas.

Demonstrasi elektrofisiologis dari penurunan respons otot terhadap stimulasi saraf motorik 2 atau 3 Hz berulang menunjukkan gangguan transmisi neuromuskular. Kelainan seperti itu bahkan dapat dideteksi pada otot yang kuat secara klinis dengan prosedur provokatif tertentu. Elektromiografi jarum pada otot yang terkena menunjukkan variasi yang nyata dalam konfigurasi dan ukuran potensial unit motorik individu, dan elektromiografi serat tunggal menunjukkan peningkatan jitter, atau variabilitas, dalam interval waktu antara dua potensial aksi serat otot dari unit motorik yang sama.

C. Pencitraan

CT scan dada dengan dan tanpa kontras harus dilakukan untuk menunjukkan timoma yang hidup bersama.

Terapi

Obat antikolinesterase memberikan manfaat simptomatik tanpa mempengaruhi perjalanan penyakit. Neostigmin, piridostigmin, atau keduanya dapat digunakan, dosis ditentukan secara individual.

Dosis neostigmin yang biasa adalah 7,5-30 mg (rata-rata, 15 mg) diminum empat kali sehari; piridostigmin, 30-180 mg (rata-rata, 60 mg) per oral empat kali sehari. Overmedikasi sementara dapat meningkatkan kelemahan. Berbagai macam obat (misalnya, aminoglikosida) dapat memperburuk miastenia gravis dan harus dihindari.

Thymectomy harus dilakukan ketika thymoma hadir. Sebuah percobaan acak multicenter menunjukkan manfaat thymectomy bahkan tanpa adanya thymoma yang dapat diidentifikasi secara radiologis, dengan peningkatan kekuatan, persyaratan imunosupresi yang lebih rendah, dan rawat inap yang lebih sedikit pada kelompok yang dirawat dengan pembedahan. Dengan demikian, thymektomi harus dipertimbangkan pada semua pasien yang lebih muda dari usia 65 tahun kecuali kelemahan terbatas pada otot ekstraokular. Jika penyakitnya baru muncul dan hanya progresif lambat, operasi kadang-kadang ditunda selama satu tahun atau lebih, dengan harapan akan terjadi remisi spontan.

Pengobatan dengan kortikosteroid diindikasikan untuk pasien yang berespon buruk terhadap obat antikolinesterase. Beberapa pasien mengalami eksaserbasi kelemahan sementara dan bahkan mengalami gagal napas dalam 1-2 minggu pertama jika kortikosteroid dimulai dengan dosis tinggi (misalnya, prednison 1 mg/kg/hari). Oleh karena itu, pada pasien yang stabil, kortikosteroid diberikan secara bertahap pada pasien rawat jalan. Prednison dapat dimulai dengan 20 mg per oral setiap hari dan ditingkatkan 10 mg setiap minggu hingga target 1 mg/kg/hari (dosis harian maksimum 100 mg). Untuk pasien yang dirawat di rumah sakit dengan miastenia berat dan diobati dengan IVIG atau plasmapheresis, dosis yang lebih tinggi dapat diberikan pada awalnya karena onset kerja yang lebih cepat dari dua terapi sebelumnya mengurangi penurunan kekuatan awal akibat kortikosteroid. Kortikosteroid dapat diresepkan sebagai pengobatan alternatif atau harian, dengan terapi alternatif yang berpotensi mengurangi efek samping. Setelah pasien stabil pada dosis awal yang tinggi, kortikosteroid secara bertahap dapat

