

Melayani dengan Mulia



buletin RSPON

Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

ISSN : 2579 3705

EDISI KHUSUS XVIII/AGUSTUS/2021

STUDI EPIDEMIOLOGI

Karakteristik Pasien Brain Arteriovenous Malformation (AVM Otak) di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

Pengaruh Intensitas Merokok terhadap Tingkat Keparahan Stroke pada Pasien Perokok Aktif dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

Laporan Kasus Langka:

Episode Stroke-Like dan Kejang pada Sindrom Sturge Weber

Laporan Kasus:

Peranan D-DIMER pada Cerebral Venous Sinus Trombosis

Laporan Kasus:

Paresis Nervus Okular Terisolasi sebagai Manifestasi Awal Defisit Neurologi pada Tersangka Kasus

Aneurisma Tuberkulosis Intrakranial

Hubungan Status Gizi dengan Tingkat Keparahan Stroke

di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

Evaluasi Penggunaan rtPA (Alteplase) pada Pasien Stroke Iskemik

di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta tahun 2019

Laporan Kasus:

Ventrikulitis Pasca Crt

di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional

Gambaran Karakteristik Tumor Otak di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional

Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta pada Februari - Desember 2020

Sebuah Kasus Langka:

Stroke Iskemik Atipikal dengan Kegagalan Multiorgan pada Remaja yang Terkonfirmasi Infeksi COVID-19

Tutur Redaksi

Buletin Edisi Khusus Agustus 2021 merupakan kali kedua RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta menerbitkan buletin yang khusus menyajikan paparan hasil penelitian yang dilakukan oleh para tenaga kesehatan di lingkungan RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta antara lain dalam bentuk kajian kasus sulit dalam pelayanan pasien, laporan kasus dan studi literatur yang dapat pembaca cermati dari setiap halamannya.

Berbeda dengan terbitan pertama, untuk buletin khusus edisi kedua kali ini tidak banyak mengangkat topik terkait COVID-19 melainkan lebih umum pada kasus-kasus neurologi yang memang menjadi kekhususan pelayanan di RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta.

Buletin Edisi Khusus kedua ini tersusun dengan tidak mudah. Kondisi pandemi COVID-19 yang seperti menemui puncaknya terlebih pada bulan Juni-Juli 2021 mengharuskan seluruh tenaga kesehatan fokus bekerja untuk memberikan pelayanan terbaik bagi para pasien di RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. Sehingga untuk menulis artikel ilmiah merupakan suatu tugas yang memerlukan upaya luar biasa yang harus diberikan oleh tenaga kesehatan di RSPON Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta.

Sebagai sebuah harapan, semoga dengan terbitnya buletin khusus edisi kedua kali ini akan membawa banyak manfaat bagi kemajuan dan pertumbuhan keilmuan untuk seluruh tenaga kesehatan. Tentunya kami dari tim redaksi tidak henti-hentinya mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada pihak yang telah mendukung dengan segenap usahanya sampai dengan terbitnya buletin ini.

Salam Sehat.

Alamat Redaksi:

RUMAH SAKIT PUSAT OTAK NASIONAL
Prof. Dr. dr. MAHAR MARDJONO JAKARTA
JL. M.T. HARYONO KAV.11, CAWANG,
JAKARTA TIMUR 13630
Telp (021) 29373377
Fax. (021) 29373445, 29373385
www.rspon.co.id

klik!!!!

www.rspon.co.id



Susunan Redaksi

Pelindung dan Pengarah

Direktur Utama

Penanggung Jawab

Direktur Pelayanan Medik, Keperawatan dan Penunjang

Direktur SDM, Pendidikan dan Umum

Direktur Perencanaan, Keuangan dan BMN

Pemimpin Redaksi

Kepala Sub Bagian Pengembangan SDM, Pendidikan dan Penelitian

Eny Meiliya, S.Kep., Ns., MKM

Wakil Pimpinan Redaksi

Kepala Sub Bagian Hukum, Organisasi, dan Hubungan Masyarakat

Prapti Widyaningsih, SH

Redaktur Pelaksana

Yenni Syafitri, SKM

Zahra Alifatus Sajida, SKM

Miar Dias Saraswati, A.md

Dias Rizkia Putri, S.Psi

Editor

Ratna Fitriasih, S.Sos

Sekretariat

Ayu Nadifah, A.Md

Muhamad Ardiansyah, S.E

Reviewer Naskah

dr. Sardiana Salam, Sp.S, M.Kes

Bagian/Bidang/Divisi : Neurointensif

dr. M. Arief Rachman Kemal, Sp.S

Bagian/Bidang/Divisi : Neuroemergency

dr. Viola Maharani, Sp.S

Bagian/Bidang/Divisi : Neuroonkologi

dr. Lia Fatimah, MARS

Bagian/Bidang/Divisi : Manajemen Administrasi Rumah Sakit

dr. Ita Muharram Sari, Sp.S

Bagian/Bidang/Divisi : Neurovaskular

dr. Winda Kusumadewi, Sp.S

Bagian/Bidang/Divisi : Neurorestorasi

dr. Mustaqim Prasetya, Sp.BS

Bagian/Bidang/Divisi : Bedah Saraf

dr. Ratih Puspa, SpN

Bagian/Bidang/Divisi : Neurobehaviour

dr. Dwi Sri Rejeki, Sp.PA

Bagian/Bidang/Divisi : Patalogi Anatomi

dr. Weny Rinawati, Sp.PK, MARS

Bagian/Bidang/Divisi : Patalogi Klinik

dr. Benita Purnama Sugihartini Siahaan, Sp.An

Bagian/Bidang/Divisi : Anestesi

dr. Khairun Niswati, Sp.Rad.

Bagian/Bidang/Divisi : Radiologi

dr. Roy Amardiyanto, Sp.A

Bagian/Bidang/Divisi : Anak

Dra. Hadijah Tahir, Apt, Sp.FRS

Bagian/Bidang/Divisi : Farmasi

Elis Nurhayati Agustina, Skep, Ners

Bagian/Bidang/Divisi : Manajemen Keperawatan

Lucky Erlandi Pranianto, S.Kep., NERS

Bagian/Bidang/Divisi : Keperawatan Medikal Bedah Rodlia, S.Gz

Bagian/Bidang/Divisi : Gizi

Umi Kulsum, SKM

Bagian/Bidang/Divisi : Kesehatan Lingkungan

Febri Mailan, S.Kom

Bagian/Bidang/Divisi : SIRS

Sri Jumiati Agustina, SKM

Bagian/Bidang/Divisi : Rekam Medik

Agatha Mulia, ST

Bagian/Bidang/Divisi : IPSRS

Daftar Isi

Tutur Redaksi	2
Susunan Redaksi	3
Daftar Isi	4
STUDI EPIDEMIOLOGI	
Karakteristik Pasien Brain Arteriovenous Malformation (AVM Otak) di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta	5
Pengaruh Intensitas Merokok terhadap Tingkat Keparahan Stroke pada Pasien Perokok Aktif dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta	10
Laporan Kasus Langka: Episode Stroke-Like dan Kejang pada Sindrom Sturge Weber	15
Laporan Kasus: Peranan D-DIMER pada Cerebral Venous Sinus Trombosis	20
Laporan Kasus: Paresis Nervus Okular Terisolasi sebagai Manifestasi Awal Defisit Neurologi pada Tersangka Kasus Aneurisma Tuberkulosis Intrakranial	29
Hubungan Status Gizi dengan Tingkat Keparahan Stroke di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta	32
Evaluasi Penggunaan rtPA (Alteplase) pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta tahun 2019	37
Laporan Kasus: Ventrikulitis Pasca Crt di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional	45
Gambaran Karakteristik Tumor Otak di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta pada Februari - Desember 2020	49
Sebuah Kasus Langka: Stroke Iskemik Atipikal dengan Kegagalan Multiorgan pada Remaja yang Terkonfirmasi Infeksi COVID-19	54

STUDI EPIDEMIOLOGI

Karakteristik Pasien *Brain Arteriovenous Malformation* (AVM Otak) di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta.

Ditto Darlan,¹ Abrar Arham,² M. Arief Rachman Kemal³

¹Residen Ilmu Bedah Saraf, Departemen Ilmu Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo

²Departemen Ilmu Bedah Saraf, Rumah Sakit Pusat Otak Nasional

³Departemen Saraf, Rumah Sakit Pusat Otak Nasional

ABSTRACT

Brain arteriovenous malformation (AVM) is a tangle of abnormal blood vessels connecting arteries and veins in the brain without capillaries networking. Clinical manifestation are headache, seizure, neurological deficit, and others that caused space occupying lesion. Cerebral angiography is very important. Surgical resection, endovascular embolization, and stereotactic radiosurgery are the multimodalities treatment. This study is a non-analytical study, epidemiological study. Data were taken from medical record at National Brain Center Hospital in 2015-2016. Based on the results, the rupture frequency of nidus brain AVM was happened at around 20-29 years, nidus size < 3cm, and low grade Spetzler-Martin (grade I & II). Brain AVM is a vascular malformation. Stroke hemorrhage is the most common clinical manifestation of brain AVM because of rupture the nidus of brain AVM. Good management is needed to care the patient with brain AVM either rupture or unruptured of the nidus brain AVM.

Keywords : Brain arteriovenous malformation, vascular malformation, hemorrhagic stroke

ABSTRAK

Brain Arteriovenous Malformation (AVM otak) merupakan abnormalitas hubungan antara pembuluh darah arteri dan vena tanpa adanya *capillary networking*. Keluhan dapat berupa nyeri kepala, kejang, defisit neurologis, dan berbagai keluhan yang disebabkan oleh *space occupying lesion* (SOL). Tindakan angiografi sangat penting dalam menegakan diagnosis. Tindakan definitif berupa pembedahan mikro, embolisasi, *stereotactic radiosurgery* (SRS), ataupun konservatif. Pemilihan terapi sangat bervariasi dipengaruhi oleh kondisi klinis dan radiologis pasien. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif non analitik, suatu studi epidemiologi. Data merupakan data sekunder. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa ruptur nidus AVM otak terbanyak pada usia muda 20-29 tahun, ukuran nidus < 3 cm, dan *low grade* Spetzler-Martin (*grade I & II*). AVM otak merupakan penyakit malformasi vaskular. Stroke perdarahan merupakan manifestasi klinis yang sering dijumpai. Manajemen yang baik diperlukan dalam penatalaksanaan pasien dengan AVM otak dengan nidus ruptur maupun intak.

Kata Kunci : *Arteriovenous malformation* (AVM) otak, malformasi vaskular, stroke perdarahan

PENDAHULUAN

Brain Arteriovenous Malformation (AVM otak) adalah lesi vaskular yang kompleks yaitu pembuluh darah arteri terhubung dengan pembuluh darah vena tanpa melalui pembuluh kapiler. Berkurangnya resistensi vaskular pada umumnya disebabkan oleh kecilnya diameter arteriol dan kapiler yang menyebabkan aliran langsung dari tekanan arteri menuju struktur vena, sehingga pada lesi ini terjadi peningkatan aliran darah disertai pertumbuhan berliku dari pembuluh darah. Selain perubahan anatomi dari pembuluh darah otak, proses tersebut menyebabkan perubahan hemodinamik yang signifikan pada otak. Contohnya seperti baliknya aliran pembuluh darah vena, hipertensi pembuluh darah vena, dan hipoperfusi pada region disekitar lesi.¹

AVM otak merupakan kelainan kongenital yang terbentuk pada fase embrional ataupun perkembangan fetus. Namun bukan merupakan lesi yang diturunkan. Etiologi sampai saat ini belum dapat diketahui secara pasti. Walaupun AVM otak mempunyai heterogenitas dalam ukuran dan arsitektur vaskular, kasus *multiple* AVM otak pada satu pasien sangat jarang terjadi. Angka insidensinya 1 kasus dalam 100,000 penduduk pertahun, meskipun angka kejadiannya terus meningkat dengan berkembangnya alat penunjang radiologi yang terus maju. Gejala klinis yang paling umum didapatkan adalah stroke perdarahan yang disebabkan oleh ruptur nidus AVM otak. Nidus AVM otak merupakan gambaran transisi anyaman abnormalitas *feeder* arteri dan *draining vein* tanpa melalui interposisi pembuluh darah kapiler. Selain itu AVM otak memiliki gejala efek masa, kejang, dan perubahan patologis pada hemodinamik yang disebabkan oleh iritasi pada korteks disekitar lesi.^{1,2}

Spetzler-Martin membagi AVM otak menjadi tiga klasifikasi berdasarkan ukuran nidus, *eloquent*, dan *draining vein*. *Eloquent* merupakan lokasi nidus pada daerah yang mempunyai fungsi spesifik seperti area motorik sensorik, area bicara, area penglihatan, basal ganglia, sistem ventrikel, batang otak, dan cerebellum. Sedangkan *draining vein* dibagi menjadi dua yaitu superfisial dan profundus. Ukuran nidus < 3 cm memiliki nilai 1, 3-6 cm memiliki nilai 2, dan > 3 cm memiliki nilai 3. *Superficial draining vein* superfisial memiliki nilai 0 dan *deep draining vein* memiliki nilai 1. Area *non-eloquent* memiliki nilai 0 dan area *eloquent* memiliki nilai 1. Akumulasi nilai tersebut merupakan *grading*

Spetzler-Martin dari AVM otak. Klasifikasi tersebut berhubungan dengan tatalaksana yang akan diberikan.³ Tatalaksana disesuaikan dengan kondisi nidus AVM otak, apakah kondisi nidus AVM otak tersebut ruptur atau intak. Kondisi nidus AVM otak yang ruptur dilakukan tindakan stabilisasi hemodinamik terlebih dahulu, selanjutnya dilakukan tindakan definitif.⁴ Sedangkan tindakan definitif berupa pembedahan mikro, embolisasi, dan *radiosurgery*.^{5,6} Pada Spetzler-Martin *grade* I-II dilakukan satu modalitas terapi, *grade* III dilakukan multimodalitas, dan *grade* IV-V konservatif).^{3,5,6}

AVM otak dengan nidus yang intak masih menjadi perdebatan dalam penanganannya. Terdapat studi klinis berskala besar yaitu studi ARUBA yang menyimpulkan bahwa tatalaksana pada pasien dengan AVM otak lebih superior dengan medikamentosa dibandingkan tindakan pembedahan. Oleh sebab itu penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam pedoman pelayanan pasien AVM otak.

METODE

Penelitian ini merupakan studi epidemiologi yang menggunakan data sekunder dari rekam medik dan radiologi pasien Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON). Desain penelitian yang digunakan adalah deskriptif non analitik. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien AVM otak RSPON yang ditangani dan mempunyai rekam medik yang lengkap baik identitas, keluhan utama, GCS, data radiologi, dan tatalaksana yang diberikan pada tahun 2015-2016.

HASIL

Jumlah seluruh pasien AVM otak di RSPON ada sebanyak 32 orang. Tiga belas pasien yang ditangani pada tahun 2015 dan sembilan belas pada tahun 2016.

Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas pasien adalah laki-laki. Jumlah total pasien laki-laki AVM tahun 2015-2016 sebanyak 20 (62,5%) yaitu 6 pada tahun 2015 dan 14 pada tahun 2016. Sedangkan jumlah total pasien wanita AVM tahun 2015-2016 sebanyak 12 (37,5%), yaitu 7 pasien pada tahun 2015 dan 5 pada tahun 2016.

Secara keseluruhan, pasien AVM pada tahun 2015-2016 berusia di atas 9 tahun dan di bawah 80 tahun. Mayoritas pasien berada dalam kategori usia 20-29 tahun (31,25%) yang ditemukan tiap tahunnya yaitu 4 pasien di tahun 2015 dan 6 pasien pada 2016. Jumlah pasien terbanyak selanjutnya yaitu berada dalam kategori usia 10-19 tahun sebanyak 8 pasien (25%) dan 30-39 tahun sebanyak 7 pasien (21,88%) sedangkan tiga pasien lainnya berusia di atas 49 tahun (9,39%).

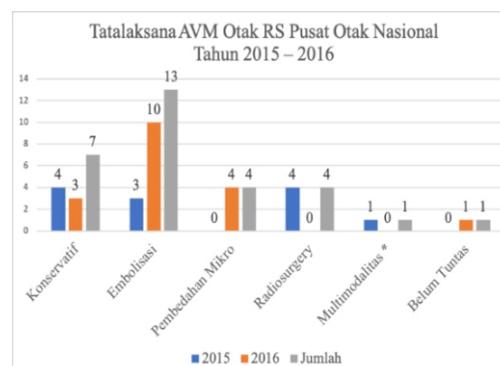
Keluhan utama yang paling banyak dikeluhkan oleh 14 pasien (43,75%) adalah kejang. Keluhan lainnya adalah nyeri kepala yang ditemukan pada 10 pasien (31,25%). Keluhan nyeri kepala dan kejang memiliki frekuensi yang sama masing-masing sebanyak delapan pasien pada tahun 2016. Keluhan terbanyak berikutnya meliputi hemiparese (15,63%), penurunan kesadaran (6,25%), dan lesi nervus kranialis (3,13%).

Pasien AVM yang datang ke RSPON pada tahun 2015-2016 umumnya memiliki GCS di atas 13. Pasien yang datang dengan kesadaran penuh (GCS 15) berjumlah 28 pasien (87,5%), lebih banyak dibandingkan dengan mereka yang datang dengan GCS 14 berjumlah 4 pasien (12,5%).

Sedangkan kondisi nidus pasien mayoritas tiba dengan keadaan ruptur pada 19 pasien (59,38%). Sebanyak 13 (40,62%) pasien AVM lainnya tiba dengan keadaan nidus yang masih intak.

Berdasarkan *grading* Spetzler-Martin, sebanyak 12 pasien (40%) datang dengan kondisi AVM *grade* I-II. Jumlah yang sama ditemukan pada 12 pasien (40%) dengan kondisi *grade* IV-V. Sedangkan 6 pasien (20%) tiba ke RSPON dengan keadaan *grade* III.

Tatalaksana terbanyak yang dilakukan pada pasien AVM otak periode 2015-2016 adalah tindakan embolisasi yaitu sebesar 43,34% (gambar1).



Gambar 1. Jenis dan jumlah tatalaksana pada pasien AVM otak
*Embolisasi + Pembedahan Mikro

Tabel 1. Ruptur AVM otak berdasarkan usia

Usia	Ruptur	Persentase
0-9 Tahun	0	-
10-19 Tahun	5	26,32%
20-29 Tahun	5	26,32%
30-39 Tahun	4	21,05%
40-49 Tahun	3	15,79%
50-59 Tahun	1	5,26%
60-69 Tahun	0	-
70-79 Tahun	1	5,26%
≥ 80 Tahun	0	-

Pada tabel 1 didapatkan bahwa rentang usia terbanyak pasien yang mengalami ruptur berada pada usia 10-29 tahun dan 20-29 tahun sebesar masing-masing 26,32%.

Tabel 2. Ruptur AVM otak berdasarkan *grading*

Spetzler-Martin	Ruptur	Intak	Ruptur (%)	Intak (%)
Grade I-II	9	3	52,94%	23,10%
Grade III	1	5	5,88%	38,46%
Grade IV-V	7	5	38,89%	38,46%

Berdasarkan tabel 2 didapatkan bahwa pasien terbanyak yang mengalami ruptur berada pada *grade* I-II yaitu sebesar 52,94%. Sedangkan pasien dengan intak berada pada *grade* III dan IV-V berjumlah masing-masing 38,46%.

Tabel 3. Ruptur AVM otak berdasarkan nidus

Ukuran Nidus	Ruptur	Intak	Ruptur (%)	Intak (%)
< 3cm	10	4	58,82%	30,77%
3cm-6cm	4	7	23,53%	53,85%
> 6cm	3	2	17,65%	15,39%

Pada tabel 3 didapatkan gambaran bahwa kondisi nidus dengan ruptur terbanyak memiliki ukuran nidus < 3cm sebesar 58,82%. Sedangkan kondisi nidus intak terbanyak dengan ukuran nidus 3cm-6cm berjumlah 53,85%.

PEMBAHASAN

Jumlah pasien AVM otak di RSPON periode 2015-2016 adalah 32 pasien, yaitu 13 pasien di tahun 2015 dan 19 pasien pada tahun 2016. Mayoritas penderita AVM otak berjenis kelamin pria. Pada tahun 2007, Yamada dkk melaporkan bahwa jumlah pasien AVM otak terbanyak ditemukan pada laki-laki. Namun insidensi ruptur berulang dari nidus AVM otak dengan rasio Hazard 2,93 terdapat pada wanita yang meningkat secara signifikan ($P < 0,05$).²

Rentang usia pasien AVM otak terbanyak berada pada usia 10-19 dan 20-29 tahun berjumlah masing-masing 31,25% dimana usia tersebut tergolong usia anak-anak dan dewasa muda. Pernyataan tersebut selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Yamada dkk (2007) dan Hernesniemi (2008) yaitu semakin muda usia seseorang maka memiliki risiko lebih besar terjadinya ruptur AVM otak. Hal tersebut dapat disebabkan karena semakin muda usia seseorang maka semakin kecil ukuran vaskular. Hal tersebut disebabkan karena semakin tingginya tekanan pada ukuran pembuluh darah yang kecil sehingga risiko terjadinya ruptur lebih tinggi.