diturunkan ke tingkat pemeliharaan yang relatif rendah (misalnya, 10 mg prednison per oral setiap hari) saat terjadi perbaikan; penarikan total sulit, namun. Pengobatan dengan azathioprine mungkin efektif dalam memungkinkan dosis kortikosteroid yang lebih rendah. Dosis biasa adalah 2-3 mg/kg per oral setiap hari setelah dosis awal yang lebih rendah. Agen immunosupresif lain yang digunakan pada miastenia gravis untuk mengurangi dosis kortikosteroid termasuk mikofenolat mofetil, rituximab, siklosporin, metotreksat, dan tacrolimus. Eculizumab, inhibitor komplemen, disetujui oleh FDA untuk miastenia positif antibodi reseptor asetilkolin pada pasien yang memiliki penyakit refrakter terhadap setidaknya dua terapi immunosupresif alternatif. Ini diberikan secara intravena (900 mg setiap minggu untuk empat dosis, diikuti oleh 1200 mg pada minggu ke-5, kemudian 1200 mg setiap 2 minggu). Pasien harus divaksinasi meningococcus sebelum menerima eculizumab. Pada pasien dengan disabilitas berat, plasmapheresis atau terapi IVIG mungkin bermanfaat dan memiliki

kemanjuran yang serupa. Hal ini juga berguna untuk menstabilkan pasien sebelum thymectomy dan untuk mengelola krisis akut.

Indikasi Rujuk

Semua pasien harus dirujuk.

Indikasi Rawat

- Pasien dengan eksaserbasi akut atau keterlibatan pernafasan.
- Pasien yang memerlukan plasmaforesis.
- Pasien yang akan menjalani thymectomy.

Farmakidis C et al. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):311–37. [PMID: 29655452]

Muppidi S et al; Regain Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019 Jul;60(1):14–24. [PMID: 30767274]

2. Sindrom Miastenik (*Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*)

ESSENSIAL

- Kelemahan yang bervariasi, biasanya membaik dengan aktivitas.
- Gejala disotonomia juga dapat muncul.
- Riwayat penyakit malignansi dapat diperiksa.

Manifestasi Klinis

Sindrom miastenia dapat dikaitkan dengan karsinoma sel kecil, kadang-kadang berkembang sebelum tumor didiagnosis, dan kadang-kadang terjadi dengan penyakit autoimun tertentu. Ada pelepasan asetilkolin yang rusak sebagai respons terhadap impuls saraf, yang disebabkan oleh antibodi saluran kalsium tipe P/Q, dan ini menyebabkan kelemahan, terutama otot-otot proksimal tungkai. Tidak seperti myasthenia gravis, bagaimanapun, kekuatan terus meningkat dengan kontraksi berkelanjutan. Diagnosis dapat dipastikan secara elektrofisiologis,

karena respons otot terhadap stimulasi saraf motoriknya meningkat tajam setelah latihan atau jika saraf dirangsang berulang-ulang dengan kecepatan tinggi (50 Hz), bahkan pada otot yang tidak lemah secara klinis.

Terapi

Pengobatan dengan IVIG, plasmapheresis, dan terapi obat immunosupresif (prednison dan azathioprine) dapat menyebabkan perbaikan klinis dan elektrofisiologis, selain terapi yang ditujukan untuk tumor jika ada. Prednison biasanya dimulai dengan dosis harian 60-80 mg per oral dan azathioprine dalam dosis harian 2 mg/kg per oral. Terapi simptomatik meliputi penggunaan antagonis saluran kalium; di antaranya, amifampridin adalah 3,4-diaminopiridin (15-80 mg/hari per oral dalam tiga dosis terbagi) dan disetujui di Amerika Serikat dan Eropa. Guanidine hidroklorida (25-50 mg/kg/hari secara oral dalam dosis terbagi) adalah alternatif dan kadang-kadang membantu pada pasien dengan disabilitas berat, tetapi efek samping obat termasuk

penekanan sumsum. Respon terhadap pengobatan dengan obat antikolinesterase seperti piridostigmin atau neostigmin biasanya mengecewakan.