Gejala klinis yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien AVM otak adalah kejang. Kejang dapat disebabkan karena efek massa dengan iritasi kortikal atau karakteristik aliran yang menyebabkan *steal phenomenon*, kerusakan neural, perdarahan, ataupun gliosis.⁸ Gejala klinis lainnya yang ditemukan adalah nyeri kepala sebesar 31,25% dan lemah badan separuh sebesar 15,63%, disebabkan oleh efek massa yang menekan area korteks motorik ataupun iskemia pada region tersebut. Semua keluhan tersebut dapat disebabkan oleh efek massa dari AVM otak itu sendiri,

ruptur nidus AVM otak yang menyebabkan perdarahan, hidrosefalus, atau iskemia akibat komplikasi seperti *steal phenomenon*.⁸ Hasil penelitian Hernesniemi (2008) dan Flemming (2017) menunjukkan bahwa kejang merupakan keluhan yang paling banyak dilaporkan. Lesi kortikal menyebabkan iritasi pada korteks sehingga menyebabkan terjadinya kejang pada pasien AVM otak.^{7,8}

Kondisi nidus pasien AVM otak didapatkan sebanyak 59,38% dengan keadaan ruptur, sehingga datang pertama kali ke rumah sakit dengan manifestasi stroke perdarahan. Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa ruptur nidus AVM otak terbanyak ditemukan pada pasien dengan ukuran nidus < 3 cm sebesar 58,82%. Tahun 2006, Stapf dkk melaporkan bahwa ukuran nidus AVM otak menjadi salah satu prediktor risiko terjadinya perdarahan pada pasien AVM otak yang tidak ditangani.⁹ Langer dkk (1998) dan Kader dkk (1994) berpendapat sama yaitu ukuran nidus yang kecil lebih banyak datang ke rumah sakit dengan manifestasi stroke perdarahan.^{10,11} Sedangkan Mine dkk (2000), Stefani dkk (2002), Guidetti dkk (1980), dan Laakso dkk (2008), menyatakan dalam studi kohortnya bahwa ukuran nidus yang besar menjadi risiko terjadinya ruptur.^{1,12,13,14} Ukuran nidus yang kecil cenderung terjadi ruptur pada nidus AVM otak dikarenakan tingginya tekanan pada *feeder artery*. Sedangkan ukuran yang besar lebih dihubungkan pada risiko terjadinya kejang akibat penekanan langsung pada tingkat korteks.¹⁵

Berdasarkan *grading* Spetzler-Martin pasien AVM otak dibagi menjadi tiga. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan grade I-II sebanyak 40%, grade III sebanyak 20%, dan grade IV-V sebanyak 40%. Spetzler-Martin membagi grade tersebut berdasarkan ukuran nidus, lokasi nidus (*eloquent*), dan *draining vein*. Pembagian tersebut berhubungan dengan tatalaksana yang akan diberikan pada pasien tersebut. *Grade* I-II dengan satu modalitas terapi berupa pembedahan mikro ataupun *stereotactic radiosurgery* (SRS). *Grade* III dibutuhkan multi modalitas dengan adjuvan berupa endovaskular embolisasi agar dapat membantu mengecilkan nidus, mengurangi risiko perdarahan, dan komplikasi pascaoperasi seperti *normal perfusion pressure breakthrough* akibat rendahnya tekanan perfusi yang kronik pada jaringan otak normal di sekitar nidus AVM otak.⁵ Dilanjutkan dengan pembedahan mikro

ataupun *stereotactic radiosurgery* (SRS) bila lokasinya *eloquent*. Grade IV-V tidak dilakukan penatalaksanaan definitif apapun (konservatif). Pada pasien AVM otak Spetzler-Martin grade IV-V dapat dilakukan tindakan pembedahan mikro bila terjadi perdarahan ataupun perdarahan berulang disertai adanya defisit neurologis. Selain itu adanya *high steal phenomenon* ataupun *feeder* arteri yang mengalami aneurisma dapat dipertimbangkan dilakukan embolisasi parsial agar dapat mengurangi risiko terjadinya perdarahan berulang.¹⁶ Berdasarkan studi yang dilakukan Spetzler dkk tahun 2011, grade I-II direkomendasikan pembedahan mikro dengan defisit neurologis sebesar 2%.¹⁷ Pre-operatif endovaskular embolisasi dapat menurunkan *modified ranking scale* (mRS) setelah endovaskular embolisasi menggunakan agen Onyx. Pada grade III lebih disesuaikan dengan kondisi pasien yang bersifat individual berdasarkan kondisi klinis dan radiologis dari pasien.¹⁷ Grade IV-V memiliki risiko ruptur yang tinggi baik dilakukan tindakan pembedahan mikro, partial embolisasi, ataupun radiasi. Sehingga rekomendasi yang dilaporkan pada studi ini adalah konservatif, evaluasi angiografi berkala hingga lima tahun kedepan, dan dilakukan tindakan jika memang didapatkan adanya defisit neurologis yang progresif.¹⁷

KESIMPULAN DAN SARAN

AVM otak merupakan penyakit malformasi vaskular. Penyakit ini sering dijumpai pada usia dewasa muda dengan manifestasi klinis stroke perdarahan akibat ruptur nidus AVM otak. Semakin muda usia semakin kecil ukuran nidus, dan semakin rendah *grading* Spetzler-Martin memiliki kecenderungan ruptur yang lebih tinggi. Sehingga perlunya manajemen yang baik pada pasien dengan nidus AVM otak dengan risiko ruptur tinggi maupun nidus AVM otak yang sudah ruptur.

Studi penelitian ini merupakan studi epidemiologi yang dilakukan pada rumah sakit jenjang akhir dalam perujukan pasien dengan AVM otak. Penelitian ini memiliki jumlah sampel dan periode yang terbatas dalam pengumpulannya yaitu dua tahun. Sehingga belum mewakili karakteristik pasien AVM otak di Indonesia. Dengan demikian, diperlukan adanya pengembangan studi analitik lanjutan dengan penambahan periode penelitian dan bersifat multicenter.

DAFTAR PUSTAKA

1. Laakso A, Hernesniemi JA. "Arteriovenous malformation: Epidemiology and clinical presentation". *Neurosurgery Clinics of North America*. 2012;23:h.1-6.
2. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K-I, Hashimoto N. "Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations". *Journal of Neurosurgery*. 2007;107:h.965-72.
3. Spetzler RF, Martin NA. "A proposed grading system for arteriovenous malformations". *Journal of Neurosurgery*. 1986;65. h.476-83.
4. Zacharia BE, Vaughn KA, Jacoby A, Hickman ZL, Bodmer D, Connolly ES. "Management of ruptured brain arteriovenous malformations". *Current Atherosclerosis Reports*. 2012;14. h.335-42.
5. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, dkk. "Management of brain arteriovenous malformations". *Stroke*. 2017;48. h. e1-e25.
6. Bajamal AH, Turchan A, Parenrengi MA, Wahyuhadi J, Subagyo EA, Fauzi AA, dkk. AVM. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Ilmu Bedah Saraf. Edisi ke-1*. Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia; 2016.h.198-201.
7. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. "Natural history of brain arteriovenous malformations: A long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients". *Neurosurgery*. 2008;63:h.823-9.
8. Flemming KD, Brown RD. *Epidemiology and natural history of intracranial vascular malformation*. Dalam: Winn HR, Pennington J, Youmans and Winn Neurological Surgery. Edisi ke-7. Elsevier; 2017.h.3446-50
9. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, dkk. "Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation". *Neurology*. 2006;66:h.1350-5.
10. Langer DJ, Lasner TM, Hurst RW, Flamm ES, Zager EL, King JT. "Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations". *Neurosurgery*. 1998;42:h.481-6.
11. Kader MA, Young W-B, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca R, Mohr J, dkk. "The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations". *Neurosurgery*. 1994;34:h.801-7.
12. Mine S, Hirai S, Ono J, Yamaura A. "Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformation". *Journal of Clinical Neuroscience*. 2000;7:h.503-6
13. Guidetti B, Delitala A. "Intracranial arteriovenous malformations". *Journal of Neurosurgery*. 1980;53: h.149-52.
14. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. "Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage". *Stroke*. 2002;33:h.1220-4.
15. Greenberg MS. Vascular malformations. Dalam: *Handbook of Neurosurgery*. Edisi ke-7. Thieme; 2010.h.1098-104.
16. Zanaty M, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. *Intracranial arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas*. Dalam: Kumar M, Kofke WA, Levine JM, Schuster J, penyunting. Neurocritical Care Management of the Neurosurgical Patient. Edisi Ke-1. Elsevier; 2018.h.105-13
17. Spetzler RF, Ponce FA. "A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article". *J Neurosurgery*. 2011;114:842-849

Pengaruh Intensitas Merokok terhadap Tingkat Keparahan Stroke pada Pasien Perokok Aktif dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta

Lyna Soertidewi, Anna Mardiana Ritonga, Rizka Lidya Savitri, Saffira Dwidanitri
Instansi: Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta
Email: neurosainsterapan@rpson.co.id
Telepon: 081397196248

ABSTRACT

Stroke is a health problem with a high burden of disability and mortality in Indonesia. The smoking habit is known to be one of the lifestyle factors that influence the incidence of stroke disease. This study aims to determine the effect of smoking intensity on stroke severity in active smoking patients with ischemic stroke at National Brain Center Hospital Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (NBC). This study is an observational analytic study with a retrospective cohort design with NBC stroke register as a data source. The number of samples used in this study was 293 patients. Data analysis was performed in the form of bivariate analysis using chi-square test. The results of analysis showed that the effect of smoking intensity was not statistically significant to the severity of stroke. However, active smokers with ischemic stroke and history of heart disease proved statistically significant on stroke severity (RR = 1,21).

Keywords: Stroke Severity, Smoking Intensity, NBC

ABSTRAK

Stroke merupakan masalah kesehatan dengan beban kecacatan dan kematian yang tinggi di Indonesia. Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor gaya hidup yang berpengaruh terhadap kejadian stroke di Indonesia yang memiliki jumlah perokok aktif yang cukup tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh intensitas merokok terhadap tingkat keparahan stroke pada pasien perokok aktif dengan stroke iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON). Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan desain kohort retrospektif dengan sumber data register stroke RSPON. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian berjumlah 293 pasien. Analisis data yang dilakukan berupa analisis univariat dan bivariat dengan uji *chi-square* untuk melihat pengaruh intensitas merokok terhadap tingkat keparahan stroke. Hasil analisis menunjukkan bahwa pengaruh intensitas merokok tidak terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke. Namun, pasien perokok aktif dengan stroke iskemik dan riwayat jantung terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke (RR= 1,21).

Kata Kunci: Keparahan Stroke, Intensitas Merokok, RSPON

PENDAHULUAN

Penyakit stroke merupakan penyakit non infeksi yang menyebabkan kecacatan nomor satu dan kematian nomor dua dunia (WHO, 2010). Hingga saat ini penyakit stroke masih menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia.

Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 10,9 per 1000 penduduk di tahun 2018 (Risesdas, 2018).

Meningkatnya angka kejadian stroke, terutama stroke iskemik bukan hanya terjadi di negara maju saja, tetapi juga menyerang negara berkembang seperti Indonesia. Stroke memiliki faktor risiko yang bervariasi dan salah satunya adalah merokok. Merokok dapat meningkatkan risiko terkena stroke iskemik hingga 2-3 kali dan risiko ini meningkat pada perokok berat (Truelsen *et al*, 2010). Hal ini berhubungan erat dengan kebiasaan mengkonsumsi rokok yang sudah menjadi gaya hidup yang kurang baik pada sebagian besar orang (Goldstein *et al*, 2011; Shah dan Cole, 2011). Pada tahun 2000 diperkirakan jumlah perokok di dunia sekitar 1,2 milyar dan Cina menduduki tempat pertama dengan jumlah perokok sekitar 300 juta. Menurut data dalam *The Tobacco Atlas* oleh *American Cancer Society*, Indonesia menduduki peringkat keempat sebagai negara dengan jumlah pengonsumsi rokok terbanyak di dunia (Eriksen *et al*, 2015). Data Riskesdas 2018 menunjukkan jumlah perokok diatas 15 tahun sebanyak 33,8 %. Dari jumlah tersebut 62,9 % merupakan perokok laki-laki dan 4,8% perokok perempuan. Peningkatan jumlah perokok ini diikuti dengan peningkatan proporsi penyakit akibat konsumsi rokok, termasuk penyakit stroke.

Perokok aktif adalah subjek yang melaporkan merokok sedikitnya 100 batang rokok dalam hidup mereka hingga pada saat terserang stroke masih merokok baik setiap hari atau beberapa hari. Bukan perokok adalah subjek yang melaporkan tidak pernah merokok sampai 100 batang rokok dalam hidup mereka atau subjek yang melaporkan merokok sedikitnya 100 batang rokok dalam hidup mereka namun telah berhenti minimal 1 tahun sebelum terkena stroke (Baldassarre *et al*, 2009).

Studi sebelumnya menyatakan bahwa pasien perokok aktif dengan stroke iskemik, mengalami perbaikan fungsi neurologis yang kurang maksimal saat menjalani perawatan di rumah sakit dibandingkan pada kelompok tidak merokok. Studi Multisenter di Jepang menyatakan pada pasien stroke iskemik akut perokok aktif, risiko untuk mendapatkan luaran yang tidak diharapkan meningkat sebanding dengan semakin banyaknya jumlah konsumsi rokok per hari (Matsuo *et al*, 2020).

Peningkatan jumlah perokok yang diikuti dengan peningkatan jumlah penderita stroke di Indonesia mendorong peneliti untuk melakukan penelitian observasional retrospektif tentang pengaruh intensitas merokok terhadap tingkat keparahan stroke pada pasien perokok aktif dengan stroke iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan desain kohort retrospektif. Sumber data penelitian ini adalah data register stroke RSPON. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien perokok dengan diagnosis stroke iskemik yang terinput dalam register stroke RSPON periode Februari 2019-Februari 2021. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik yang tidak merokok dan sudah berhenti merokok, serta data pasien tidak lengkap pada variabel yang diteliti. Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 293 pasien (*total sampling*). Variabel dependen penelitian ini adalah tingkat keparahan stroke (skor NIHSS) pada saat pasien admisi, sedangkan variabel independen penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, riwayat penyakit dan intensitas merokok. Tiga kategori perokok menurut Smet (1994) adalah perokok ringan menghisap 1- 4 batang rokok perhari, perokok sedang menghisap 5 - 14 batang rokok perhari, perokok berat menghisap ≥ 15 batang rokok perhari. Tingkat keparahan stroke merupakan prediktor penting bagi keluaran pasien yang umumnya diukur menggunakan skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale Score*). Skor NIHSS diperoleh dari 15 komponen evaluasi, skor minimum 0 dan maksimum 42. Komponen tersebut mencakup penilaian terhadap tingkat kesadaran, pandangan, lapang pandang, kelumpuhan wajah, kekuatan motorik, ataksia, sensasi, bahasa, disatria, serta hilang/berkurangnya atensi. Skor NIHSS merupakan penilaian yang mudah digunakan dan dapat dievaluasi dengan cepat, sehingga pelayanan dan penatalaksanaan stroke dapat diberikan secara adekuat dan proporsional sesuai dengan tingkat keparahan stroke (Kogan *et al*, 2020). Kategori tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS yaitu: skor >25 sangat berat, 14-25 berat, 5-14 sedang dan <5 ringan (NIH, 2003). Analisis data yang dilakukan berupa analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dengan memaparkan jumlah dan presentase dalam bentuk tabel. Analisis bivariat dengan uji *chi-square* dengan mencantumkan nilai *p-value* dan nilai *Risk Ratio* (RR) dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Analisis Univariat

Berdasarkan data yang diperoleh selama penelitian, didapatkan jumlah subjek penelitian sebanyak 293 orang. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Perokok Aktif dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr.dr. Mahar Mardjono Jakarta

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Jenis kelamin		
- Laki-laki	288	98,3%
- Perempuan	5	1,7%
Usia		
- Dewasa awal (26-35 tahun)	11	3,8%
- Dewasa akhir (36-45 tahun)	51	17,4%
- Lansia awal (46-55 tahun)	105	35,8%
- Lansia akhir (56-65 tahun)	90	30,7%
- Manula (>65 tahun)	36	12,3%
Riwayat Penyakit		
- Stroke	37	12,6%
- Hipertensi	205	70,0%
- Diabetes Melitus	68	23,2%
- Gangguan jantung	41	14,0%
- Gangguan ginjal	5	1,7%
Intensitas merokok		
- Ringan (1-4 batang per hari)	25	8,5%
- Sedang (5-14 batang per hari)	189	64,5%
- Berat (>15 batang per hari)	79	27,0%
Rerata jumlah rokok per hari	12 (8 - 18) batang	
Tingkat Keparahan Stroke		
- Ringan	157	53,6%
- Sedang	105	35,8%
- Berat	25	8,5%
- Sangat berat	6	2,0%
Luaran pasien		
- Hidup	279	95,2%
- Meninggal	14	4,8%

Hasil penelitian menunjukkan distribusi pasien perokok aktif dengan stroke iskemik di RSPON terbanyak ditemukan pada laki-laki, usia lansia awal (46-55 tahun), riwayat penyakit hipertensi dan intensitas merokok sedang (5-14 batang per hari), rerata konsumsi rokok per hari sebanyak 12 batang, tingkat keparahan stroka ringan (NIHSS <5) dan luaran pasien hidup. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya

yang dilakukan oleh Tumeleng dkk (2015) yaitu sebaran pasien terbanyak pada laki-laki (59,5%), umur pasien sebagian besar 46-55 tahun dan 56-65 tahun, 70,8% pasien merokok sebanyak 11-20 batang perhari, dan 97,6% memiliki faktor risiko lain selain merokok. Hal ini juga sesuai dengan studi multisenter di Jepang yang menyatakan distribusi perokok aktif terbanyak pada pria, riwayat penyakit

hipertensi dan tingkat keparahan stroke ringan. Merokok dikaitkan dengan peningkatan risiko hasil fungsional yang tidak menguntungkan pada 3 bulan setelah stroke iskemik akut (Matsuo et al, 2020).

B. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat besarnya hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Untuk melihat ada tidaknya hubungan tersebut dilakukan uji *Chi-square* dengan nilai p yang diteliti, dengan interval kepercayaan atau *confident interval* (CI) yang ditetapkan pada tingkat kepercayaan 95%.

Tabel 2. Analisis Hubungan Karakteristik Pasien & Riwayat Penyakit dengan Tingkat Keparahan Stroke pada Pasien Perokok Aktif dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof.Dr.dr. Mahar Mardjono Jakarta

Karakteristik	Tingkat Keparahan Stroke		Nilai p	Risk Ratio (95% CI)
	Ringan-Sedang	Berat-Sangat Berat		
Jenis kelamin				
- Laki-laki	257 (89,2%)	31 (10,8%)	1,000	1,12 (1,08 - 1,17)
- Perempuan	5 (100,0%)	0 (0%)		
Usia				
- Dewasa awal- akhir	55 (88,7%)	7 (11,3%)	1,000	0,99 (0,88 - 1,09)
- Lansia awal- Manula	207 (89,6%)	24 (10,4%)		
Riwayat Penyakit				
- Stroke	31 (83,8%)	6 (16,2%)	0,251	1,79 (0,93 - 1,25)
- Hipertensi	188 (91,7%)	17 (8,3%)	0,083	0,92 (0,83 - 1,01)
- Diabetes Melitus	58 (85,3%)	10 (14,7%)	0,300	1,06 (0,96 - 1,18)
- Gangguan jantung	31 (75,6%)	10 (24,4%)	0,005*	1,21 (1,02 - 1,45)
- Gangguan ginjal	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,089	1,50 (0,73 - 3,07)
Intensitas merokok				
- Ringan-sedang	190 (88,8%)	24 (11,2%)	0,713	0,97 (0,89 - 1,06)
- Berat	72 (91,1%)	7 (8,9%)		

Dari analisis bivariat, pengaruh intensitas merokok tidak terbukti bermakna secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke. Hal tersebut dapat disebabkan oleh besarnya potensi terjadinya *recall bias* (jawaban pasien dalam memberikan estimasi jumlah batang rokok yang dihisap per hari) dan masih terbatasnya penggalan pertanyaan mengenai intensitas merokok.

Studi ini menunjukkan hasil bahwa pasien perokok aktif dengan stroke iskemik yang memiliki riwayat penyakit jantung terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke dengan risiko 1,21 kali untuk memiliki tingkat keparahan stroke berat-sangat berat

dibandingkan dengan pasien perokok aktif dengan stroke iskemik tanpa riwayat penyakit jantung (hasil EKG normal dan tidak dilakukan pemeriksaan jantung lainnya).