3. Botulisme

Toksin *Clostridium botulinum* mencegah pelepasan asetilkolin pada sambungan neuromuskular dan sinapsis otonom. Botulisme paling sering terjadi setelah konsumsi makanan kalengan rumahan yang terkontaminasi; wabah juga terjadi di antara penyalahguna narkoba karena infeksi luka setelah penyuntikan heroin yang terkontaminasi. Diagnosis harus disarankan oleh perkembangan tiba-tiba, berfluktuasi, kelemahan parah dengan sensasi yang dipertahankan pada orang yang sebelumnya sehat. Gejala dimulai dalam 72 jam setelah konsumsi toksin dan dapat berkembang selama beberapa hari. Biasanya, ada diplopia, ptosis, kelemahan wajah, disfagia, dan bicara hidung, diikuti oleh kesulitan pernapasan dan akhirnya kelemahan yang muncul terakhir di anggota badan.

Penglihatan kabur (dengan pupil melebar yang tidak reaktif) adalah karakteristik, dan mungkin ada

kekeringan pada mulut, konstipasi (ileus paralitik), dan hipotensi postural. Refleks tendon tidak terpengaruh kecuali otot yang terlibat sangat lemah. Jika diagnosis dicurigai, otoritas kesehatan setempat harus diberitahu dan sampel serum dan makanan yang terkontaminasi (jika tersedia) dikirim untuk diuji toksinnya. Dukungan untuk diagnosis dapat diperoleh dengan studi elektrofisiologi; dengan stimulasi berulang pada saraf motorik dengan kecepatan tinggi, respons otot bertambah besar secara progresif.

Pasien harus dirawat di rumah sakit jika bantuan pernapasan diperlukan. Pengobatannya adalah dengan antitoksin heptavalent, pada pasien tanpa diketahui alergi terhadap serum kuda. Antagonis saluran kalium dapat meredakan gejala seperti pada sindrom miastenia Lambert-Eaton. Obat antikolinesterase tidak ada nilainya. Bantuan pernapasan dan tindakan pendukung lainnya harus diberikan sesuai kebutuhan. Rincian lebih lanjut diberikan dalam Bab 33.

4. Gangguan terkait Penggunaan Aminoglikosida

Antibiotik aminoglikosida, misalnya gentamisin, dapat menyebabkan gangguan klinis yang mirip dengan botulisme dengan mencegah pelepasan asetilkolin dari ujung saraf, tetapi gejala mereda dengan cepat karena obat yang bertanggung jawab dieliminasi dari tubuh. Antibiotik ini sangat berbahaya pada pasien dengan gangguan transmisi neuromuskular yang sudah ada sebelumnya dan oleh karena itu sebaiknya dihindari pada pasien dengan miastenia gravis.

GANGGUAN MIOPATI

ESSENSIAL

- Kelemahan otot tanpa mati rasa, sering tersebar secara khas.
 - Kadar serum creatinine kinase meningkat pada hampir semua kasus.
-

-
- Usia saat onset, lama penyakit, dan pola penurunan penyakit dapat mengarahkan gangguan yang mendasari.
-

Pertimbangan Umum

Miopati dapat diturunkan atau didapat. Miopati didapat sering kali muncul secara akut atau subakut, sedangkan miopati yang diturunkan biasanya timbul secara perlahan. Pasien biasanya mengeluh kelemahan yang mempengaruhi otot proksimal, seperti kesulitan menaiki tangga, bangkit dari kursi, atau mencapai di atas kepala, atau kepala jatuh. Gejala sensorik tidak ada. Diperlukan riwayat keluarga yang terperinci.

Pemeriksaan menunjukkan kelemahan otot proksimal. Dalam beberapa kasus, ada pola kelemahan yang lebih spesifik (misalnya, kelemahan paha depan dan fleksor jari pada myositis tubuh inklusi). Keterlibatan otot ekstraokular jarang terlihat, kecuali pada gangguan mitokondria tertentu, distrofi otot okulofaringeal, dan hipertiroidisme; saat

ini, itu harus menunjukkan kemungkinan gangguan sambungan neuromuskular. Refleks normal atau berkurang sebanding dengan derajat kelemahan. Sensasinya biasa saja.