Disamping itu, nikotin pada rokok dapat menstimulasi saraf simpatis dan pelepasan katekolamin, sehingga menyebabkan kenaikan tekanan darah (Bhat *et al*, 2008). Karbon monoksida pada rokok mampu mengikat hemoglobin dalam darah, lebih besar dari kemampuan oksigen sehingga kadar oksigen dalam darah akan berkurang. Sel tubuh yang kekurangan oksigen akan melakukan vasokonstriksi. Jika hal ini terjadi secara terus-menerus maka pada pembuluh darah akan terjadi disfungsi endotel dan menyebabkan

terjadinya aterosklerosis (Japardi, 2002). Kerusakan pada endotel vaskuler, menimbulkan plak yang makin lama makin besar. Penyumbatan bisa terjadi pada semua pembuluh darah termasuk pembuluh darah jantung.

SIMPULAN DAN SARAN

RSPON merupakan rumah sakit rujukan nasional di Jakarta yang khusus dan secara komprehensif menangani masalah kesehatan otak dan saraf. Distribusi pasien perokok aktif dengan stroke iskemik di RSPON terbanyak pada laki-laki, usia lansia awal (46-55 tahun), riwayat penyakit hipertensi dan intensitas merokok sedang (5-14 batang per hari) dengan rerata konsumsi rokok per hari sebanyak 12 batang, tingkat keparahan ringan dan luaran pasien hidup.

Intensitas merokok tidak terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke. Pasien perokok aktif dengan stroke iskemik dan riwayat penyakit jantung terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke dengan risiko 1,21 kali untuk memiliki tingkat keparahan stroke berat-sangat berat dibandingkan dengan pasien perokok aktif dengan stroke iskemik tanpa riwayat penyakit jantung.

Penelitian ini masih memiliki banyak keterbatasan sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan kuesioner terstandar untuk mengidentifikasi intensitas merokok yang lebih valid dengan memperhatikan faktor perancu lain yang dapat mempengaruhi derajat keparahan pada pasien stroke iskemik selain intensitas merokok serta memperbesar jumlah sampel. Serta perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh gangguan jantung terhadap tingkat keparahan stroke berdasarkan kategori gangguan jantung (atrial fibrilasi, riwayat serangan jantung, riwayat CHF, dan lainnya).

Penelitian ini secara tidak langsung menjadi pemicu untuk memperbaiki validitas data merokok dan intensitas rokok pada pasien di RSPON dengan cara melaksanakan anamnesis yang seragam dan lengkap, melakukan pencatatan pada rekam medis elektronik secara lengkap dan menginput data register RSPON secara lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
2. Baldassarre D, Castelnovo S, Frigerio B, Amato M, Werba J, De Jong A et al. Effects of Timing and Extent of Smoking, Type of Cigarettes, and Concomitant Risk Factors on the Association Between Smoking and Subclinical Atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40(6): 1991-1998
3. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomesstapeh F, Drope J. *The Tobacco Atlas*. 5th ed. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, Inc.; 2015
4. Ferreira JP, Girerd N, Gregson J, Latar I, Sharma A, Pfeffer MA, dkk. Stroke risk in patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):727-35.
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi Creager MA, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. On behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2011; 42:517-584.
6. Matsuo RM., et al. Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020; 51: 846-852.
7. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8:917-932.
8. Thompson AE. JAMA patient page. Atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;313(10):1070.
9. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The Global Burden of Cerebrovascular Disease (Global Burden Disease 2000) [Internet]. World Health Organization (WHO); 2006 Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular_disease_stroke.pdf. Diunduh 4 Mei 2021.
10. WHO (2010). Global Burden of Stroke. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov. Diunduh 4 Mei 2021

Episode Stroke-Like dan Kejang pada Sindrom Sturge Weber : Laporan Kasus Langka

Chikita Medika Putri¹, Fiizhda Baqarizky¹, Andry Ramadana¹, Reza Aditya Arpandi²

¹General Practitioner, Emergency Department, National Brain Center Hospital, Jakarta Timur

²Neurologist, National Brain Center Hospital, Jakarta Timur

ABSTRACT

Sturge Weber Syndrome (SWS) is a neurocutaneous congenital disease with abnormal vascular proliferation on the facial skin (port-wine stain), leptomeningeal angiomas in the brain and choroid which causes seizures, stroke, intellectual disturbances and glaucoma. A 52-year-old woman presents to the ER with her first generalized tonic clonic seizure and weakness of the left side of the body for 4 days. The patient has complaints of headache in the right side of the head and foggy vision for 1 month. Physical examination revealed multiple generalized café au lait macules, hyperemic conjunctiva, cloudy lens, and increased intraocular pressure on the right side. There was abnormal growth on the right gingiva and left hemiparesis. MRI with contrast examination showed leptomeningeal enhancement and venous malformation in the right side of the brain which can be typical features of SWS. From the EEG, it was found a lower voltage on the right side of the brain. This case report is made to improve the understanding of the neuropathology of SWS.

Keywords: Sturge Weber Syndrome, seizure, stroke-like episode

ABSTRAK

Sindrom Sturge Weber (SSW) adalah penyakit kongenital neurokutaneus ditandai proliferasi vaskular abnormal pada kulit wajah (*port-wine stain*), leptomeningeal angiomas pada otak dan koroid yang menimbulkan manifestasi kejang, stroke, gangguan intelektual dan glaukoma. Wanita 52 tahun datang ke IGD dengan kejang klonik general pertama kali disertai kelemahan pada tubuh sisi kiri sudah 4 hari. Pasien memiliki riwayat keluhan sakit kepala pada kepala bagian kanan serta pandangan yang berkabut sudah 1 bulan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan makula café au lait multipel generalisata pada sisi tubuh sebelah kanan. Pada orbita dextra tampak konjungtiva hiperemis, lensa keruh, serta peningkatan tekanan intraokular. Tampak pertumbuhan abnormal pada gingiva dextra. Didapatkan hemiparesis sinistra dan atrofi ekstremitas inferior dextra. Pada MRI kontras didapatkan kesan penyengatan leptomeningeal dan malformasi vena di otak sisi kanan yang dapat merupakan gambaran SSW, dan dari EEG ditemukan tegangan yang lebih rendah pada sisi kanan. Laporan kasus ini dibuat guna meningkatkan pemahaman neuropatologi SSW.

Kata Kunci: sindrom sturge weber, kejang, episode *stroke-like*

PENDAHULUAN

Sindrom Sturge Weber (SSW) adalah kelainan neurologis yang ditunjukkan dengan adanya tanda lahir berupa *port wine stain* di salah satu sisi wajah yang dapat bervariasi warna merah muda hingga ungu tua. Kondisi ini disebabkan oleh kapiler berlebihan di sekitar saraf trigeminal tepat di bawah permukaan wajah yang disertai pembuluh darah abnormal pada permukaan otak, hilangnya sel-sel saraf, dan pengapuran jaringan di bawahnya pada korteks otak di sisi yang sama dengan tanda lahir (NINDS, 2021). SSW merupakan penyakit kongenital vaskular yang ditandai oleh adanya angiomas leptomeningeal dan malformasi kapiler pada wajah, mata dan bagian otak (leptomeningeal angioma) terutama pada saraf trigeminal cabang oftalmika dan maksilaris (Baheti et al., 2010).

SSW merupakan suatu kelainan kongenital yang jarang terjadi dan penyebab pastinya belum diketahui. Namun saat ini SSW dikaitkan dengan mutasi somatik gen GNAQ (Marana et al., 2017). SSW biasa ditemui saat awal kelahiran namun tidak jarang baru diketahui saat usia dewasa. Manifestasi neurologi pada SSW adalah kelainan vaskular dan kalsifikasi intrakranial ipsilateral yang ditandai dengan *port-wine stain*, kejang, hemianopsia, glaucoma, migrain, hemiparesis kontralateral dan gangguan kognitif (Comi, 2011). *Port wine stain* pada wajah (terutama di sisi kanan) terdapat pada 87-90% kasus, perluasan lesi di garis tengah terlihat pada 50% pasien dan keterlibatan bilateral dapat dideteksi pada 33% kasus (Kulkarni et al., 2015).

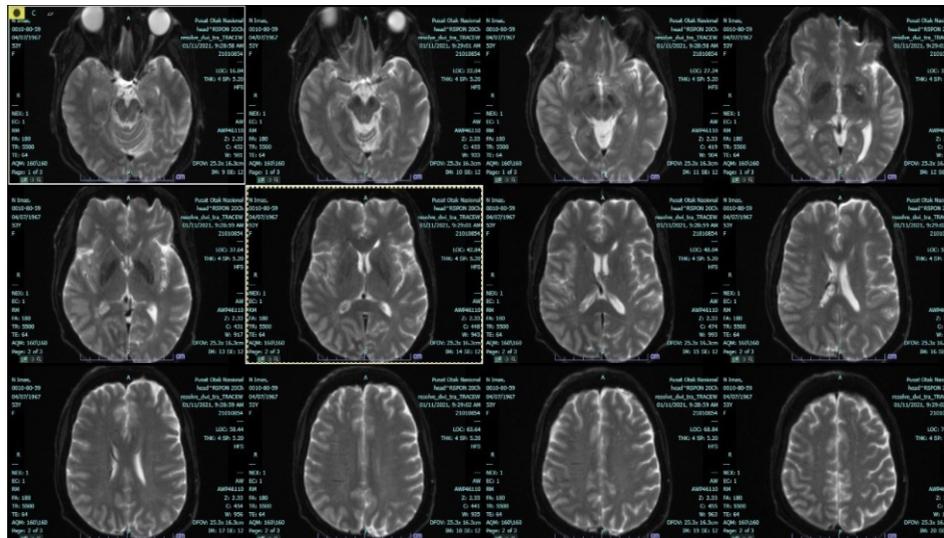


Gambar 1. *Port-Wine Staine* pada Wajah Pasien

Angka kejadian SSW diperkirakan sebesar 1 dalam 20.000-50.000 kelahiran. Kejadian SSW tidak berdasarkan jenis kelamin atau ras tertentu (Putra & Kari, 2006). Sindrom ini jarang terjadi dan manajemennya menjadi rumit karena terdapat risiko perdarahan (Kulkarni et al., 2015).

LAPORAN KASUS

Seorang pasien wanita 52 tahun datang ke IGD Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON) dengan keluhan kejang klonik general pertama kali. Keluhan disertai kelemahan pada tubuh sisi kiri dialaminya selama empat hari. Pasien memiliki riwayat keluhan sakit kepala hilang timbul terutama di kepala bagian kanan serta pandangan yang berkabut selama satu bulan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan makula *café au lait* multipel generalisata pada sisi tubuh sebelah kanan. Pada orbita dextra tampak konjungtiva hiperemis, lensa keruh, serta peningkatan tekanan intraokular. Tampak pertumbuhan abnormal pada ginggiva dextra. Kemudian didapatkan hemiparesis sinistra serta adanya atrofi pada ekstremitas inferior dextra. Pada EEG ditemukan tegangan yang lebih rendah pada sisi kanan. Pada MRI kontras didapatkan kesan penyengatan leptomeningeal dan malformasi vena di otak sisi kanan yang dapat merupakan gambaran SSW, tidak didapatkan gambaran infark serta stenosis pada pembuluh darah arteri intrakranial. Pasien lalu diberikan terapi antikonvulsan (levetiracetam) dan antiplatelet (aspirin). Pasien dirawat selama 5 hari, 2 hari awal dirawat di ruang intensif karena kejangnya kemudian pulang dengan kondisi kesadaran *compos mentis* dan sudah bebas kejang selama dirawat di ruang rawat inap biasa dengan motorik hemiparrese sinistra yang menetap sejak dirawat. Kemudian pasien kontrol kembali dengan kondisi kejang sudah terkontrol dengan obat.



Gambar 2. MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dengan kontras

DISKUSI

SSW atau disebut juga encephalotrigeminomatosis merupakan penyakit malformasi vaskular yang jarang terjadi. Angka kejadian pada SSW sekitar 1:50.000 kelahiran hidup (Kulkarni et al., 2015). Keadaan ini akibat anomali perkembangan bantalan kapiler vaskular pertama selama stadium awal vaskularisasi otak. Pada stadium ini, pasokan darah ke otak, meningen dan wajah mengalami reorganisasi, sedangkan lapisan ektoderm primitif berdiferensiasi menjadi kulit wajah bagian atas dan lobus oksipital otak. Leptomeningeal yang menyelimuti otak, kaya akan jaringan vaskularisasi, sedangkan otak di bawahnya menjadi atropi dan mengalami kalsifikasi. Dalam keadaan normal, jaringan / pleksus vaskularisasi ini terbentuk sekitar minggu kelima sampai minggu kedelapan usia kehamilan dan mengalami regresi pada usia kehamilan sembilan minggu. Akibat kegagalan regresi terbentuk jaringan residual vaskular dan kemudian menjadi bentukan angioma pada regio parietal dan oksipital leptomeningeal, muka, dan mata sisi ipsilateral (Putra & Kari, 2006).

Menurut Roach Scale, klasifikasi SSW terbagi dalam 3 tipe (Gill & Bhaskar, 2010):

- Tipe I: Terdapat fasial dan leptomeningeal angioma, kemungkinan terdapat glaukoma
- Tipe II: Terdapat fasial angioma (tanpa adanya kelainan pada sistem saraf pusat), kemungkinan terdapat glaukoma.
- Tipe III: Terbatas pada leptomeningeal angioma, tidak terdapat adanya glaucoma

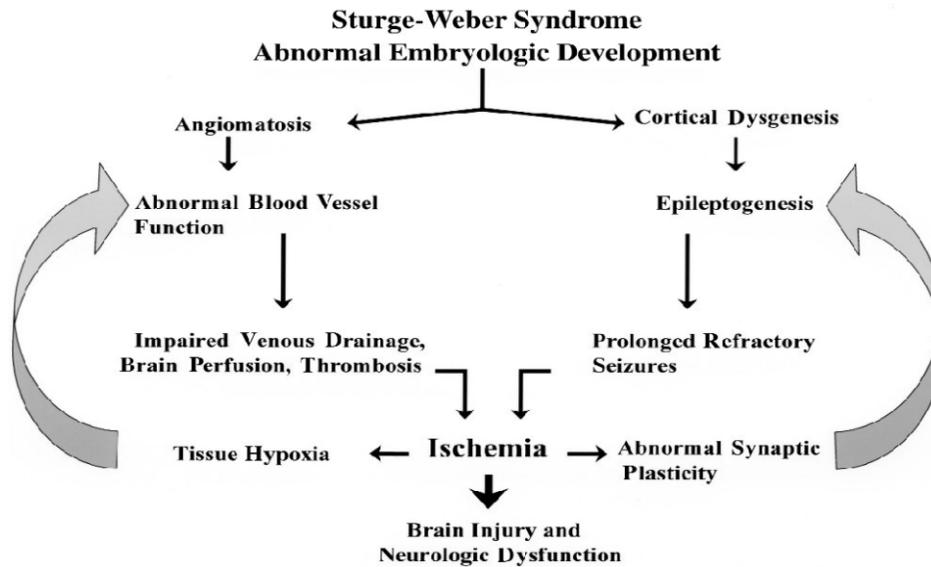
Pada klasifikasi diatas, dapat diketahui bahwa pasien ini memiliki kriteria SSW tipe I, yaitu adanya fasial angioma dengan gambaran MRI kontras, terdapat leptomeningeal angioma dan lensa mata keruh dengan peningkatan tekanan intraokular.

Pasien datang ke IGD RSPON dengan keluhan kejang kelonjotan seluruh tubuh cenderung melihat ke kiri selama 5 menit. Setelah kejang pasien tidak sadar. Kejang baru terjadi pertama kali. Kejang merupakan gejala utama yang biasa ditemukan pada pasien dengan SSW yaitu terjadi pada 75-90% pasien. Pada umumnya, kejang terjadi pada usia awal kehidupan, terutama tiga tahun awal kehidupan (Baheti et al., 2010). Kejang biasanya bersifat fokal, namun dapat berkembang menjadi kejang tonik-klonik. Beberapa bentuk kejang lainnya berupa *infantile spasms*, kejang mioklonik atau kejang atonik. Kejang muncul disebabkan hasil iritasi kortikal oleh serebral angioma, yang diikuti dengan proses hipoksia, iskemia, dan gliosis (Putra & Kari, 2006). Diketahui kejang tidak berhubungan dengan luasnya angioma pada kulit (Ramayani, 2018).

Pasien juga mengeluhkan kelemahan tubuh sisi sebelah kiri sejak 4 hari. *Stroke like episode* pada SSW merupakan kelemahan atau gangguan sensorik pada kontralateral sisi yang terkena. *Stroke like episodes* dapat berlangsung berminggu-minggu atau persisten (Comi, 2007). Hal ini terjadi akibat angiomatosis dan

disgenesis kortikal (Comi, 2003). Angiomatosis merupakan kondisi malformasi vascular yang kompleks. Terdiri dari pembuluh darah yang berproliferasi disertai jaringan fibrosa dan lemak matur, limfatik, terkadang saraf yang juga melibatkan kulit, jaringan subkutan, otot skeletal serta kadang tulang (Howatt & Campbell, 1987). Angiomatosis lalu menyebabkan fungsi pembuluh darah menjadi abnormal,

terjadi gangguan drainase vena, perfusi otak, dan thrombosis. Disgenesis kortikal akan menyebabkan epileptogenesis sehingga kejang akan terjadi refrakter. Kedua hal tersebut menyebabkan iskemia sehingga terjadi hipoksia jaringan, kerusakan otak, dan disfungsi neurologis (Comi, 2003).



Gambar 3.

Patofisiologi *stroke-like* dan kejang pada SSW (Comi, 2003)

Gejala lain dari SSW berupa *port-wine stain*, gangguan penglihatan, dermal angioma, retardasi mental, hemiplegi dan kelainan pada modalitas radiografi otak (Kulkarni et al., 2015). Gangguan kognitif sering dijumpai pada pasien SSW, terjadi sekitar 50-60% pada keseluruhan kasus SSW namun pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan MMSE/fungsi luhur. Kelainan ini bervariasi dari gangguan atensi sampai kognitif berat. Retardasi mental dapat terjadi diakibatkan kejang umum yang tidak terkontrol, mencakup kedua hemisfer otak menyebabkan hipoksia yang luas (Comi, 2011). Gangguan penglihatan terjadi pada 30-70% penderita SSW antara lain gangguan lapang pandang, biasanya homonim hemianopsia akibat angioma yang mempengaruhi lobus occipital dan jarak penglihatan. Gangguan pada sistem penglihatan lainnya glaukoma, buftalmos, hemangioma koroid, heterokromia, malformasi vaskular pada episkleral lamina dan konjungtiva (Marana et al., 2017). Pasien mengalami gangguan penglihatan sejak satu bulan terakhir dan saat pemeriksaan didapatkan peningkatan tekanan intraocular. Kerusakan neurologis pada

SSW kemungkinan terjadi akibat gangguan aliran darah ke otak yang diperburuk dengan adanya kejang (Comi, 2003).

Penegakkan diagnosis pada kasus ini terlihat dari adanya *port wine stain* pada wajah. Pada gambaran radiologi CT scan dijumpai kalsifikasi atau atropi, sedangkan pada MRI ditemukan leptomeningeal angioma (Comi 2011). Pada pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) kontras, didapatkan hasil edema kortikal dengan penyengatan leptomeningeal pada lobus temporoparietal kanan, malformasi vena kortikal, vena medullary lobus frontotemporoparietal kanan hingga vena subependymal intraventrikel lateral kanan.

Terapi kejang pada pasien SSW dilakukan dengan pemberian obat anti kejang seperti asam valproat, leviteracetam, atau topiramat. Pasien usia bayi dengan SSW diberikan oxcarbazepine, leviteracetam, dan phenobarbital. Pasien dengan *infantile spasms*, yaitu memiliki respon terhadap steroid, topiramat, vigabatrin, atau dengan diet ketogenik. Umumnya pasien diterapi dengan kombinasi 2 antikonvulsan dan dosis rendah aspirin. Terapi kejang dilakukan agar tidak menyebabkan stroke (Comi, 2015). Tindakan operatif dapat dipertimbangkan jika kejang tidak tertangani dengan 2 atau lebih kombinasi antikonvulsan, gangguan perkembangan, hemiparesis, dan gangguan lapang pandang. Hal yang dilakukan yaitu hemisferektomi atau hemisferotomi yaitu reseksi bagian otak yang terlibat (Ramayani, 2018).

Terapi glaukoma pada pasien SSW terbagi berdasarkan kongenital glaukoma dan *late-onset glaucoma*. Pemberian topikal anti glaukoma pada kongenital glaukoma tidak menjadi pilihan namun untuk *late onset glaucoma* dapat diberikan. Propanolol sistemik efektif untuk mengurangi hemangioma. Tindakan operasi trabekulektomi atau goniotomi dapat dilakukan untuk mengoreksi malformasi sudut bilik mata anterior pada usia kurang dari 4 tahun (Javaid et al., 2018). Nevus pada wajah dapat dihilangkan dengan terapi laser, yang terbukti efektif menghancurkan lesi vaskular tanpa merusak kulit yang normal (Ramayani, 2018).

SIMPULAN DAN SARAN

Episode *stroke-like* dan kejang merupakan manifestasi neurologis yang dapat muncul pada pasien dengan SSW. Pemberian antikonvulsan dan aspirin dosis rendah pada pasien dengan SSW dapat mencegah terjadinya kejang dan episode *stroke-like*. Pengumpulan data lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan pemahaman terkait neuro patologi dari SSW.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sturge-Weber Syndrome Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Ninds.nih.gov. 2021 [cited 7 January 2021]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Sturge-Weber-Syndrome-Information-Page>
2. Marañón Pérez AI, Ruiz-Falcó Rojas ML, Puertas Martín V, Domínguez Carral J, Carreras Sáez I, Duat Rodríguez A, et al. "Analysis of Sturge-Weber syndrome: A retrospective study of multiple associated variables". *Neurologia* (Barcelona, Spain). 2017;32(6):363-70.
3. Comi AM. "Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome". *The neurologist*. 2011;17(4):179-84.

4. Baheti N, Krishnan S, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan A. "Stroke-like episodes in Sturge-Weber syndrome". *Neurology India*. 2010;58.
5. Putra PJ, Kari IK. *Sindrom Sturge Weber*. Sari Pediatri. 2006;6(1).
6. Kulkarni S, Akhade SN, Chandak R, Shaikh F. "Sturge Weber Syndrome: A Case Report and Review of Literature". *International Journal of Scientific Study*. 2015;3(8):197-200.
7. Gill NC, Bhaskar N. "Sturge - Weber syndrome: A case report". *Contemporary clinical dentistry*. 2010;1(3):183-5.
8. Ramayani F. *Pendekatan Diagnosis dan Neuroimaging pada Sindrom Sturge Weber*. JK UNILA. 2018;3(1).
9. Comi AM. "Sturge Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients". *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2007;7(8):951-6.
10. Comi A. *Current Therapeutic Options in Sturge-Weber Syndrome*. *Seminars in pediatric neurology*. 2015;22(4):295-301.
11. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt N. "Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge Weber syndrome". *International Ophthalmology*. 2018;38.
12. Comi A. "Topical Review: Pathophysiology of Sturge-Weber Syndrome". *Journal of Child Neurology*. 2003;18(8):509-516.
13. Howat A, Campbell P. "Angiomatosis: A vascular malformation of infancy and childhood. Report of 17 cases". *Pathology*. 1987;19(4):377-382.

LAPORAN KASUS Peranan D-DIMER pada Cerebral Venous Sinus Trombosis

Lie Anto*, Eka Musridharta**

*Neurology Resident, Medical Faculty Sam Ratulangi University, Manado/ National Brain Center Hospital, Jakarta

**Neurointensive Division, Neurology Department, National Brain Center Hospital, Jakarta

ABSTRACT

Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) is a rare cerebrovascular disease that causes thrombus occlusion of the cerebral veins and sinuses. A case report on a female patient, 45 years old, with complaints of seizures, headache and diagnosed with CVST. One of the risk factors for CVST in the form of blood coagulation disorders is characterized by an increase in D-Dimer. D-dimer levels are elevated mostly in patients with acute thrombosis, one of which is infection. Covid-19 infection has a high risk of thrombosis. Covid-19 infection may occur 2 weeks before symptoms of thrombosis appear which suggests that the hypercoagulable effect of Covid-19 infection may persist relative to the incidence of initial infection. The mechanism that triggers SARS-CoV-2 to increase coagulation is the degradation of D-dimer, fibrinogen, fibrin increased and the interaction of SARS-CoV-2 with ACE receptors can cause endothelial injury thereby increasing the hypercoagulable state. SARS-CoV-2 infection is associated with the systemic release of the glycocalyx which functions as a physical protective layer as well as a buffer zone between cells and the extracellular matrix to control various cellular functions. Progressively significant increases in D-Dimer levels may be of concern to the clinician. The importance of checking serial D-dimer levels can help in assessing the hypercoagulable state associated with thrombus formation to provide optimal management of the patient.

Keywords: CVST, D-Dimer, Covid-19

ABSTRAK

Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) adalah penyakit serebrovaskular langka yang menyebabkan oklusi trombus pada vena dan sinus serebral. Laporan kasus pada penderita perempuan, usia 45 tahun, dengan keluhan kejang, nyeri kepala dan didiagnosa CVST. Salah satu faktor risiko CVST berupa gangguan koagulasi darah ditandai dengan peningkatan D-Dimer. Kadar D-dimer meningkat kebanyakan pada pasien dengan *thrombosis* akut, salah satu penyebab yaitu infeksi. Infeksi Covid-19 memiliki resiko tinggi kejadian trombosis. Infeksi Covid-19 dapat terjadi 2 minggu sebelum muncul gejala trombosis yang menunjukkan bahwa efek hiperkoagulasi dari infeksi Covid-19 mungkin bertahan relatif terhadap kejadian infeksi awal. Mekanisme trombosis oleh SARS-CoV-2 ditandai meningkatnya koagulasi yaitu degradasi D-dimer, fibrinogen, dan fibrin dan interaksi SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE dapat menyebabkan cedera endotel sehingga meningkatkan keadaan hiperkoagulasi. Infeksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan pelepasan sistemik glikokaliks yang berfungsi sebagai lapisan pelindung fisik serta daerah penyangga antara sel dan matriks ekstraseluler untuk mengontrol berbagai fungsi seluler. Peningkatan kadar D-Dimer signifikan secara progresif dapat menjadi perhatian klinisi. Pentingnya memeriksa kadar D-dimer serial dapat membantu dalam menilai keadaan hiperkoagulasi yang berhubungan dengan pembentukan trombus sehingga dapat memberikan tatalaksana yang optimal pada pasien.

Kata kunci : CVST, D-Dimer, Covid-19

PENDAHULUAN

Trombosis sinus vena serebral atau *Cerebral Venous Sinus Thrombosis* (CVST) adalah penyakit serebrovaskular langka yang menyebabkan oklusi trombus di saluran vena dan sinus serebral. CVST memiliki gejala klinis dan radiologi berbeda yang membuatnya sangat sulit untuk didiagnosis sehingga dapat menyebabkan komplikasi yang parah, termasuk infark, dan pendarahan hingga kematian^{1,2}

CVST adalah subtipe stroke yang jarang terjadi dengan kejadian tahunan 2-5 kasus per juta orang. CVST jauh lebih jarang terjadi dibandingkan stroke pada arteri.³ Kejadiannya lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pria (3:1).⁴ CVST lebih sering ditemukan pada sinus sagitalis superior (62%) dan bertanggungjawab atas 1-2% dari semua stroke pada orang dewasa dan mempengaruhi semua kelompok umur. CVST paling banyak pada usia kurang dari 40 tahun (dewasa muda dan anak-anak).⁵

Faktor risiko dari CVST dapat berupa infeksi, genetik, faktor hormonal, keganasan, dan gangguan koagulasi darah.⁶ Salah satu penanda gangguan koagulasi darah adalah kadar D-dimer plasma. Pemeriksaan ini cukup murah dan cukup mudah dikerjakan. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar D-dimer plasma berhubungan dengan diagnosis CVST.^{6,9} Rekomendasi dari *American Heart Association* (AHA) dan *American Stroke Association* (ASA) menyebutkan bahwa pasien dengan kadar D-dimer yang tinggi dapat mengindikasikan kemungkinan adanya CVST, dibandingkan dengan nilai D-dimer yang normal. Penelitian yang telah dilakukan di China didapatkan bahwa, pasien yang telah didiagnosis CVST dan memiliki kadar D-dimer yang tinggi memiliki kecenderungan lebih lamanya berkurang gejala dibandingkan dengan yang memiliki kadar D-dimer normal.⁶

Berikut ini akan dilaporkan kasus *Cerebral venous sinus thrombosis* (CVST) dengan peningkatan kadar D-Dimer yang dirawat di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON).

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 45 tahun, masuk ke RSPON pada tanggal 15 April 2021 dengan keluhan utama kejang. Kejang dialami pasien sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit, kejang dimulai dari lengan kanan, kemudian menjalar keseluruhan badan, kepala menghadap ke kanan, mata mendelik ke kanan, keluar air liur, durasi kurang lebih 10-15

menit, kemudian tertidur kurang lebih 15-30 menit setelah itu sadar kembali. Kejang total sebanyak empat kali, saat di Instansi Gawat darurat (IGD) tidak ada kejang. Pasien sudah 1x24 jam tidak kejang. Nyeri kepala memberat sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit, nyeri kepala kurang lebih satu bulan yang lalu. Terdapat mual dan muntah sebanyak tiga kali tidak menyemprot. Lemah tubuh sesisi, bicara cadel, kebas sesisi, pingsan, batuk, pilek, sesak disangkal.

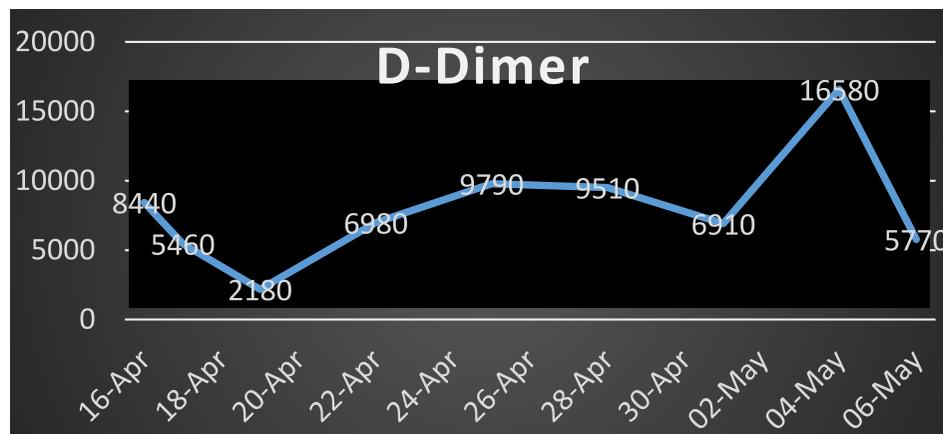
Riwayat kontak dengan suspek atau terkonfirmasi positif COVID-19, riwayat positif COVID-19 disangkal. Riwayat penyakit sebelumnya seperti hipertensi, stroke, sakit jantung, dan sakit ginjal, diabetes melitus, infeksi otak, trauma disangkal. Riwayat penggunaan obat disangkal.

Pemeriksaan fisik pasien didapatkan keadaan umum sedang, kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 127/79mmHg, nadi 106x/menit, reguler, isi cukup, frekuensi nafas 20x/menit dan suhu badan 37,2°C, saturasi oksigen 96%. Pemeriksaan kepala tidak ada jejas. Pemeriksaan mata, leher, dada dalam batas normal. Pemeriksaan paru tidak didapatkan *ronkhi* dan *wheezing*. Pemeriksaan abdomen ditemukan permukaan abdomen datar lemas, bising usus normal dan tidak ada pembesaran dari hepar dan lien. Pemeriksaan ekstremitas, tidak ditemukan adanya edema pada ke-empat ekstremitas dan akral hangat.

Pemeriksaan neurologis, GCS E4M6V5. Pupil bulat isokor, diameter kanan dan kiri 3 mm, pupil kanan dan kiri reaktif terhadap cahaya langsung dan tidak langsung. Pemeriksaan tanda rangsang meningeal tidak didapatkan adanya kaku kuduk, *laseque* dan *kernig*. Pemeriksaan saraf kranialis intak. Pemeriksaan status motorik didapatkan trofi dan tonus otot normal, kekuatan otot 5 pada ke-empat ekstremitas. Refleks fisiologis pada bisep, trisep, *brachioradialis*, patela dan *achilles* pada ke empat tekstremitas normal. Refleks patologis *hoffman tromner* dan *babinski* group tidak ditemukan. Klonus *achilles* dan patela tidak ditemukan. Pemeriksaan status sensorik, otonom keseimbangan dan koordinasi dalam batas normal.

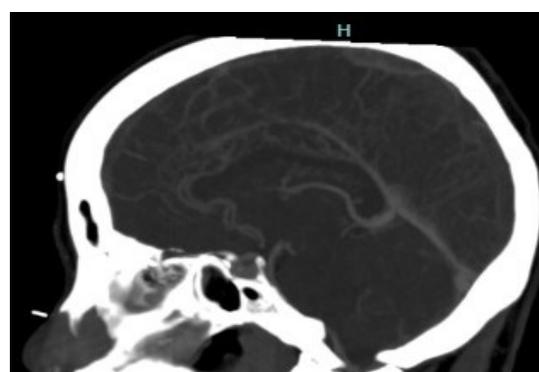
Tabel 1. Hasil pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan	15 April 2021	16 April 2021	6 Mei 2021
Hb	12,5 d/dL		10,8 g/dL
Ht	35 %		31 %
leukosit	9800/uL		15.900 /uL
trombosit	159.000/uL		123.000/uL
GDS	109 mg/dL		172 mg/dL
Ur	19,6 mg/dL		78,9 mg/dL
Cr	1,27 mg/dL		1,57 mg/dL
eGFR	51,1		39,5
Na	135 nmol/L		139 mmol/L
K	3,7 nmol/L		4,4 mmol/L
Cl	103 nmol/L		110 mmol/L
PCR SARS CoV2		Negatif	Negatif
APTT		42,6/33,5 detik	39,1/33,8 detik
PT		15,6/15 detik	17,2/14,7 detik
SGOT		30 U/L	4 U/L
SGPT		9 U/L	13 U/L
Laktat darah		1,10 nmol/L	2,40 mmol/L
CRP		>200 mg/L	>200mg/L
Procalcitonin		2 ng/mL	≥ 10 ng/ml
anti HIV		non reaktif	non reaktif
fibrinogen		491	
Pemeriksaan mikrobiologi		biakan darah steril	
Protein			6,9 g/dL
Albumin			3,0 g/dL
Globulin			3,9 g/dL
D-Dimer			5770 ng/dL

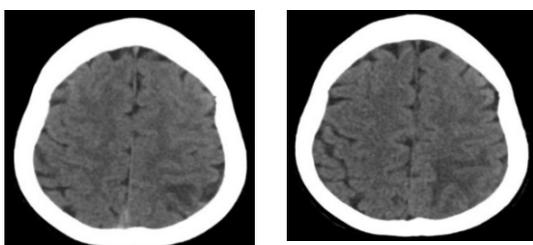


Gambar 1. Grafik peningkatan kadar D-dimer selama perawatan

Pemeriksaan CT Scan kepala non kontras tanggal 15 April 2021 (gambar 2) didapatkan infark akut dengan komponen perdarahan di lobus parietal kiri. Hematom *subarachnoid* mengisi *fissure sylvii* kiri dan *sulci* lobus parietal kiri. Sugestif malformasi vaskuler. Pemeriksaan Rontgen Thorax tanggal 15 April 2021 didapatkan pneumonia dengan infiltrate perifer paru kanan. Pemeriksaan *Computed Tomography Angiography* (CTA) tanggal 16 April 2021 didapatkan trombosis sinus sagitalis superior (gambar 3). Tidak tampak kelainan pembuluh daraharteri *intracranial*. Pemeriksaan rontgen thorax ulang tanggal 16 April 2021 didapatkan sugestif edema paru. Pemeriksaan CT Scan kepala non kontras tanggal 3 Mei 2021 didapatkan Edema vasogenik lobus parietal kiri bertambah luas. Pemeriksaan rontgen thorax tanggal 5 Mei 2021 didapatkan pneumonia dengan infiltrate perifer paru kanan (gambar 2) Gambar 2.



Gambar 3. Pemeriksaan CT angiography cerebral tampak trombosis sinus sagitalis superior



Perbandingan CT Scan kepala tanggal 15 April 2021 (kiri) dan 3 Mei 2021 (kanan)

Diagnosis

Diagnosis klinis : CVST, nyeri kepala, SAH, epilepsi fokal simptomatik
 Diagnosis topis : Lobus parietal kiri
 Diagnosis etiologis : Trombosis
 Diagnosis patologis : Iskemik
 Diagnosis tambahan : Gangguan koagulasi, pneumonia, ISK

Prognosis

Quo ad vitam : dubia ad malam
 Quo ad fungsional : dubia ad bonam
 Quo ad Sanational : dubia ad malam

Penatalaksanaan awal di IGD dengan diberikan asam traneksamat 3x500mg IV selama 3 hari, Vit K 3x1 IV selama 3 hari, nimodipine 4x60mg, paracetamol 3x1000mg, omeprazole 2x40mg IV, laxadin 3x10ml, ondansetron 3x4mg IV, codein 3x10mg, ketorolac 3x30mg IV k/p, loading fenitoin 1300mg dalam NaCl 0,9% habis dalam 1 jam, *maintenance* fenitoin 3x100mg iv. Asam valproat 2x10ml, lovenox 2x0,6.

Penatalaksanaan di ICU diberikan miloz 8mg/jam, kabiven 1440 ml/24 jam, Vit D 2x1000mg, Vit C 2x1000mg, Zinc 3x20mg, meropenem 2x1gr, moxifloxacin 1x400mg, acetylsistein 3x600mg, heparin mulai 10.000 unit/24 jam, bisoprolol 1x5mg.

Pasien dirawat di ICU tekanan negatif tanpa ventilator tanggal 15-17 April 2021, kemudian di ICU non isolasi sampai 6 Mei 2021. Tanggal 6 Mei 2021 di rawat di ICU tekanan negatif dengan ventilator dikarenakan penurunan kesadaran dan dilakukan swab PCR SARS COV2. Setelah hasil negatif, pasien dipindahkan kembali ke ICU non isolasi dan meninggal tanggal 10 Mei 2021 karena gagal napas.

PEMBAHASAN

Laporan kasus ini didapatkan pasien perempuan berusia 45tahun dengan keluhan utama kejang, nyeri kepala dan didiagnosis *Cerebral Venous Sinus Thrombosis* (CVST). Dasar diagnosis CVST berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, penunjang berupa pemeriksaan laboratorium, CT Scan kepala dan CTA. Tatalaksana CVST diberikan obat antikoagulan berupa heparin.

Kejadian CVST lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan pria (3:1).⁴ CVST lebih sering ditemukan pada sinus sagitalis superior (62%) CVST paling banyak pada usia kurang dari 40 tahun (dewasa muda dan anak-anak).⁵ Pada kasus ini pasien seorang perempuan berumur lebih tua yaitu 45 tahun. Lokasi thrombus sesuai dengan literature yaitu paling sering berada pada sinus sagitalis superior.

Faktor risiko CVST antara lain infeksi, genetik, faktor hormonal, keganasan, dan gangguan koagulasi darah.⁶ Ditemukan tanda-tanda infeksi yaitu peningkatan suhu tubuh, leukosit, *procalcitonin*, CRP. Pemeriksaan rontgen thorax menunjukkan adanya *infiltrate* di perifer paru kanan karena kemungkinan infeksi. Peningkatan D-Dimer menunjukkan adanya gangguan pada koagulasi darah. Faktor genetik dapat disingkirkan karena tidak ada riwayat keluarga yang

mengalami sakit serupa. Faktor hormonal juga dapat disingkirkan karena tidak terjadi saat hamil atau postpartum.