Pengujian awal harus mencakup penentuan serum creatine kinase. Pertimbangkan untuk menguji hormon perangsang tiroid, kortisol, vitamin D, dan kalsium. Antibodi yang spesifik untuk miopati inflamasi dan penyakit jaringan ikat tertentu dapat diperiksa bila kondisi ini dicurigai (lihat Bab 20). Elektromiografi akan mengungkapkan unit motorik kecil dan rekrutmen awal; sangat membantu dalam mengkonfirmasi lokalisasi kelemahan otot dan menyarankan tempat yang cocok untuk biopsi, seperti halnya MRI. Temuan elektromiografi mungkin normal pada kortikosteroid dan miopati mitokondria. Biopsi otot menegaskan diagnosis ketika dicurigai adanya inflamasi, mitokondria, metabolik, atau miopati bawaan tertentu. Dalam kasus di mana riwayat keluarga atau pola kelemahan menunjukkan kelainan genetik tertentu, pengujian genetik dapat dilakukan secara langsung dan biopsi

mungkin tidak diperlukan. Miopati umum dan dapat diobati yang dipilih dibahas di bawah ini.

1. Distrofi Muskular

Gangguan miopati yang diturunkan ini dibagi lagi berdasarkan cara pewarisan, usia saat onset, dan gambaran klinis, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 24-10. Pada tipe Duchenne, pseudohipertrofi otot sering terjadi pada tahap tertentu; cacat intelektual adalah umum; dan mungkin ada kelainan bentuk tulang, kontraktur otot, dan keterlibatan jantung. Cacat genetik pada lengan pendek kromosom X telah diidentifikasi pada **distrofi Duchenne**. Kode gen yang terpengaruh untuk protein distrofin, yang sangat berkurang atau tidak ada pada otot pasien dengan penyakit tersebut. Kadar distrofin umumnya normal pada **varietas Becker**, tetapi proteinnya berubah secara kualitatif. Diagnosis biasanya dibuat dengan tes genetik; biopsi otot diperlukan sesekali. Distrofi otot Duchenne dapat dikenali pada awal kehamilan pada sekitar 95% wanita melalui studi genetik; pada akhir kehamilan, pemeriksaan DNA dapat digunakan

pada jaringan janin yang diperoleh untuk tujuan ini dengan amniosentesis. Gen yang menyebabkan beberapa distrofi otot lainnya tercantum dalam Tabel 24-10.

Tabel 24-10. Distrofi otot yang dipilih (terdaftar dalam urutan abjad).¹

Gangguan	Pola Penurunan	Usia Onset (tahun)	Distribusi	Prognosis	Gen terkait
Becker	X-linked resesif	5-25	Pelvis kemudian gelang bahu	Perkembangan lambat. Mungkin memiliki masa hidup normal	Xp21; distropin (ekspresi fungsional menurun)
Distal	Autosomal dominan atau resesif	40-60	Onset di distal ekstremitas keterlibatan proksimal di kemudian waktu	Perkembangan lambat	Multipel
Duchenne type	X-linked resesif	1-5	Pelvis kemudian gelang bahu, lalu otot anggota gerak dan pernapasan	Perkembangan cepat. Kematian 15 tahun setelah onset gejala	Xp21; distropin (ekspresi fungsional hilang)
Emery-Dreifuss	X-linked resesif atau	5-10	Humeroperoneal atau scapuloperoneal	Bervariasi	Multipel
Facioscapulo-humeral	Autosomal dominan	Semua usia	Wajah dan gelang bahu, kemudian	Perkembangan lambat. Disabilitas	4q32.5; <i>Double</i>

Gangguan	Pola Penurunan	Usia Onset (tahun)	Distribusi	Prognosis	Gen terkait
			gelang panggul dan tungkai	minor. Umumnya masa hidup normal	<i>Homeobox protein 4</i> 18-11.32; Pemeliharaan struktural fleksibilitas engsel kromosom domain mengandung protein 1
Limb-girdle (Erb)	Autosomal resesif, dominant, atau sporadis	10-30	Awalnya gelang bahu atau panggul kemudian menyebar kearea lain	Keparahan dan kecepatan perkembangan penyakit beragam. Kemungkinan disabilitas berat pada pertengahan usia	Multipel
Distrofi miotonik	Autosomal dominan	Semua usia (biasanya 20-40)	Wajah, leher dan anggota gerak distal	Perkembangan lambat	19q13.32; Miotonin-protein kinase 3q21.3 protein pengikat asam nukleat sel
Okulofaringeal	Autosomal dominan	Semua usia	Ptosis, optalmoplegia eksternal dan disfagia	Perkembangan lambat	14q11.2-q.13: <i>Poly(A)-binding protein-2</i>