Hemostasis normal dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu hemostasis primer dan sekunder. Pada hemostasis primer yang berperan adalah komponen vaskuler dan komponen trombosit. Hemostasis primer membentuk sumbatan trombosit (*trombosit plug*) yang berfungsi menutup segera kerusakan dinding pembuluh darah. Sedangkan pada hemostasis sekunder yang berperan adalah protein pembekuan darah, juga dibantu oleh trombosit. Disini terjadi deposisi fibrin pada sumbat trombosit yang menyebabkan sumbatan ini menjadi lebih kuat disebut sebagai *stable fibrin plug*.¹⁰

Proses koagulasi dapat dimulai melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik (*extrinsic pathway*) dan jalur intrinsik (*intrinsic pathway*). Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan jaringan sehingga faktor jaringan (*tissue factor*) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. Faktor jaringan dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa, *tissue factor* dan kalsium (disebut sebagai *extrinsic tenase complex*) mengaktifkan faktor X menjadi FXa dan faktor IX menjadi FIXa. Jalur ekstrinsik berlangsung pendek karena dihambat oleh *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Jadi jalur ekstrinsik hanya memulai proses koagulasi, begitu terbentuk sedikit *thrombin*, maka *thrombin* akan mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa lebih lanjut, sehingga proses koagulasi dilanjutkan oleh jalur intrinsik. Jalur intrinsik dimulai dengan adanya *contact activation* yang melibatkan faktor XII, prekalkrein dan *high molecular weightkinninogen* (HMWK) yang kemudian mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa. Akhir-akhir ini peran faktor XII, HMWK dan prekalkrein dalam proses koagulasi dipertanyakan. Proses selanjutnya adalah pembentukan *intrinsic tenase complex* yang melibatkan FIXa, FVIIIa, posfolipid dari PF3 (trombosit *factor 3*) dan kalsium. *Intrinsic tenase complex* akan mengaktifkan faktor X menjadi FXa. Langkah berikutnya adalah pembentukan kompleks yang terdiri dari FXa, FVa, posfolipid dari PF3 serta kalsium yang disebut sebagai *prothrombinase complex* yang mengubah *prothrombin* menjadi *thrombin* yang selanjutnya memecah fibrinogen menjadi fibrin.¹⁰

Salah satu penanda gangguan koagulasi darah adalah kadar D-dimer plasma. Pemeriksaan ini cukup murah dan mudah dikerjakan. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan

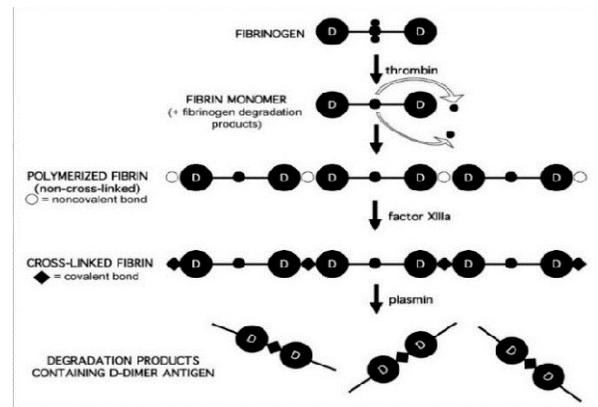
bahwa kadar D-dimer plasma berhubungan dengan diagnosis CVST.^{6,9,11} Pasien dengan kadar D-dimer yang tinggi dapat mengindikasikan kemungkinan adanya CVST, dibandingkan dengan nilai D-dimer yang normal berdasarkan rekomendasi dari *American Heart Association* (AHA) dan *American Stroke Association* (ASA). Penelitian yang telah dilakukan di China didapatkan bahwa, pasien yang telah didiagnosis CVST dan memiliki kadar D-dimer yang tinggi memiliki kecenderungan lebih lamanya berkurang gejala dibandingkan dengan yang memiliki kadar D-dimer normal.⁶

D-Dimer adalah produk degradasi *cross linked* yang merupakan hasil akhir pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Pada proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk sebagai langkah akhir dari proses koagulasi yaitu dari hasil katalisis oleh trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer dengan melepaskan fibrinopeptida A dan fibrinopeptida B (FPA dan FPB). Fibrin monomer akan mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer yang selanjutnya oleh pengaruh faktor XIII akan terjadi ikatan silang, sehingga terbentuk *cross-linked* fibrin. Kemudian plasmin akan memecah *cross-linked* fibrin yang akan menghasilkan D-Dimer.^{12,14}

Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari tiga tahap yaitu tahapan zimatik, polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, dua molekul fibrinopeptida A dan dua molekul fibrinopeptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut. Tahap polimerisasi, fibrinopolipeptida A dilepas menimbulkan agregasi *side to side* disusul dengan pelepasan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca²⁺) sehinggaterbentuk *unsoluble fibrin* yang stabil.^{12,13}

Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross-linked*) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *unsoluble fibrin* yang stabil. Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh *tissue-plasminogen activator* (tPA) menjadi plasmin.^{12,13} Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang berfungsi memecah fibrinogen dan fibrin yang menghasilkan

bermacam-macam produk degenerasi fibrinogen (*Fibrin Degradation Product /FDP*). Jika plasmin melisiskan *unsolublefibrin*, maka meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut. *Fibrindegredation product* (FDP) yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer.^{12,13,15}



Gambar 4. Alur pembentukan *cross-linked* fibrin¹⁵

D-dimer digunakan untuk membantu diagnosis penyakit dan kondisi yang menyebabkan hiperkoagulabilitas. Pada sebagian besar kasus, bekuan darah terjadi di pembuluh vena, tetapi dapat juga terjadi pada arteri. Kombinasi dari dua jenis trombosis ini diistilahkan dengan *tromboembolisme vena/ venous thromboembolism* (VTE). Bekuan dapat berasal dari kerusakan aterosklerosis, pecahan bekuan menyebabkan emboli dan menyumbat arteri organ lain seperti otak (stroke).^{12,14,16}

Kadar D-dimer meningkat pada kebanyakan pasien dengan trombosis akut, tetapi kadarnya meningkat seiring bertambahnya usia, setelah operasi, selama kehamilan dan nifas, kanker dan kondisi peradangan kronis, serta gangguan lainnya (gambar 5). Oleh karena itu, D-dimer adalah penanda sensitif untuk mendeteksi trombosis tetapi tidak spesifik.^{14,17}

TABLE 2 Patient Characteristics and Disorders Associated With Increased D-Dimer Levels
Venous or arterial thrombosis
Disseminated intravascular coagulation
Advanced age
Recent surgery or trauma
Cancer
Pregnancy or puerperium
Infection
Chronic inflammation
Liver disease
Renal disease
Thrombolytic therapy

Gambar 5. Kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kadar D-Dimer¹⁴

CVST cenderung memiliki kadar D-dimer yang meningkat (>500 ng/dL).^{7,9,18,19} Sebuah penelitian meta analisis pada tahun 2015 menyebutkan bahwa sensitivitas D-dimer untuk mendeteksi CVST sebesar 97,8%, spesifisitas 84,9%, nilai prediktif positif 33,1%, dan nilai prediktif negatif 99,8%.²⁰ AHA/ASA menyebutkan bahwa D-dimer memiliki sensitifitas 97,2%, spesifisitas 91,2%, nilai prediktif positif 55,7%, dan nilai prediktif negatif 99,6% sehingga D-dimer dapat digunakan untuk mengeksklusi diagnosis CVST pada pasien dan tidak diperlukan pemeriksaan penunjang tambahan.⁶ Akan tetapi pada pasien dengan klinis mengarah CVST dan memiliki kadar D-dimer normal sebaiknya tetap dilakukan pemeriksaan penunjang tambahan. Hal ini karena kadar D-dimer akan semakin menurun seiring dengan waktu serta kadar D-dimer yang tinggi berkorelasi dengan besarnya sumbatan sehingga pasien CVST dengan sumbatan yang lebih kecil dapat memiliki hasil negatif palsu. Selain itu kadar D-dimer akan menurun pada pasien yang sudah mendapat terapi anti koagulan atau anti platelet sebelumnya.^{11,21}

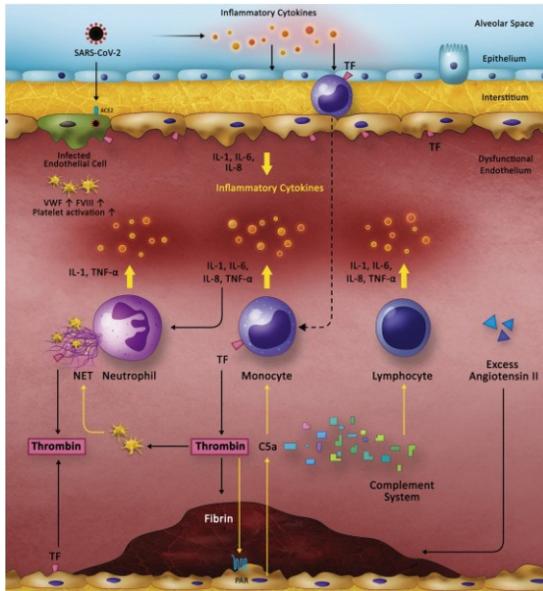
Kadar D-dimer yang tinggi berkaitan dengan kondisi hiperkoagulasi darah yang lebih besar sehingga memungkinkan terjadinya trombus yang lebih besar di pembuluh darah. Hal ini menyebabkan manifestasi gejala yang muncul pada pasien akan lebih berat dibandingkan pasien dengan kadar D-dimer normal. Hal ini sesuai dengan perbandingan hasil Ct scan kepala pasien saat MRS 16 April 2021 dan perbandingan 3 Mei 2021 didapatkan edema vasogenik lobus parietal kiri bertambah luas.

Hasil pemeriksaan swab PCR SARS-CoV-2 pada pasien adalah negatif, namun keadaan gangguan koagulasi pada pasien harus ditelusuri lebih lanjut dan dapat dicurigai kemungkinan suatu infeksi COVID-19 sebelumnya. Infeksi

COVID-19 dapat terjadi sebelum gejala trombosis sinus vena hingga dua minggu. Ini menunjukkan bahwa efek hiperkoagulasi infeksi COVID-19 mungkin bertahan relatif terhadap kejadian infeksi awal. Ada banyak mekanisme yang menyebabkan SARS-CoV-2 untuk meningkatkan koagulasi. Pertama, produk degradasi D-dimer, fibrinogen, dan fibrin meningkat relatif terhadap kontrol yang sehat. Selain itu, interaksi SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE dapat menyebabkan cedera endotel sehingga meningkatkan keadaan hiperkoagulasi.^{22,23}

Infeksi COVID-19 memiliki risiko tinggi kejadian trombosis, CVST dapat menjadi komplikasi yang mungkin terjadi. Oleh karena itu perlu pemantauan ketat terhadap manifestasi neurologis dan perburukan klinis pada pasien COVID-19. CVST harus dipertimbangkan sebagai kemungkinan diagnosis banding pada pasien COVID-19 dengan sakit kepala progresif, tanda-tanda peningkatan TIK seperti diplopia dan papilledema, penurunan kesadaran, kejang, defisit neurologis fokal, serta infark hemoragik pada CT Scan kepala awal.²⁴⁻²⁶

Efek hematologik dari infeksi SARS-CoV-2 semakin dikenal dan didokumentasikan dalam literatur terbaru. Insiden VTE atipikal tinggi telah dilaporkan berkisar antara 7,7-28,0% pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan pneumonia terkait COVID-19.^{27,28} Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa infeksi COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan penanda prothrombotik seperti fibrinogen dan D-dimer serta penanda inflamasi seperti protein C-reaktif dan interleukin-6, yang dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulasi. Demikian pula stroke iskemik khususnya stroke kriptogenik telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19. Baru-baru ini, kasus trombosis sinus vena serebral telah dilaporkan pada pasien dengan infeksi COVID-19. SARS-CoV-2 telah dicurigai sebagai faktor risiko CVST dengan memicu keadaan hiperkoagulasi.²⁹



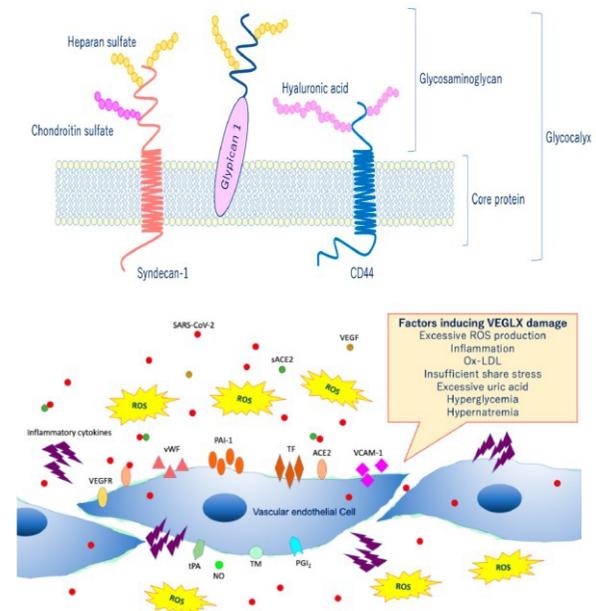
Gambar 6. Patofisiologi keadaan hiperkoagulasi pada COVID-19²³

Glikokaliks adalah lapisan seperti gel kompleks dari campuran lipid-protein terlikosilasi yang menutupi permukaan semua sel hidup dan diketahui berfungsi sebagai lapisan pelindung fisik serta daerah penyangga antara sel dan matriks ekstraseluler untuk mengontrol berbagai fungsi seluler. Glikokaliks terdiri dari glikoprotein yang mengandung asam sialat, protein inti yang terdiri dari proteoglikan yang terikat membran (syndecan, glypican, dll.), rantai samping glikosaminoglikan (heparan sulfat, kondroitinsulfat, dll.), dan asam hialuronat rantai panjang (HA).³⁰

VEGLX melindungi sel-sel endotel vaskular dari turbulensi yang disebabkan oleh aliran darah dan terlibat dalam fungsi regulasi penghalang permeabilitas vaskular. Sel endotel vaskular dalam keadaan sehat yang dilapisi oleh VEGLX mengandung berbagai sitokin, kemokin, reseptor, *growth factors*, gap-binding proteins, *extracellular superoxide dismutase* (ecSOD), dan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).³⁰

Kerusakan VEGLX mengakibatkan pelepasan dan degradasi VEGLX yang disebabkan oleh berbagai stres seluler. Terutama cedera iskemia/reperfusi, endotoksin, mediator inflamasi, atrial *natriuretic peptide*, hipoksia, reactive oxygen species (ROS) berlebihan, asam urat, hiperglikemia, hiper natremia, infuse cairan berlebihan, dehidrasi, penurunan *shear stress* dinding pembuluh darah serta *low-density lipoprotein* teroksidasi (ox-LDL). Pelepasan sistemik VEGLX

telah dikaitkan dengan infeksi serius, penyakit Kawasaki, nefropati hipertensi gestasional (preeklampsia), diabetes gestasional, sepsis, cedera paru akut (ALI)/ARDS, trauma, emboli serebral iskemik, sindrom koroner akut, dan syok. Dalam kondisi yang parah, VEGLX terdegradasi melalui mekanisme inflamasi yang mendorong degradasi jaringan termasuk aktivasi reaktif metaloproteinase, heparanases, dan hyaluronidases. Pada pasien dengan penyakit akut ini, konsentrasi tinggi VEGLX yang terfragmentasi, seperti syndecan-1 (CD138 yang larut), syndecan-4, asam hialuronat, dan heparan sulfat dapat dideteksi dalam darah. VEGLX yang terdegradasi terlepas dari permukaan sel endotel vaskular, menipiskan lapisan glikokaliks, dan menyebabkan kebocoran ekstra vaskular di pembuluh mikro dengan permeabilitas vaskular yang berlebihan, berkontribusi pada kerusakan patologis lebih lanjut dengan menyebabkan edema interstisial di berbagai organ.³⁰



Gambar 7. Struktur Vascular Endothelial Glycocalyx dan proses kerusakannya³⁰

KESIMPULAN

Laporan kasus pada perempuan berusia 45 tahun dengan diagnosis *Cerebral Venous Sinus Thrombosis* (CVST). Pemeriksaan CTA didapatkan trombosis sinus sagitalis superior. Peningkatan D-dimer signifikan secara progresif selama masa perawatan. Kadar D-dimer akan semakin menurun seiring dengan waktu dan setelah terapi dengan antikoagulan, namun pada pasien ini menunjukkan peningkatan progresif selama perawatan. Hal ini mungkin disebabkan terjadi gangguan koagulasi yang masih

berlangsung sehingga menyebabkan terbentuknya trombus yang lebih besar. Faktor yang menyebabkan gangguan koagulasi harus ditelusuri, salah satunya disebabkan infeksi COVID-19. Meskipun hasil SARS-Cov2 negatif namun perlu dipikirkan kemungkinan infeksi COVID-19 dapat terjadi dua minggu sebelum muncul gejala trombosis yang menunjukkan bahwa efek hiperkoagulasi dari infeksi COVID-19 mungkin bertahan relatif terhadap kejadian infeksi awal. Pentingnya memeriksa kadar D-dimer serial dapat membantu dalam menilai keadaan hiperkoagulasi yang berhubungan dengan pembentukan trombus sehingga dapat memberikan tatalaksana yang optimal pada pasien.

Daftar Pustaka

- Putra AA, Buchori E, Hilman H, Amalia L. D-Dimer Level with Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) Occurrence Using Digital Subtraction Angiography (DSA). *Glob Med Health Commun GMHC* [Internet]. 2019 Dec 31 [cited 2021 May 12];7(3). Available from: <https://ejournal.unisba.ac.id/index.php/gmh/article/view/5341>
- Amalia L, Nugroho A. Hubungan Kadar D-Dimer Dengan Awitan Gejala Dan Lama Perawatan Pada Penderita Cerebral Venous Sinus Thrombosis Di Rsup Dr Hasan Sadikin Bandung. *Maj KedoktNeurosainsPerhimpun Dr Spes Saraf Indonesia*. [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 May 12];37(2). Available from: <http://ejournal.neurona.web.id/index.php/neurona/article/view/109>
- Ostovan VR, Foroughi R, Rostami M, Almasi-Dooghaee M, Esmaili M, Bidaki AA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review. *J Neuro* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2021 May 4]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-021-10450-8>
- Fahrina D, Kemal MAR, Syah AA, Melita M, Soertidewi L. Cerebral Sinus Venous Thrombosis Pada Penderita Systemic Lupus Erythematosus. *Maj Kedokteran Neurosains Perhimpun Dr Spes Saraf Indonesia*. [Internet]. 2020 Sep 28 [cited 2021 May 15];36(3). Available from: <http://ejournal.neurona.web.id/index.php/neurona/article/view/73>
- Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Front Aging Neurosci*. 2018 Jan 30; 10:2.
- Saposnik G, Barinagarementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92.
- Wang HF, Pu CQ, Yin X, Tian CL, Chen T, Guo JH, et al. D-dimers (DD) in CVST. *Int J Neurosci*. 2017 Jun 3;127(6):524-30.
- Boussier M-G, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):162-70.
- Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature: D-dimer and cerebral vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):582-9.
- Periayah M, Halim A, Mat Saad A. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1; 11:319-27.
- Ahmed SF AHJ. The Value of D-dimer Test for Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis in Kuwait Neurological Center. *Emerg Med Open Access* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 26];05(04). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/the-value-of-d-dimer-test-for-diagnosis-of-cerebral-venous-thrombosis-in-kuwait-neurological-center-2165-7548-1000265.php?aid=57380>
- Mayke Y, Aman AK, Anwar Y. Kadar D-Dimer Plasma Di Stroke Iskemik Akut. *Indonesia Journal Clinical Pathology Med Lab*. 2018 Mar 27;21(2):183.
- Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Dimer Predicts Early Clinical Progression in Ischemic Stroke: Confirmation Using Routine Clinical Assays. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1113-5.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(19):2411-20.
- Camet CN, Yee DL. Focus on Diagnosis: A Primer on D-dimer. *Pediatr Rev*. 2011 Jan 1;32(1):31-3.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2021 May 24 [cited 2021 Jun 4]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>
- Robert B Tompkins MDA, Vaughn Harris MDA, Clayton Brown, MD, David E Griffith MD. Diagnosing Pulmonary Embolism in Patients with Suspected or Established Chronic Lung Disease. *Southwest Respir Crit Care Chron* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2021 May 26];2(8). Available from: <http://www.pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/172/420>
- Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, et al. Do Normal D-dimer Levels Reliably Exclude Cerebral Sinus Thrombosis? *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2820-5.
- Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Salonen O, Tatlisumak T. D-dimer and clinicoradiologic features in cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2013 Apr;327(1-2):12-4.
- Alons IME, Jellema K, Wermer MJH, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol*. 2015 Dec;15(1):118.
- Meng R, Wang X, Hussain M, Dornbos D, Meng L, Liu Y, et al. Evaluation of Plasma d-Dimer Plus Fibrinogen in Predicting Acute CVST. *Int J Stroke*. 2014 Feb;9(2):166-73.
- Shakibajahromi B, Borhani-Haghighi A, Haseli S, Mowla A. Cerebral venous sinus thrombosis might be under-diagnosed in the COVID-19 era. *eNeurologicalSci*. 2020 Sep;20:100256.
- Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jun;30(6):105733.
- Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al. Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *Am J Neuroradiol*. 2021 Apr 22;ajnr.A7134v1.
- Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A, McGuire SP, Kinnaman G, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9):e783-90.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun;75(23):2950-73.
- Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104989.
- Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:101-15.
- Yamaoka-Tojo M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 19;21(24):9712.

Laporan Kasus

Paresis Nervus Okular Terisolasi sebagai Manifestasi Awal Defisit Neurologi pada Tersangka Kasus Aneurisma Tuberkulosis Intrakranial

A Case of Isolated Ocular Nerve Palsy as Early Neurological Deficit of Suspected Intracranial Tuberculous Aneurysm

Yesi Astri^{1,2}, Eka Musridharta³, Ita Muharram Sari³

¹Departement of Neurology, Medical Faculty University of Indonesia-Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia

²Departement of Neurology, Medical Faculty of Muhammadiyah University, Palembang, Indonesia

³Neurointensive Care Division, National Brain Center Hospital Prof Dr dr Mahar Mardjono, Jakarta, Indonesia

Abstract

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is a devastating form of stroke and accounts for about 5% of all strokes. Many reports state that subarachnoid haemorrhage associated with high rates of mortality (29.2%). Aneurysm rupture is a major etiology (in 75-85% cases). Intracranial aneurysm as tuberculous meningitis complication is a very rare case. This case will report a young male diagnosed subarachnoid aneurysm and from liquor cerebrospinal analysis from ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) suggested tuberculous meningitis. Aneurysm is suspected as tuberculous meningitis complication (tuberculous aneurysm).