Pada tahun 2016, FDA untuk sementara menyetujui obat eteplirsen untuk distrofi otot Duchenne,

oligonukleotida antisense yang mungkin bermanfaat bagi 13% pasien dengan gangguan ini yang memiliki mutasi distrofin yang diuntungkan dari loncatan ekson 51. Pasien yang diobati dengan eteplirsen memiliki distrofin yang lebih fungsional pada biopsi otot daripada kontrol dan tingkat perkembangan penyakit yang lebih lambat daripada kontrol historis yang cocok. Prednison (0,75 mg/kg per oral setiap hari atau 10 mg/kg per oral diberikan setiap minggu selama 2 hari) atau deflazacort (0,9 mg/kg per oral setiap hari) meningkatkan kekuatan dan fungsi otot pada anak laki-laki dengan distrofi Duchenne, tetapi efek samping perlu dipantau. Meskipun kedua preparat kortikosteroid menyebabkan efek samping yang sama, penambahan berat badan pada 1 tahun lebih sedikit dengan deflazacort. Istirahat di tempat tidur yang lama harus dihindari, karena tidak aktif sering menyebabkan memburuknya penyakit otot yang mendasarinya. Terapi fisik dan prosedur ortopedi dapat membantu melawan deformitas atau kontraktur.

Sulit untuk menentukan apakah terapi obat untuk myotonia aman atau efektif. Ketika miotonia melumpuhkan, pengobatan dengan penghambat saluran natrium—seperti fenitoin (100 mg per oral tiga kali sehari), procainamide (0,5-1 g per oral empat kali sehari), atau mexiletine (150-200 mg per oral tiga kali sehari)—dapat membantu, tetapi efek samping yang terkait, terutama untuk obat antiaritmia, sering kali terbatas. Baik kelemahan maupun perjalanan penyakit tidak dipengaruhi oleh pengobatan. Fungsi jantung harus dipantau, dan penempatan alat pacu jantung dapat dipertimbangkan jika ada bukti blok jantung.

3. Myotonia Congenita

Myotonia congenita umumnya diturunkan sebagai sifat dominan. Myotonia menyeluruh tanpa kelemahan biasanya sudah ada sejak lahir, tetapi gejalanya mungkin tidak muncul sampai usia dini. Pasien mengeluhkan kekakuan otot yang meningkat dengan dingin dan tidak aktif dan berkurang dengan olahraga. Hipertrofi otot, kadang-kadang diucapkan, juga merupakan ciri. Bentuk resesif dengan onset

kemudian dikaitkan dengan sedikit kelemahan dan atrofi otot distal. Pengobatan dengan procainamide, tocainide, mexiletine, atau phenytoin dapat membantu miotonia, seperti pada distrofi miotonik.

4. Miopati mitokondrial

Miopati mitokondria adalah kelompok kelainan klinis yang beragam yang pada pemeriksaan patologis otot rangka dengan pewarnaan Gomori yang dimodifikasi menunjukkan karakteristik "serat merah kasar" yang mengandung akumulasi mitokondria abnormal. Pasien mungkin datang dengan oftalmoplegia eksternal progresif atau dengan kelemahan anggota badan yang diperburuk atau diinduksi oleh aktivitas. Pasien lain datang dengan disfungsi neurologis sentral, misalnya epilepsi mioklonik (epilepsi mioklonik, sindrom serat merah kasar, atau MERRF), atau kombinasi miopati, ensefalopati, asidosis laktat, dan episode mirip stroke (MELAS). Migrain adalah gejala umum. Gambaran sistemik termasuk tetapi tidak terbatas pada diabetes mellitus, gangguan pendengaran, retinopati, kardiomiopati, dismotilitas lambung, dan perawakan

pendek. Kreatin kinase serum biasanya normal. Miopati mitokondria hasil dari kelainan terpisah dari DNA mitokondria. Pengobatan bersifat simtomatik dan paliatif, tetapi berbagai pendekatan eksperimental sedang dieksplorasi.

5. Defisiensi asam maltase (Penyakit Pompe)

Ini adalah penyakit penyimpanan glikogen karena mutasi pada gen yang mengkode asam alfa-1,4-glukosidase. Usia saat presentasi berkisar dari bayi hingga akhir lima puluhan dan tergantung pada tingkat aktivitas enzim residual. Bentuk onset remaja dan dewasa hadir dengan kelemahan proksimal progresif lambat yang mencakup kegagalan pernapasan. Kardiomiopati kurang umum pada bentuk dewasa. Kreatin kinase serum sedikit meningkat. Biopsi otot menunjukkan vakuola lisosom yang mengandung glikogen, tetapi diagnosis disarankan dengan mendeteksi aktivitas asam-1,4-alfa-glukosidase yang berkurang pada bercak darah kering dan dikonfirmasi dengan pengujian genetik. Pengobatan dengan alfa-glukosidase rekombinan (20 mg/kg secara intravena setiap 2 minggu)

menstabilkan perkembangan penyakit dan menghasilkan perbaikan fungsi pernapasan.

6. Dermatomiositis, Sindrom anti-sintetase, Miopati nekrotikan dimediasi imun & polimiositis

Lihat bab 20

7. Miositis badan Inklusi

Gangguan ini, dengan penyebab yang tidak diketahui, dimulai secara diam-diam, biasanya setelah usia paruh baya, dengan kelemahan proksimal progresif pertama-tama pada ekstremitas bawah dan kemudian atas, dan mengenai otot-otot wajah dan faring. Kelemahan sering dimulai pada paha depan femoris di tungkai bawah dan fleksor lengan bawah di tungkai atas. Kelemahan distal biasanya ringan. Kadar kreatin kinase serum mungkin normal atau meningkat. Diagnosis dikonfirmasi dengan biopsi otot. Antibodi anticytosolic 5'-nucleotidase 1A terdeteksi pada sepertiga kasus dan mungkin berhubungan dengan fenotipe yang lebih parah. Kortikosteroid dan terapi immunosupresif kadang-kadang ditawarkan tetapi biasanya tidak efektif dan terapi IVIG tidak dianjurkan.

8. Miopati Endokrin

Miopati diamati dengan hipotiroidisme, hipertiroidisme, sindrom dan penyakit Cushing, penyakit Addison, defisiensi vitamin D, dan baik hiperparatiroidisme maupun hipoparatiroidisme (yang terakhir dimediasi oleh gangguan kalsium). Pada hipotiroidisme, mungkin ada neuropati jebakan terkait, dan pemeriksaan mungkin menunjukkan relaksasi refleks tendon, pembesaran otot, atau mioedema yang tertunda. Hipertiroidisme dapat menyebabkan kelemahan distal dan proksimal dan jarang miopati bulbar. Kreatin kinase serum normal kecuali pada miopati hipotiroid, yang juga dapat menimbulkan nyeri. Pengobatan adalah dari endokrinopati yang mendasarinya.

9. Miopati penyakit kritis

Miopati dapat terjadi sehubungan dengan penyakit kritis, biasanya pada pasien yang menerima agen penghambat neuromuskular dan kortikosteroid. Hal ini sering ditemukan ketika pasien secara tak terduga membutuhkan dukungan ventilasi berkepanjangan. Mungkin ada polineuropati sensorimotor terkait.

Kreatin kinase serum mungkin meningkat pada awalnya tetapi sering kembali normal atau di bawah normal pada saat kondisi dicurigai. Pengobatan bersifat suportif.