Keywords: subarachnoid haemorrhage, tuberculous meningitis, tuberculous aneurysm

Abstrak

Perdarahan subarachnoid (subarachnoid haemorrhage, SAH) merupakan salah satu bentuk stroke hemoragik dengan angka kejadian 5% dari keseluruhan kasus stroke.¹ Banyak studi kasus melaporkan angka kematian pasien SAH mencapai 29,2%.² Sebanyak 75%-85% perdarahan subarachnoid disebabkan oleh ruptur aneurisma. Kasus aneurisma intrakranial sebagai komplikasi meningitis tuberkulosis (Meningitis TB) adalah manifestasi yang sangat jarang.³ Pada kasus ini dilaporkan seorang laki-laki berusia 28 tahun yang didiagnosis perdarahan subarachnoid dan saat dilakukan analisis cairan serebrospinal dari ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) didapatkan gambaran Meningitis TB. Aneurisma yang didapatkan pada kasus ini diduga sebagai akibat komplikasi Meningitis TB yaitu aneurisma tuberkulosa.

Kata kunci: Perdarahan subarachnoid, meningitis tuberkulosis, aneurisma tuberkulosa

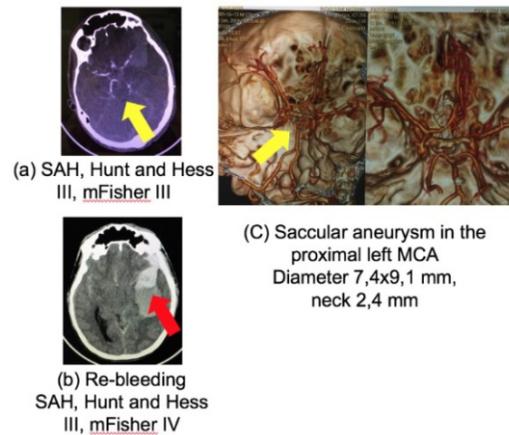
PENDAHULUAN

Meningitis TB merupakan bentuk infeksi tuberkulosis dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Hidrosefalus dan iskemia serebral umumnya berhubungan dengan Meningitis TB, sedangkan aneurisma intrakranial terinfeksi dengan SAH merupakan hal yang jarang terjadi.³ Laporan kasus berikut ini akan memaparkan hubungan antara Meningitis TB dan komplikasi vaskular, yaitu aneurisma mikotik (aneurisma tuberkulosa) dan SAH, serta komplikasi lebih lanjut dari SAH. Namun demikian, literatur yang hubungan antara Meningitis TB dan komplikasi vaskular tersebut masih sangat terbatas.

LAPORAN KASUS

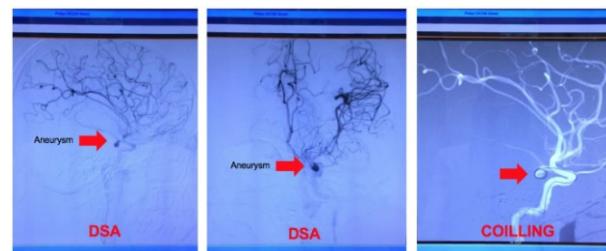
Seorang laki-laki berusia 28 tahun mengeluh nyeri kepala, terutama di sisi kepala sebelah kiri dengan karekeristik seperti tertekan benda keras dengan *visual analog scale* 6 (VAS 6), serta mual dan muntah. Keluhan disertai mata kiri yang cenderung menutup, tidak bisa melirik ke sisi dalam, atas dan bawah. Pasien merasa pandangan doble saat melihat dengan kedua mata, dan pandangan doble hilang saat melihat dengan salah satu mata (mata lain ditutup). Tidak ada rasa nyeri pada mata. Hasil pemeriksaan *computed tomography* (CT) Orbita dan *magnetic resonance imaging* (MRI) Kepala dalam batas normal.

Tiga bulan kemudian, pasien mengalami kejang untuk pertama kalinya. Karakteristik kejang tidak diketahui dengan jelas, dan pasien dibawa ke rumah sakit (RS) terdekat, kemudian dilakukan pemeriksaan CT Scan Kepala, dikatakan terdapat perdarahan di otak (gambar 1a). Karena keterbatasan fasilitas, pasien dirujuk ke RS Pusat Otak Nasional (RS. PON), dilakukan pemeriksaan CT Angiografi (gambar 1b-c), dan didapatkan kesan *re-bleeding* serta aneurisma sakular di *median carotid artery* (MCA) kiri. Saat itu dilakukan tindakan *digital subtraction angiography* (DSA) dan *endovascular coiling* (gambar 2). Pasca perawatan di RS, pasien rawat jalan. Kondisi umum dan nyeri kepala mengalami perbaikan, namun keluhan pada mata masih dirasakan oleh pasien.



Gambar 1a-c

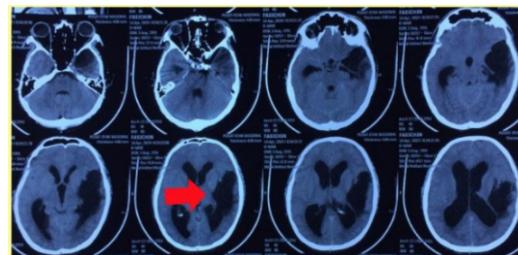
CT Scan Kepala tanpa kontras dan CT Angiografi



Gambar 2

DSA dan *endovascular coiling*

Tiga bulan kemudian, pasien dibawa kembali ke instalasi gawat darurat (IGD) RS PON karena mengalami penurunan kesadaran sejak 3 hari sebelumnya. Menurut istri, isi pembicaraan pasien menjadi tidak sesuai dengan apa yang ditanyakan, kadang tidak mengenali anggota keluarga. Keluhan didahului nyeri kepala yang dirasakan kembali memberat. Pemeriksaan CT scan kepala menunjukkan adanya hidrosefalus (gambar 3), dan dilakukan pemasangan *ventriculoperitoneal shunt* (VP shunt).



Gambar 3

CT scan kepala tanpa kontras, kesan hidrosefalus

Analisis cairan serebrospinal (CSS) didapatkan hitung sel 284 sel/uL, dominan sel limfosit, Nonne dan Pandy positif, protein cairan otak 191 mg/dL dan rasio glukosa cairan otak dan serum <50%, sesuai dengan gambaran infeksi tuberkulosis. Pasien diberikan terapi obat anti tuberkulosis (OAT) dan pulang dengan perbaikan klinis kesadaran dan nyeri kepala. Keluhan pada mata dan penglihatan masih dirasakan oleh pasien.

Diskusi

Isolated ocular nerve palsy merupakan kejadian yang jarang dan perlu investigasi lebih lanjut. Insidensinya di Minnesota pada usia di atas 37 tahun adalah 4:100.000, dan pada usia di atas 60 tahun adalah 12,5:100.000.⁴ Banyak hal yang dapat menyebabkannya, dan kompresi akibat aneurisma adalah etiologi yang paling mungkin terjadi pada kasus ini. Namun sayangnya, pada awal muncul keluhan, tidak dilakukan pemeriksaan untuk memastikan adanya aneurisma, yaitu CT Angiografi atau MR Angiografi.

Adanya aneurisma baru dibuktikan setelah muncul manifestasi klinis baru yaitu kejang dengan tipe bangkitan fokal. Dari pemeriksaan CT kepala dan CT Angiografi didapatkan terdapat SAH, aneurisma sakular dan kesan *re-bleeding* pada SAH. Ruptur aneurisma merupakan penyebab tersering pada SAH, yaitu sebesar 75%-85%, dan kejadian *re-bleeding* paling banyak dapat terjadi pada 2-12 jam selama 24 jam pertama.⁵ Lokasi dan jenis aneurisma merupakan faktor yang menentukan risiko rupture aneurisma.⁶ Tindakan *coiling* endovaskular telah dilakukan dan pasca tindakan pasien mengalami perbaikan klinis.

Namun 3 bulan kemudian pasien kembali ke IGD karena mengalami penurunan kesadaran, dan didapatkan hidrosefalus pada pemeriksaan CT Scan Kepala. Berdasarkan onsetnya, hal ini merupakan hidrosefalus kronik yang merupakan komplikasi lanjut dari SAH, dengan insidens sebesar 8,9%-48% dari keseluruhan kasus SAH.⁵ Tindakan VP shunt dilakukan pada pasien dan dilakukan analisis CSS. Hasil analisis CSS menunjukkan gambaran Meningitis TB.

Ruptur aneurisma mikotik akibat tuberkulosis (aneurisma tuberkulosis) merupakan komplikasi yang jarang terjadi, dan umumnya kasusnya tidak dilaporkan. Aneurisma tuberkulosis dapat terjadi melalui 2 mekanisme, yaitu penyebaran hematogen yang dimulai dari emboli septik ke dinding arteri melalui vasa vasorum. Proses ini mengakibatkan terjadinya degradasi tunika media dan adventitia, proliferasi tunika intima

dan fragmentasi lamina elastika interna. Bakteri masuk ke dalam tunika intima yang selanjutnya menyebabkan arteritis dan pembentukan aneurisma. Mekanisme lain yang menyebabkan terjadinya penipisan dinding pembuluh darah adalah kerusakan tunika adventitia akibat infiltrasi eksudat inflamasi. Aliran tekanan darah pada daerah dinding pembuluh darah menyebabkan terbentuknya aneurisma.⁷

Infeksi sistem saraf pusat akibat *Mycobacterium tuberculosis* dapat menunjukkan manifestasi yang *diffuse*, berupa leptomeningitis basal atau terlokalisasi, berupa tuberculoma dan abses. Manifestasi perdarahan intrakranial pada kasus infeksi Meningitis TB dapat disebabkan oleh reaksi inflamasi pada pembuluh darah. Diagnosis dan pengobatan dini merupakan tindakan yang harus dilakukan untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian. Pada kasus ini, pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) dapat menegakkan diagnosis Meningitis TB dengan tingkat sensitivitas yang lebih tinggi.⁸

KESIMPULAN

Perdarahan subarachnoid (subarachnoid haemorrhage, SAH) merupakan kasus yang membutuhkan penanganan neurologi intervensi segera. Vasospasme, *re-bleeding* dan hidrosefalus merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada kasus ini. Meskipun jarang, ruptur aneurisma mikotik (aneurisma tuberkulosis) dapat dipikirkan sebagai salah satu etiologi SAH, sehingga diperlukan pemeriksaan terhadap cairan serebrospinal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Diringer Michael N, Zazulia Allyson R. "Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Strategies for preventing vasospasm in the intensive care unit". *Semin Respir Crit Care med.* 2017; 38:760-767.
2. Okazaki Tomoya, Kuroda Yasuhiro. "Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome". *J intensive care.* 2018;6(28):1-8.
3. Roh Jee-Hoon, Kwon Do Young, Park Moon Ho. "A case of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage with tuberculous meningitis". *Neurology Asia.* 2011; 16(2):157-161.
4. Fang C, et al. "Incidence and Etiologies of Acquired Third Nerve Palsy Using a Population-Based Method". *JAMA Ophthalmol* 2017;135(1):23-8. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4456.
5. Connolly E. Sander, et al. "Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage". *Stroke.* 2012;43:1711-1737.
6. D'Souza Stanlies. "Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage". *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27(3):222-240
7. Raj Mani Selvin Sundar, Mathasingh Asisha Janeela, Kaur Himpreet, Iyadurai Ramya. "Ruptured intracranial tuberculous aneurysm, a rare complication of central nervous system tuberculosis-A report and review of literature". *Neurology India.* 2017;65(3):626-628.
8. Zou Hai et al. "Cerebral hemorrhage due to tuberculosis meningitis: a rare case report and literature review". *Oncotarget.* 2015;6(42):45005-45009.

Hubungan Status Gizi dengan Tingkat Keparahan Stroke Di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

Andi Basuki Prima Birawa, Anna Mardiana Ritonga, Rizka Lidya Savitri
Instansi: Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta
Email: neurosainsterapan@rspon.co.id
Telepon: 081397196248

ABSTRACT

Stroke severity is an important predictor of stroke patient's outcome. Stroke is the most common case in NBC hospital which is 3.528 hospitalized cases in 2019. This study aims to determine the effect of nutritional status based on BMI scores on stroke severity. This study used retrospective cohort design. The number of research subject used in this study was 998 patients (total sampling). Variables in this study include stroke type, sex, age, nutritional status and stroke severity. Data analysis was performed in the form of univariate and bivariate analysis using chi-square test. The result of this study indicates that the highest distribution of ischemic and hemorrhagic patients in NBC were at the age ≥ 61 years old, male, normal nutritional status, and mild stroke severity. Patients with underweight nutritional status in ischemic stroke was shown statistically significant result to increase risk of stroke severity.

Keywords: National Brain Center, Nutritional Status, Stroke Severity

ABSTRAK

Tingkat keparahan stroke merupakan prediktor penting bagi keluaran pasien stroke. Stroke merupakan kasus terbanyak di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON) yaitu sebanyak 3.528 kasus rawat inap pada tahun 2019. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh status gizi berdasarkan skor IMT dengan tingkat keparahan stroke di RSPON. Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif. Jumlah subjek penelitian sebanyak 998 pasien. Variabel penelitian meliputi jenis stroke, jenis kelamin, usia, status gizi dan tingkat keparahan stroke. Analisis data yang dilakukan berupa analisis univariat dan bivariat dengan uji *chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan distribusi pasien stroke iskemik dan perdarahan di RSPON pada tahun 2019 terbanyak laki-laki, usia ≥ 61 tahun, status gizi normal, dan tingkat keparahan stroke ringan. Kategori status gizi *underweight* pada kasus stroke iskemik terbukti signifikan secara statistik meningkatkan risiko terhadap tingkat keparahan stroke yang lebih berat.

Kata Kunci: RSPON, Status Gizi, Keparahan Stroke

PENDAHULUAN

Stroke terjadi ketika pembuluh darah ke otak tersumbat atau pecah. Stroke merupakan penyebab utama kejadian kecacatan dan penyebab kedua kematian di dunia. Sebanyak 70% stroke terjadi di negara berpendapatan

menengah ke bawah. Selama 4 dekade terakhir, insiden stroke di negara berpendapatan tinggi menurun sebesar 42% sedangkan meningkat dua kali lipat di negara berpendapatan menengah ke bawah. (WHO, 2019). Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7 per 1000

penduduk di tahun 2013 menjadi 10,9 per 1000 penduduk di tahun 2018 (Riskesdas, 2018). Jumlah kasus stroke rawat inap di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON) sebanyak 3528 pada tahun 2019. Suatu analisis data dari *Global Burden of Disease Study*, sekitar 90% risiko stroke terkait dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (seperti tekanan darah tinggi, obesitas, hiperglikemia, hiperlipidemia, dan gangguan fungsi ginjal) serta 74% terkait dengan faktor risiko perilaku (seperti merokok, gaya hidup *sedentary* dan pola makan yang tidak sehat (Benjamin *et al*, 2019).

Tingkat keparahan stroke merupakan prediktor penting bagi keluaran pasien yang umumnya diukur menggunakan skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale Score*). Skor NIHSS diperoleh dari 15 komponen evaluasi, skor minimum 0 dan maksimum 42. Komponen tersebut mencakup penilaian terhadap tingkat kesadaran, pandangan, lapang pandang, kelumpuhan wajah, kekuatan motorik, ataksia, sensasi, bahasa, disatria, serta hilang atau berkurangnya atensi. Skor NIHSS merupakan penilaian yang mudah digunakan dan dapat dievaluasi dengan cepat sehingga pelayanan dan penatalaksanaan stroke dapat diberikan secara adekuat dan proporsional sesuai dengan tingkat keparahan stroke (Kogan *et al*, 2020).

WHO pada tahun 2015, memperkirakan terdapat 2,3 milyar populasi dewasa (31,3%) memiliki kategori IMT berat badan berlebih dan lebih dari 700 juta (9,6%) berkategori obesitas. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terhadap stroke. Namun, terdapat kontroversi mengenai hubungan obesitas terhadap keluaran pasien stroke. Beberapa studi melaporkan hasil bahwa peningkatan IMT berhubungan dengan semakin rendahnya mortalitas setelah stroke.

Sebuah studi (Weiping, 2017) menilai hubungan IMT dengan mortalitas dan gangguan fungsional pada pasien stroke iskemik. Studi tersebut menyatakan bahwa pasien dengan kategori IMT berat badan di bawah normal terbukti signifikan secara statistik meningkatkan risiko kematian setelah 12 bulan, kematian atau ketergantungan tinggi pada 3 dan 12 setelah serangan stroke. Sedangkan pada kategori berat badan berlebih dan obesitas tidak menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik.

RSPON merupakan rumah sakit rujukan nasional yang khusus dan komprehensif menangani masalah kesehatan otak dan saraf. Stroke merupakan kasus terbanyak di RSPON. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

pengaruh status gizi berdasarkan skor IMT dengan tingkat keparahan stroke di RSPON. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dasar untuk pencegahan keparahan stroke terutama mengenai status gizi ideal untuk pasien stroke.

METODE

Desain studi pada penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Sumber data penelitian ini diambil dari data register stroke RSPON. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis stroke iskemik dan stroke perdarahan yang terinput dalam register stroke periode 2019. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data demografi, nilai Indeks Masa Tubuh (IMT), dan skor NIHSS yang tidak lengkap. Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 998 pasien (*total sampling*). Variabel dependen penelitian ini adalah tingkat keparahan stroke (skor NIHSS), sedangkan variabel independen penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, jenis stroke, dan kategori status gizi (IMT). Kategori tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS yaitu, skor >25 sangat berat, 14-25 berat, 5-14 sedang dan <5 ringan (NIH, 2003). Sedangkan kategori indeks masa tubuh (WHO, 2019) yaitu: berat badan di bawah normal (*underweight*) (<18 kg/m²), normal (<18, 5 - 24,9 kg/m²), berat badan berlebih (*overweight*) (25 - 29,9 kg/m²) dan obesitas (≥30 kg/m²). Analisis data yang dilakukan berupa analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dengan memaparkan jumlah dan presentasi dalam bentuk tabel. Analisis bivariat dengan uji *chi-square* dengan mencantumkan nilai *p-value*, nilai *odds ratio* (OR) dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

C. Analisis Univariat

Hasil penelitian menunjukkan distribusi pasien stroke iskemik dan perdarahan terbanyak di RSPON periode 2019 adalah laki-laki, usia ≥60 tahun, status gizi normal, dan tingkat keparahan stroke ringan.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien di RSPON tahun 2019

	Stroke iskemik n (%)	Stroke perdarahan n (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	638 (63,9)	493 (64,2)
Perempuan	360 (36,1)	275 (35,8)
Usia		
<= 40 th	71 (7,1)	42 (5,5)
41 - 50 th	148 (14,8)	103 (13,4)
51 - 60 th	334 (33,5)	256 (33,3)
>= 61 th	445 (44,6)	367 (47,8)
Status Gizi		
<i>Underweight</i>	44 (5,4)	36 (4,7)
Normal	477 (47,8)	371 (48,3)
<i>Overweight</i>	351 (35,2)	277 (36,1)
Obesitas	116 (11,6)	84 (10,9)
Tingkat Keparahan Stroke		
Stroke ringan	502 (50,3)	427 (55,6)
Stroke sedang	320 (32,1)	242 (31,5)
Stroke berat	140 (14,0)	83 (10,8)
Stroke sangat berat	36 (3,6)	16 (2,1)

Data Tabel 1 menunjukkan bahwa distribusi pasien stroke iskemik dan stroke perdarahan di RSPON tahun 2019 terbanyak berdasarkan jenis kelamin adalah laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kasus stroke lebih banyak dialami pria sebesar 1,8 kali lipat dibandingkan pada wanita (Nugraha D.P et al, 2018). Dan sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa prevalensi stroke tertinggi pada jenis kelamin laki-laki pada kasus stroke iskemik maupun stroke perdarahan (Nugraha R.A et al, 2020). Rendahnya kejadian stroke pada perempuan diakibatkan karena adanya hormon esterogen yang dapat berperan menjaga integritas vaskular (Heart & Stroke Foundation, 2010)

Distribusi pasien stroke iskemik dan stroke perdarahan di RSPON tahun 2019 terbanyak berdasarkan kategori status gizi berdasarkan IMT, ditemukan pada kelompok normal kemudian *overweight*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa frekuensi kasus stroke terbanyak secara berurutan pada kategori normal, *overweight*, obesitas grade 1, dan obesitas grade 2 (Nugraha D.P et al, 2018). Hal ini juga sejalan dengan studi Weiping et al (2017) yang menyatakan bahwa status gizi terbanyak pada kasus stroke iskemik pada kelompok

status gizi normal lalu *overweight*. Namun sedikit berbeda dengan studi Skolarus et al (2014) yang menyatakan bahwa pada kasus stroke iskemik kategori IMT terbanyak pada kelompok *overweight* lalu disusul oleh kategori normal.

Distribusi pasien stroke iskemik dan stroke perdarahan di RSPON tahun 2019 terbanyak berdasarkan kategori tingkat keparahan stroke terdapat pada kelompok stroke ringan dengan tren frekuensi jumlah kasus semakin menurun seiring dengan peningkatan keparahan stroke.

D. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat besarnya hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Untuk melihat ada tidaknya hubungan tersebut dilakukan uji *Chi-square* dengan nilai p yang di teliti, dengan interval kepercayaan atau *confident interval* (CI) yang ditetapkan pada tingkat kepercayaan 95%.

Tabel 2. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Tingkat Keparahan Stroke di RSPON Tahun 2019

	Keparahan Stroke (NIHSS)			P-value
	Ringan - Sedang	Berat - Sangat Berat	OR (95% CI)	
Stroke				
Iskemik				
Normal	323 (87,1)	48 (12,9)	Ref	
<i>Underweight</i>	23 (63,9)	13 (36,1)	3,80 (1,81 - 8,01)	0,001
<i>Overweight</i>	249 (89,9)	28 (10,1)	0,76 (0,46 - 1,24)	0,269
Obesitas	74 (88,1)	10 (11,9)	0,91 (0,44 - 1,88)	0,798
Stroke Perdarahan				
Normal	69 (65,1)	37 (34,9)	Ref	
<i>Underweight</i>	8 (44,4)	10 (55,6)	2,33 (0,85 - 6,41)	0,101
<i>Overweight</i>	50 (67,6)	24 (32,4)	0,89 (0,48 - 1,68)	0,730
Obesitas	26 (81,3)	6 (18,8)	0,43 (0,16 - 1,14)	0,090

Dari analisis bivariat, didapatkan hasil bahwa kategori status gizi *underweight* pada kasus stroke iskemik terbukti signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan stroke dengan risiko 3,8 kali untuk memiliki tingkat keparahan stroke berat-sangat berat dibandingkan kelompok pasien dengan status gizi normal. Sedangkan pada jenis stroke perdarahan tidak ada satupun kategori status gizi yang berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan stroke. Hal ini sesuai dengan studi Skolarus *et al* (2014) yang menyatakan bahwa pada pasien stroke iskemik dengan status gizi *underweight* memiliki NIHSS lebih tinggi dibandingkan kelompok status gizi lainnya. Pada kelompok *overweight* dan obesitas, nilai median NIHSS menunjukkan angka yang lebih rendah dibandingkan pasien *underweight* dan normal. Studi tersebut juga mendapatkan pola hubungan antara mortalitas dengan besar IMT membentuk pola huruf U yang berarti bahwa pada pasien kategori *underweight* dan pasien dengan IMT >38 memiliki risiko kematian lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya.

Studi lain (Weiping, 2017) mendapatkan bahwa kelompok *underweight* pada kasus stroke iskemik terbukti signifikan secara statistik dapat memprediksi *unfavourable outcome*, sedangkan pada kategori *overweight* dan obesitas tidak terbukti signifikan secara statistik. Studi lain (Cho, 2020) juga mendapatkan hasil bahwa pasien stroke iskemik yang memiliki status gizi *underweight* memiliki tingkat keparahan stroke/ skor NIHSS lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kategori status gizi normal, *overweight* dan obesitas serta memiliki

risiko lebih tinggi terhadap keluaran fungsional yang buruk, sedangkan pada kelompok *overweight* dan obesitas tidak terbukti signifikan. Penelitian ini juga sesuai dengan studi Park (2019) yang mendapatkan hasil bahwa pasien stroke iskemik dengan kategori status gizi *underweight* memiliki tingkat keparahan stroke yang lebih tinggi dibandingkan kelompok status gizi lainnya. Studi Olsen *et al* (2008) mendapatkan hasil bahwa mortalitas 5 tahun pasca stroke berbanding terbalik dengan kategori IMT yang berarti bahwa risiko mortalitas terbesar pada kelompok pasien *underweight* dan risiko mortalitas terendah pada kelompok *overweight* dan obesitas yang menunjukkan nilai protektif. Studi (Skolarus *et al*, 2014) juga menyatakan pada pasien stroke iskemik hubungan antara mortalitas dan status gizi terbukti signifikan secara statistik pada kelompok *underweight* yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan risiko terhadap mortalitas 3 bulan. Studi Ryu *et al* (2011) juga menyatakan bahwa pada pasien Asian dengan stroke iskemik, skor IMT berbanding terbalik dengan tingkat keparahan stroke. Serta hubungan IMT dan mortalitas post-stroke signifikan secara statistik pada pasien *underweight*. Pada TEMPiS trial (2013), pasien stroke dengan status gizi *underweight* memiliki risiko tertinggi terhadap mortalitas, stroke berulang, dan gangguan fungsional dibandingkan risiko pada kelompok status gizi lainnya.

Asosiasi status gizi *underweight* dan peningkatan tingkat keparahan stroke dapat diakibatkan oleh kerentanan pasien *underweight* terhadap penyakit penyerta seperti infeksi ataupun keganasan yang dapat mengakibatkan

prognosis yang buruk pada pasien. Selain itu, pasien *overweight* dan obesitas dengan cadangan metabolisme yang lebih menjadi kurang terpengaruh dari disregulasi metabolik pada kejadian stroke dibandingkan pada pasien *underweight* sehingga menyebabkan pasien *underweight* memiliki risiko terhadap tingkat keparahan stroke yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kategori status gizi lainnya (Scherbakov N, 2011).

SIMPULAN DAN SARAN

RSPON merupakan rumah sakit rujukan nasional di Jakarta yang khusus dan komprehensif menangani masalah kesehatan otak dan saraf. Stroke merupakan kasus terbanyak di RSPON. Distribusi pasien stroke iskemik dan perdarahan di RSPON pada tahun 2019 terbanyak ditemukan pada pasien laki-laki, usia ≥ 61 tahun, status gizi normal, dan tingkat keparahan stroke ringan. Kategori status gizi *underweight* pada kasus stroke iskemik terbukti signifikan secara statistik meningkatkan risiko terhadap tingkat keparahan stroke yang lebih berat, sedangkan kelompok status gizi lainnya tidak terbukti secara statistik. Hal tersebut menjadi dasar pencegahan keparahan stroke terutama dalam hal monitoring status gizi pada pasien stroke. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain studi prospektif sehingga dapat mengevaluasi variabel secara lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Benjamin et al. 2019. Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report from the American Heart Association. Volume 139, Issue 10, Pages e56-e528. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000659>. Diunduh 17 November 2021.
- Cho., B.H., et al. 2020. "Association between body mass index and stroke severity in acute ischemic stroke with non-valvular atrial fibrillation". *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.14304>
- Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ (2013), "Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischemic attack: observations from the TEMPIS trial". *Eur Heart J* 34: 268–277. PMID:23076781
- Heart and Stroke Foundation., "A Perfect Storm of Heart Disease Looming on Our Horizon.," *Heart. stroke Found.*, 2010.
- Kogan, E., Twyman K., Alberts M. 2020. *BMC Journal*; 20: 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950922/#:po=40.4762>. Diunduh 17 November 2021.
- NIH stroke scale International. Available from: www.nihstrokescale.org. Diunduh 17 November 2021.
- Nugraha, D.P., Bebasari E., Wardani Y. 2018. Profil Pasien Stroke di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *JIK*. Jilid 12, Nomor 1, Hal 52 - 56.
- Nugraha, R.A., Astari, R.V., Herardi, Ryan. 2020. Perbandingan Profil Lipid Darah pada Pasien Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik di RSUD Fatmawati tahun 2018. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK)*. Hal 8 - 14.
- Olsen TS, Dehrendorf C, Petersen HG, Andersen KK (2008), "Body mass index and poststroke mortality". *Neuroepidemiology* 30: 93–100. PMID:1830924
- Ovbiagele, B. dan Nguyen-Huynh, M.N. 2011, *Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy*, The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, no. 8, pp. 310-329. Diunduh 18 November 2021.
- Park, H. et al. "Body Mass Index and Prognosis in Ischemic Stroke Patients with Type 2 Diabetes Mellitus". *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 563
- Ryu WS, Lee SH, Kim CK, Kim BJ, Yoon BW (2011) "Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke". *Cerebrovasc Dis* 32: 170–176. PMID:21849776
- Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W (2011), "Body weight after stroke: lessons from the obesity paradox". *Stroke* 42: 3646–3650. PMID:21960580
- Skolarus, L.E et al. "Association of Body Mass Index and Mortality After Acute Ischemic Stroke". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 64 - 69.
- Weiping S et al. "Association of Body Mass Index with Mortality and Functional Outcome after Acute Ischemic Stroke". *Scientific Report*. 2017; 7: 2507
- WHO. 2004. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*:363 (157-163). Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/bmi_asia_strategies.pdf. Diunduh 18 November 2021
- WHO. 2019. World Stroke Day 2019. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/news/speeches/detail/world-stroke-day-2019>. Diunduh 18 November 2021.

Evaluasi Penggunaan *rtPA* (Alteplase) pada Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta tahun 2019

Fransisca Dhani K¹ Siti Darmayanti² dan Jenny Pontoan³
Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta¹
Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional^{2,3}

ABSTRACT

Acute ischemic stroke is one of leading causes of death and disability throughout the world. One of its medications is thrombolytic therapy. The aim of this study is to identify the characteristics of acute ischemic patients, dose of *rtPA*, LOS at SCU, NIHSS score alteration, side effects, and the relationship between dose, neurological function and side effects. This research is a descriptive study with retrospective data collection and purposive sampling technique. The results showed that the characteristics of the largest sample were male (78%), age 56-67 years (41%), and body weight 61-70 kg (46%). The most widely used dose is 0.6 mg/kg (46%). LOS of patients at SCU is 1-4 days. Neurological improvement happened in 73% patients. The biggest score improvement was 12 points. Improvement but also worsening, most occurred at dose of 0.6 mg/kg. Number of side effects are 25 events (23%) where 96% minor bleeding and 4% fever.

Keywords: Ischemic Stroke, Thrombolytic Therapy, Alteplase, Outcome

ABSTRAK

Stroke iskemik akut merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Salah satu terapinya adalah terapi trombolitik (*rtPA*). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik pasien iskemik akut, dosis *rtPA* yang diberikan, LOS selama di SCU, perubahan skor NIHSS, efek samping yang ditimbulkan serta hubungan dosis dengan fungsi neurologis dan efek samping. Penelitian ini bersifat deskriptif dengan pengumpulan data secara retrospektif dengan teknik pengambilan sampel *purposive sampling*. Hasil penelitian menunjukkan jenis kelamin terbanyak laki – laki (78%), usia terbanyak 56-67 tahun (41%), berat badan dominan 61-70kg (35%). Dosis yang paling banyak digunakan adalah 0.6mg/kgbb (46%). LOS pasien selama di SCU adalah 1-4 hari. 73% pasien mengalami perbaikan neurologis, dengan nilai terbesar 12 poin NIHSS. Perbaikan namun sekaligus perburukan paling banyak terjadi pada dosis 0,6mg/kgbb. Terdapat efek samping sebanyak 25 kejadian (23%), terdiri dari 96% pendarahan minor dan 4% demam.

Kata Kunci: Stroke Iskemik, Terapi Trombolitik, Alteplase, Outcome

PENDAHULUAN

Penyakit stroke merupakan pembunuh terbesar nomor dua setelah penyakit jantung, yang bertanggung jawab atas 11% dari total kematian¹. Stroke juga penyebab disabilitas ketiga di dunia. Data *World Stroke Organization* menunjukkan bahwa setiap tahunnya ada 13,7 juta kasus stroke baru dan sekitar 5,5 juta kematian terjadi akibat penyakit stroke². Berdasarkan Hasil Riset Kesehatan Dasar, prevalensi pengidap stroke meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018. Prevalensi penyakit stroke tertinggi terjadi di Kalimantan Timur (14,7%), Yogyakarta (14,6%), dan Sulawesi Utara (14,2%)³.

Pada acuan PPK neurologi yang telah ditetapkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia pada tahun 2016, tatalaksana spesifik kasus stroke iskemik terdiri dari trombolisis intravena dengan alteplase dosis 0.6-0.9mg/kg BB, terapi endovascular dengan trombektomi mekanik, manajemen hipertensi, manajemen gula darah, pencegahan stroke sekunder dengan antiplatelet atau antikoagulan, pemberian neuroprotektor, perawatan di unit stroke serta neurorestorasi atau neurorehabilitasi.⁴

Di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi telah dilakukan penanganan 6 pasien stroke akut dengan trombolisis intravena, dengan adanya CODE STROKE yang baik dari yang disarankan oleh Guideline Stroke 2013 yaitu 1 jam, dosis yang digunakan 0,6 mg/kgBB berdasarkan studi Japan Alteplase Clinical Trial (JACT 2006), 6 kasus tersebut didapatkan onset rata-rata 2 jam. Pasien tersebut mengalami penurunan nilai NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) dalam beberapa jam *post* trombolisis dan beberapa hari berikutnya, dimana semakin rendah skor NIHSS semakin ringan gejala strokenya. 1 kasus pasien trombolisis ke 5 dengan onset 30 menit mengalami stroke iskemik ulang padahari ketiga paska trombolisis. Rata-rata perbaikan pada pasien trombolisis intravena dari 6 kasus pasien tersebut didapatkan penurunan skor NIHSS 2-4 poin(perbaikan)⁵.

Berdasarkan latar belakang tentang penggunaan *rtPA* (alteplase) pada pasien stroke iskemik, adanya variasi dosis dalam tatalaksana pemberian serta permasalahan efek samping yang mungkin terjadi terkait penggunaan terapi alteplase tersebut, maka dapat dilakukan studi untuk mengkaji lebih jauh bagaimana penggunaan alteplase di rumah sakit sebagai upaya untuk meningkatkan mutu dan kualitas kesehatan pasien. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. DR. dr. Mahar Mardjono Jakarta (RSPON) dengan pertimbangan bahwa rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit rujukan utama penyakit stroke.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif evaluatif, dilakukan terhadap sekumpulan objek yang biasanya bertujuan untuk melihat gambaran fenomena yang terjadi pada populasi tertentu. Penelitian dilakukan secara retrospektif atau studi yang didasarkan pada catatan medis, mencari mundur sampai waktu peristiwanya terjadi di masa lalu. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu metode *non probability sampling*. *Nonprobability*, juga disebut dengan non peluang, adalah sampel yang dengan sengaja diambil dan bersifat subjektif. Teknik non probability sampling yang digunakan untuk pengambilan sampel penelitian adalah *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel secara sengaja yang memenuhi kriteria inklusi.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik yang menerima terapi *rtPA* di RSPON periode 2019. Jumlah sampel adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien RSPON dengan diagnosis stroke iskemik yang diterapi dengan *rtPA* (alteplase) di Instalasi Gawat Darurat dan Stroke Care Unit (SCU) dan memiliki catatan rekam medik lengkap dan jelas periode Januari □ Desember 2019. Data dicatat dalam lembar pengumpulan data yang meliputi nama dan nomor rekam medis pasien, jenis kelamin, umur, berat badan, skor NIHSS awal, *post* *rtPA* dan saat keluar dari SCU, dosis *rtPA* yang diberikan (range dosis rendah 0,6mg/kgBB □ dosis standar 0,9mg/kgBB), Length of Stay (LOS) selama di SCU dan kejadian efek samping yang dialami pasien.

Data yang diperoleh diolah menjadi nilai persentase dan dianalisis untuk mengetahui hubungan antara dosis yang diberikan dengan nilai NIHSS, LOS dan kejadian efek samping dari pasien stroke iskemik di RSPON.

HASIL

Terdapat 111 sampel dalam penelitian ini, memiliki karakteristik berdasarkan jenis kelamin, umur, berat badan, dosis yang diberikan dan waktu rawat (LOS) seperti pada tabel 1. Tabel 1 menunjukkan hasil bahwa responden yang mengalami stroke iskemik yang diberikan terapi *rtPA* (Alteplase) adalah sebagian besar laki-laki (78%) dengan rentang umur 56-67 tahun (41%), serta berat badan Sebagian besar di rentang 61-70 kg (35%). Dosis yang diberikan paling banyak adalah dosis 0.6mg/kgbb sebanyak 51 pasien (46%) dan lama rawat pasien selama di SCU adalah 1-4 hari yaitu sebanyak 102 (92%) pasien.

Tabel 1. Distribusi Pasien Stroke Iskemik dengan Terapi *rtPA* (Alteplase)

Variabel	Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	87	78
Perempuan	24	22
Jumlah	111	100
Usia		
18 □ 30	0	0
31 □ 42	4	4
43 □ 55	41	37
56 □ 67	46	41
>67	20	18
Jumlah	111	100
Berat Badan (kg)		
31 □ 40	1	1
41 □ 50	7	6
51 □ 60	30	27
61 □ 70	39	35
>70	34	31
Jumlah	111	100

Tabel 1 (Lanjutan). Distribusi Pasien Stroke Iskemik dengan Terapi *rtPA* (Alteplase)

Variabel	Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
Dosis (mg/kgbb)		
0.6	51	46
0.7	2	2
0.8	11	10
0.9	47	42
Jumlah	111	100
LOS di SCU (hari)		
1-4	102	92
5-8	7	6
9-12	2	2
Jumlah	111	100

Gambaran Pasien Stroke Iskemik yang diberikan terapi *rtPA* (Alteplase) berdasarkan Nilai NIHSS atau Defisit Neurologi dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Pasien Stroke Iskemik Berdasarkan Nilai *NIHSS*

Defisit Neurologi (Skor <i>NIHSS</i>)	Pre <i>rtPA</i>		24 jam Post <i>rtPA</i>		Saat Discharge <i>SCU</i>	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Ringan (< 5)	40	36	60	54	67	61
Sedang (6 □ 14)	60	54	47	42	34	31
Berat (15 □ 24)	11	10	4	4	8	8
Sangat Berat (> 25)	0	0	0	0	0	0
Jumlah	111	100	111	100	109	100

Tabel 2 menunjukkan pasien stroke iskemik yang diberikan terapi *rtPA* (Alteplase) berdasarkan defisit neurologi atau keparahan stroke. Saat Pre *rtPA* paling banyak berada pada kategori strok sedang (skor NIHSS 6-14) yaitu sebanyak 54% dan setelah perawatan pasien di *SCU* defisit neurologi

terbanyak berubah menjadi ringan (skor NIHSS <5) yaitu sebesar 61%. Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang diberikan *rtPA* (Alteplase) mengalami perbaikan defisit neurologi.

Gambaran pasien yang mengalami perbaikan dan penurunan defisit neurologi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Gambaran Perbaikan dan Perburukan Nilai *NIHSS* atau Defisit Neurologi Pasien Stroke Iskemik

Dosis	Perbaikan		Perburukan		Tetap		Jumlah		Nilai min penurunan	Nilai max penurunan	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)			
0.6 mg/kgbb	37	74	7	14	6	12	50	100	0	12	
0.7 mg/kgbb	2	100	0	0	0	0	2	100	3	11	
0.8 mg/kgbb	10	91	1	9	0	0	11	100	2	12	
0.9 mg/kgbb	31	67	4	9	11	24	46	100	0	12	
Jumlah							109				

Tabel 3 menunjukkan terjadinya perubahan defisit neurologi baik yang mengalami perbaikan ataupun perburukan setelah diberikan terapi *rtPA*, namun juga terdapat nilai tetap. Data diperoleh dengan membandingkan nilai NIHSS pasien pada hari pertama dan hari keluar dari *SCU*. Dari 111 pasien, terdapat 2 pasien yang meninggal sehingga hanya 109 pasien di *SCU* yang dapat dilihat perubahan pada nilai NIHSSnya karena pasien yang meninggal tidak diperiksa dan tidak dicatat nilai NIHSS keluarnya.

Sedangkan gambaran pasien yang mengalami efek samping dapat dilihat dalam tabel 4.

Tabel 4. Gambaran Efek Samping Obat yang Terjadi Berdasarkan Dosis yang Diberikan

Dosis	Jumlah Kejadian	Keterangan
0.6mg/kgbb	1	Demam
	13	Pendarahan minor
0.7mg/kgbb	1	Pendarahan minor
0.8mg/kgbb	3	Pendarahan minor
0.9mg/kgbb	7	Pendarahan minor
Total	25	

Sedangkan gambaran pasien yang mengalami efek samping dapat dilihat dalam tabel 4.

Tabel 4. Gambaran Efek Samping Obat yang Terjadi Berdasarkan Dosis yang Diberikan

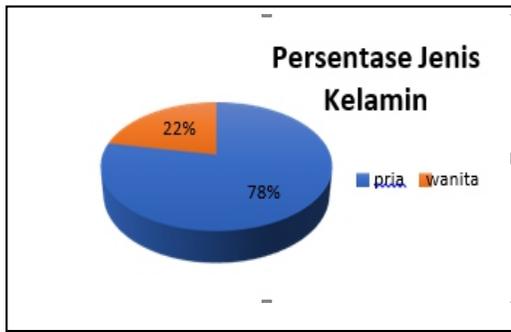
Dosis	Jumlah Kejadian	Keterangan
0.6mg/kgbb	1	Demam
	13	Pendarahan minor
0.7mg/kgbb	1	Pendarahan minor
0.8mg/kgbb	3	Pendarahan minor
0.9mg/kgbb	7	Pendarahan minor
Total	25	

Tabel 4 menunjukkan efek samping yang terjadi saat diberikan terapi *rtPA* (Alteplase) pada beberapa pasien, yaitu dengan total kejadian 25 pasien (23%) yang mengalami efek samping dan terdapat paling banyak pada dosis 0.6mg/kgbb. Sebagian besar efek samping yang terjadi adalah pendarahan minor (pendarahan pada gusi dan sekitar mulut) yaitu sebanyak 24 kejadian dan 1 kejadian demam.