10. Miopati toksin

Miopati dapat terjadi pada pasien yang menggunakan asam aminokaproat, amiodaron, klorokuin, colchicine, kortikosteroid, siklosporin, daptomycin, emetin, fibrat, gemcitabine, nucleoside reverse transcriptase inhibitor, atau obat statin. Miopati juga terjadi pada alkoholisme kronis, sedangkan nekrosis otot reversibel akut dapat terjadi segera setelah intoksikasi alkohol, kokain, atau metamfetamin akut, dan dengan infus propofol. Miopati inflamasi dapat terjadi pada pasien yang memakai penisilamin dan dapat diinduksi oleh penghambat kematian-1 terprogram; myotonia dapat diinduksi oleh clofibrate, dan myotonia yang sudah ada sebelumnya dapat diperburuk atau dibuka kedoknya oleh relaksan otot depolarisasi (misalnya suxamethonium), beta-blocker (misalnya, propranolol), fenoterol dan, mungkin, diuretik

tertentu. Asam valproat dapat memicu atau memperburuk miopati pada pasien dengan gangguan mitokondria atau defisiensi karnitin palmitoiltransferase II.

Indikasi Rujuk

Semua pasien harus dirujuk untuk menegakkan diagnosis dan penyebab yang mendasarinya.

Indikasi Rawat

- Pasien membutuhkan bantuan pernapasan.
- Pasien dengan rhabdomyolisis.

Feingold B et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):e200–31. [PMID: 28838934]

McDonald CM et al; CINRG Investigators. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):451–61. [PMID: 29174484]

SINDROM PARALISIS PERIODIK

Kelumpuhan periodik mungkin memiliki dasar familial (warisan dominan). Sindrom yang akan dijelaskan adalah channelopathies yang bermanifestasi sebagai eksitabilitas membran otot yang abnormal, sering kali peka terhadap kalium dan secara klinis menyebabkan episode kelemahan atau kelumpuhan flaccid, kadang-kadang berhubungan dengan kelainan kadar kalium plasma. Kekuatan awalnya normal di antara serangan, tetapi kelemahan miopati progresif dapat berkembang pada sepertiga pasien seiring bertambahnya usia. Paralisis periodik hipokalemia ditandai dengan serangan yang cenderung terjadi pada saat bangun tidur, setelah berolahraga, atau setelah makan berat dan dapat berlangsung selama beberapa hari. Pasien harus menghindari aktivitas yang berlebihan. Diet rendah karbohidrat dan rendah garam dapat membantu mencegah serangan. Serangan yang sedang berlangsung dapat dibatalkan dengan kalium klorida yang diberikan secara oral atau melalui infus, asalkan EKG dapat dipantau dan fungsi ginjal memuaskan. Pada pria muda Asia, biasanya berhubungan dengan

hipertiroidisme; pengobatan gangguan endokrin mencegah kekambuhan. Sebuah beta-adrenergik blocker nonselektif dapat mencegah serangan sampai kelainan endokrin telah diobati. Pada paralisis periodik hiperkalemia, serangan juga cenderung terjadi setelah latihan tetapi biasanya berlangsung kurang dari 1 jam. Mereka dapat diakhiri dengan kalsium glukonat intravena (1-2 g) atau dengan diuretik intravena (furosemide, 20-40 mg), glukosa, atau glukosa dan insulin. Paralisis periodik normokalemik secara klinis mirip dengan tipe hiperkalemia, tetapi kadar kalium plasma tetap normal selama serangan. Beberapa percobaan acak mendukung penggunaan diklorfenamida (50-100mg per oral dua kali sehari) untuk pencegahan serangan pada paralisis periodik hiperkalemia dan hipokalemik; acetazolamide (250-750 mg per oral setiap hari) juga efektif. Klorotiazid juga dapat digunakan untuk mencegah serangan pada paralisis periodik hiperkalemia.

Indikasi Rujuk

Seluruh pasien harus dirujuk.