PEMBAHASAN

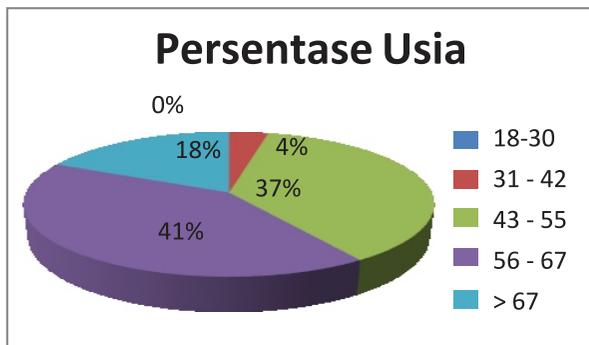
Hasil penelitian menunjukkan dari 111 penderita stroke iskemik yang diberikan terapi *rtPA* (Alteplase), paling banyak berjenis kelamin laki-laki (78%). Hal ini menggambarkan bahwa insiden stroke lebih tinggi terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil ini serupa dengan penelitian Kesuma, et.al (2019) yang memperoleh data sebanyak 70,8% stroke iskemik

yang dirawat inap di RSUD Klungkung berjenis kelamin laki-laki dan 29,2% berjenis kelamin perempuan. Penelitian yang dilakukan Kabi (2015) di Rumah Sakit Professor Dr. R. D. Kandou Manado pada Juli 2012 – Juni 2013 menyatakan bahwa sebanyak 55% pasien stroke iskemik berjenis kelamin laki-laki dan 27% berjenis kelamin perempuan. Secara keseluruhan angka insidensi stroke iskemik pada laki-laki 1,25 kali lipat lebih tinggi dibandingkan perempuan. Laki-laki lebih rentan untuk terkena stroke iskemik sedangkan perempuan lebih cenderung untuk terkena stroke hemoragik dan memiliki risiko kematian dua kali lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hal ini dikarenakan faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi pada stroke iskemik adalah hipertensi, kolesterol tinggi, diabetes, merokok, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik.



Gambar 1. Persentase Penderita Stroke Iskemik yang Mendapatkan Terapi *rtPA* Berdasarkan Jenis kelamin

Data mengenai risiko berdasarkan jenis kelamin telah mengungkapkan laki-laki memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk faktor risiko seperti merokok, kolesterol tinggi, penyakit arteri koroner, dan penyakit arteri perifer. Penelitian menunjukkan bahwa perempuan mengalami efek neuroprotektif sebelum menopause yang berkaitan dengan hormon estrogen dan cenderung memiliki risiko stroke yang lebih rendah antara usia 40 sampai dengan 75 tahun, dibandingkan dengan laki-laki, tetapi setelah 75 tahun,



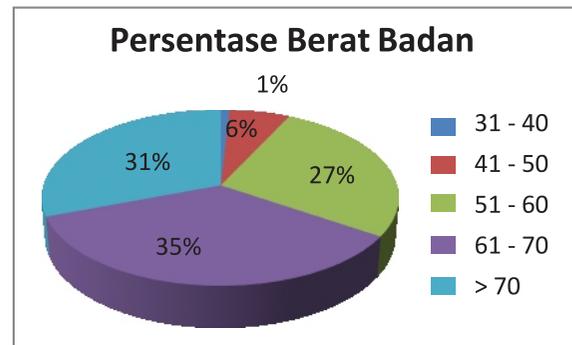
Gambar 2. Persentase Penderita Stroke Iskemik yang Mendapatkan Terapi *rtPA* Berdasarkan Usia

Dari hasil pengamatan didapatkan bahwa pasien stroke iskemik yang dirawat di RSPON mayoritas memiliki berat badan antara 61-70 kg, yaitu sebanyak 39 (35%) pasien. Penelitian Munir menyatakan berat badan kurang dapat meningkatkan risiko terhadap penyakit infeksi, sedangkan berat badan lebih akan meningkatkan risiko terhadap penyakit degeneratif. Individu yang mengalami kelebihan berat badan mengalami penurunan yang signifikan terhadap harapan hidup. Disamping itu kelebihan berat badan juga rentan terjangkit hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, yang semuanya meningkatkan risiko strok. Dosis yang lebih sering digunakan adalah dosis kecil 0.6mg/kgbb sebanyak 51 pasien (46%) kemudian dosis standar 0.9mg/kgbb sebanyak 47 pasien (42%), dosis 0.8mg/kgbb sebanyak 11

perempuan mengalami sekitar 50% risiko lebih besar untuk stroke daripada laki-laki.

Pasien stroke iskemik yang diberikan terapi *rtPA* paling banyak ditemukan dengan rentang usia antara 56 - 67 tahun, yaitu sebanyak 46 (41%) pasien. Pada rentang usia 43 - 55 dan 56 - 67 paling banyak terkena stroke. Meningkatnya penderita stroke usia muda lebih disebabkan pola hidup, terutama pola makan tinggi kolesterol. Berdasarkan pengamatan di berbagai rumah sakit, justru stroke di usia produktif sering terjadi akibat kesibukan kerja yang menyebabkan seseorang jarang olahraga, kurang tidur, dan stres berat.⁷

Batasan usia pemberian trombolisis IV umumnya di usia 80 tahun, namun hanya sedikit data yang mendukung batasan ini. Berbagai penelitian menunjukkan pasien berusia lebih tua masih mendapatkan efek dan tingkat keamanan yang sama. Trombolisis IV dapat dilakukan pada pasien berusia tua namun dengan risiko kematian lebih tinggi. Penelitian lainnya menunjukkan usia sebagai nilai prognosis yang memperburuk. Pasien berusia muda memiliki prognosis lebih baik setelah trombolisis.⁸

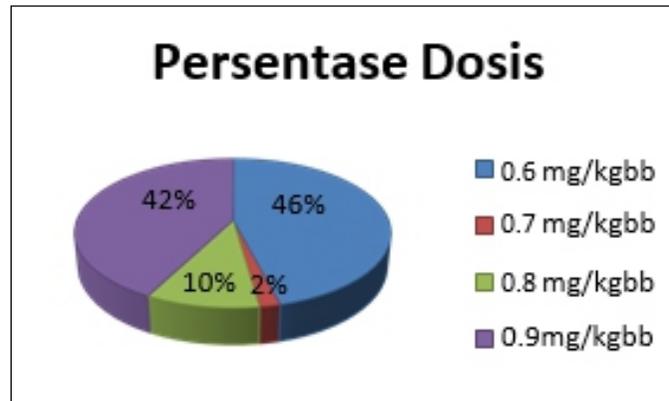


Gambar 3. Persentase Penderita Stroke Iskemik yang Mendapatkan Terapi *rtPA* Berdasarkan Berat Badan

pasien (10%) dan yang paling sedikit digunakan adalah dosis 0.7mg/kgbb. Variasi dosis 0.7 dan 0.8 mg/kgbb, menurut hasil pengamatan peneliti dan hasil wawancara, timbul akibat pembulatan dosis yang disesuaikan dengan jumlah sediaan per vial. Dosis standar *rtPA* (alteplase, Actilyse, Boehringer Ingelheim, Jerman) yang direkomendasikan adalah 0.9mg/kgbb, namun alteplase intravena dosis rendah telah disetujui di Jepang untuk pengobatan stroke iskemik akut dalam waktu 3 jam setelah onset. Persetujuan ini didasarkan pada *single-arm study*, Japan Alteplase Clinical Trial, yang menunjukkan bahwa efikasi klinis dan keamanan alteplase dosis rendah pada populasi Jepang (0,6 mg/kg berat badan; maksimum 60 mg) sebanding dengan efektivitas dan keamanan alteplase dosis standar pada populasi

lain (0,9 mg/kg berat badan; maksimum 90 mg).¹⁰ Begitu pula hasil penelitian dari C.S. Anderson *et al* yang menyatakan bahwa hasil klinis yang dihasilkan oleh dosis 0.6mg/kgbb sama atau sebanding dengan dosis standar 0.9mg/kgbb, serta lebih sedikit terjadinya faktor pendarahan intraserebral. Gejala pendarahan

terlihat namun dapat diantisipasi dan ditangani sehingga pendarahan dapat dihentikan dengan cepat.¹¹ Efek yang dihasilkan sama bila pemberian dosis di bawah dosis standar yang mungkin menjadi salah satu faktor pemberian rentang dosis antara 0.6mg/kgbb □ 0.9mg/kgbb.



Gambar 4. Persentase Penderita Stroke Iskemik yang Mendapatkan Terapi *rtPA* Berdasarkan Dosis yang Diberikan

Dari hasil penelitian didapatkan jumlah lama waktu rawat inap terbanyak selama di Stroke Care Unit (SCU) hingga dipindahkan ke ruang rawat inap biasa adalah 1 □ 4 hari yaitu sebanyak 102 (92%) pasien. Lama waktu rawat selama di SCU dilihat berdasarkan perbaikan nilai NIHSS atau fungsi neurologisnya, bila fungsi neurologis dan hasil *follow up* CT Scan mulai membaik maka pasien dapat dipindahkan ke ruang rawat biasa, namun bila mengalami pemburukan atau tidak mengalami perbaikan maka pasien harus ditangani lebih lanjut. Sementara itu, dari penelitian ini didapatkan defisit neurologis ringan pada *pre rtPA* sebesar 36%, *post rtPA* sebesar 54% dan pada saat keluar dari SCU sebesar 61%; defisit neurologis sedang pada *pre rtPA* sebesar 54%, *post rtPA* sebesar 42% dan pada saat keluar dari SCU sebesar 31%; serta defisit neurologis berat pada *pre rtPA* sebesar 10%, *post rtPA* sebesar 4% dan pada saat keluar dari SCU sebesar 7%.

Perbaikan nilai NIHSS pada penelitian ini terjadi pada setiap dosis yang diberikan dengan perbaikan fungsi neurologis paling sedikit 1 poin dan terbesar adalah 12 poin skor NIHSS, hal ini menandakan hasil terapi seperti yang diharapkan. Pada NINDS *trial* hasil *primary end point* adalah pemulihan neurologis dalam 24 jam, diindikasikan sebagai perbaikan fungsi neurologis paling sedikit 4 poin berdasarkan skor NIHSS.¹² Pada penelitian ini penurunan skor NIHSS lebih banyak terjadi pada dosis 0.6mg/kgbb dibandingkan dosis standar yang membuktikan bahwa dosis kecil tidak lebih buruk dari dosis standar dan sama mengunggulkannya dengan dosis standar.

Terdapat 17 pasien yang tidak mengalami perubahan skor NIHSS, yaitu 12% pasien yang menerima dosis 0.6mg/kgBB dan 24% pasien yang menerima dosis 0.9mg/kgBB. Sementara itu, terdapat 12 pasien yang mengalami pemburukan nilai NIHSS. Pemburukan nilai NIHSS pada penelitian ini lebih sering terjadi pada pasien dengan stroke sedang (6 □ 14) dan stroke berat (15 □ 24). Pasien dengan dosis 0.6mg/kgbb memiliki persentase terbesar untuk pemburukan nilai yaitu 6% atau sebanyak 7 pasien. Terdapat 2 pasien yang tidak dicatat skor NIHSS atau tidak dapat dilihat perbaikan fungsi neurologisnya karena kematian saat masa perawatan di SCU. Terjadinya hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi perkembangan pasien yang tidak dinilai dalam penelitian ini.

Ada banyak faktor yang mempengaruhi *outcome* terapi *rtPA*. Pada penelitian Tseng, *et al* (2020), riwayat kesehatan dan hasil uji laboratorium dianggap variabel yang menarik untuk menentukan faktor risiko. Di antara 643 pasien yang memenuhi kriteria sampel, 537 (83,5%) memiliki *outcome* yang baik, sementara 106 (16,5%) pasien memiliki *outcome* yang buruk. Dalam analisis multivariabel, faktor risiko yang terkait dengan *outcome* yang buruk adalah jenis kelamin perempuan, indeks keparahan stroke (SSI) yang lebih tinggi, kadar glukosa serum yang lebih tinggi, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) yang rendah, trombositopenia dan anemia. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor risiko tersebut yang dapat mempengaruhi hasil terapi trombolitik (*rtPA*) pada pasien stroke iskemik di RS PON¹³.

Keberhasilan pemberian terapi rtPA sangat tergantung dengan waktu pemberian terapi. Pemberian terapi rtPA dalam waktu 0-90 menit dapat mengurangi komplikasi sebesar 9,6%, pemberian terapi rtPA dalam waktu 91-180 menit sebesar 10,5%, dan pemberian terapi rtPA dalam waktu 181-270 menit sebesar 11,7%. Studi ECASS III yang melibatkan 821 pasien memperlihatkan bahwa pasien yang diterapi dengan tPA 3-4,5 jam setelah onset stroke memiliki keluaran yang lebih baik setelah 90 hari.¹⁴

Dari penelitian ini didapatkan efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan rt-PA pada pasien stroke iskemik di RSPON tahun 2019 sebanyak 25 kejadian (23%) dan sebagian besar efek samping yang terjadi adalah pendarahan minor (pendarahan padagusi dan sekitar mulut) yaitu sebanyak 24 kejadian, 1 kejadian demam dan tidak ditemukan efek samping yang berbahaya seperti pendarahan intrakranial dan hipotensi.

Berdasarkan hasil yang didapatkan efek samping yang paling banyak terjadi berada pada dosis 0,6mg/kgbb, hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang, *et al*¹⁰ dan Anderson, *et al*¹¹ yang menunjukkan lebih sedikit kejadian efek samping yang terjadi dalam penggunaan dosis rendah (dosis 0,6mg) dari pada penggunaan dosis standar. Perdarahan intraserebral simptomatik terjadi pada 1,0% peserta dalam kelompok dosis rendah dan pada 2,1% peserta dalam kelompok dosis standar.¹¹ Kelemahan penelitian ini adalah pengumpulan data secara retrospektif, sehingga temuan efek samping ini kemungkinan belum akurat karena hanya berdasarkan data-data yang terdokumentasi di rekam medis pasien tanpa pengamatan secara langsung.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi rtPA dengan jenis kelamin laki-laki (78%) lebih banyak dari perempuan (22%). Dari semua pasien stroke iskemik yang diberikan terapi rtPA rentang usia terbanyak adalah 56-67 tahun sebanyak 41%, dengan berat badan paling banyak 61-70 kg (35%). Lama rawat selama di SCU sebelum dipindahkan ke ruang rawat biasa paling banyak adalah selama 1-4 hari (92%). Dosis yang paling banyak digunakan adalah dosis 0,6mg/kgbb sebanyak 46%. Terdapat perubahan defisit neurologi atau skor NIHSS dengan perbaikan neurologis 80 pasien (72%), perburukan neurologis 12 pasien (11%) dan nilai tetap 17 pasien (13%). Perbaikan nilai terbesar adalah 12 poin. Perbaikan namun sekaligus perburukan nilai NIHSS paling banyak terjadi pada dosis 0,6mg/kgbb dibandingkan dosis standar 0,9mg/kgbb. Efek samping

sebanyak 23% dengan pendarahan minor 24 kejadian (96%) dan demam 1 kejadian (4%). Efek samping paling banyak terjadi pada dosis 0,6mg/kgbb sebanyak 15 kejadian (14%). Perlu penelitian lebih lanjut secara prospektif sehingga dapat mengamati secara langsung perkembangan pasien termasuk kejadian efek samping serta mengamati hubungan beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi rtPA.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). (2020). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, diakses tanggal 5 Juni 2021.
2. Pusdatin Kemenkes (2019). *Stroke, don't be the One*. Infodatin, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
3. Balitbang Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar: RISKESDAS*. Jakarta:Balitbang Kemenkes RI
4. PERDOSSI. (2016). *Acuan Panduan Praktik Klinis Neurologi*. Himpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
5. Ditjen Yankes. (2017). *Code Stroke RS Stroke Nasional Bukit Tinggi*. <http://yankes.depkes.go.id/read-peringatan-hari-sumpah-pemuda-dirsup-sanglah-denpasar-3011.html> diakses tanggal 18 Agustus 2019.
6. Kesuma, *et al* (2019). [Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko stroke iskemik berdasarkan stroke risk scorecard di RSUD Klungkung]. *Intisari Sains Medis* 2019, Volume 10, Number 3: 720-729, <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/viewFile/397/413>.
7. Budi, Hendri, *et al* (2019). [Faktor Risiko Stroke pada Usia Produktif di Rumah Sakit Stroke Nasional (RSSN) Bukit Tinggi]. *JPPNI* Vol. 03/no.03/Desember 2018-Maret 2019, <http://www.jurnalppni.org/ojs/index.php/ippni/article/download/163/63>
8. Tangkudung, G., *et al* (2020). [Tatalaksana Stroke Iskemik Akut dengan Trombolisis Intravena: Suatu Serial Kasus]. *Jurnal Sinaps*, Vol. 3, No. 2 (2020), hlm. 1-12.
9. Munir, N. W., Musfirah, A. (2019). [Analisa gambaran Kolaborasi Petugas Kesehatan Dalam Penurunan Berat Badan Pasien Stroke Iskemik]. *Journal of Islamic Nursing*. Vol. 04. No. 01. Hal. 71-77.
10. Wang, Xia, *et al* (2017). [Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients with Acute Ischemic Stroke, Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial]. *JAMA Neurol*. 2017;74(11):1328-1335. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2286, <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2656324>.
11. Anderson, C.S., T. Robinson., R.I Lindley., H. Arima, P.M. Lavados *et al*.(2016). [Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke]. *The New England Journal of Medicine*. 374;24. 2313-2323.
12. Rilianto, Benny. (2016). [Terapi Trombolitik Intravena untuk Stroke Iskemik Akut - Hambatannya di Negara Berkembang]. *CDK-247*/Vol. 43. No. 12. Hal 946-951
13. Tseng, Yi-Ju, *et al* (2020). [Risk Factors Associated with Outcomes of Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 618; doi:10.3390/ijerph17020618
14. Mutiarasari, Diah. (2019). [Ischemic Stroke: Symptoms, Risk Factors, and Prevention]. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Medika Tadulako*, Vol. 6 No. Hal 60-73

LAPORAN KASUS VENTRIKULITIS PASCA CRT DI RUMAH SAKIT PUSAT OTAK NASIONAL

Harley Ulaan*, Eka Musridharta**

*Departement of Neurology, Medical Faculty Sam Ratulangi University, Manado, Indonesia

**Neuroemergency-Neurointensive Care, National Brain Center Hospital, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Ventrikulitis adalah suatu peradangan pada lapisan ependymal ventrikel serebral, biasanya akibat infeksi sekunder. Infeksi pada ventrikuloperitoneal shunt sebanyak 2-27% dan sebagian besar infeksi disebabkan oleh *Staphylococcus* (36,3%), lalu *E.coli* dan *Klebsiella*. Pada kasus ini akan dibahas pasien dengan Meningioma yang sudah menjalani beberapa prosedur operasi dan juga sempat mengalami infeksi meningitis bakterialis yang berasal dari sinusitis, yang kemudian menjalani prosedur pemasangan ventrikuloperitoneal shunt. Diduga ventriculitis dapat berasal dari pemasangan dari ventrikuloperitoneal shunt. Dan pada pasien ini dilakukan terapi antibiotik intratekal.

Kata Kunci: Ventrikulitis

ABSTRACT

Ventriculitis is an inflammation of the ependymal lining of the cerebral ventricles, usually as a result of secondary infection. Infection in ventriculoperitoneal shunt was 2-27% and most of the infections were caused by *Staphylococcus* (36.3%), then *E. coli* and *Klebsiella*. In this case, a patient with meningioma who has undergone several surgical procedures and also had a bacterial meningitis infection originating from sinusitis will discuss the patient, who then underwent a ventriculoperitoneal shunt insertion procedure. It is suspected that ventriculitis can result from insertion of a ventriculoperitoneal shunt. And in this patient intrathecal antibiotic therapy is performed.

Keywords: Ventriculitis

PENDAHULUAN

Ventrikulitis adalah suatu peradangan pada lapisan ependymal ventrikel serebral, biasanya akibat infeksi sekunder. Infeksi sekunder meliputi meningitis (bakteri dan virus), abses serebral dengan ruptur intraventricular, terkait dengan kateter (berhubungan dengan shunt atau EVD), trauma, kebocoran cairan serebrospinal (*LCS leakage*), komplikasi bedah saraf, komplikasi kemoterapi intratekal. Dalam kasus ini akan dibahas pasien dengan Meningioma yang telah menjalani beberapa prosedur operasi dan juga sempat mengalami infeksi meningitis bakterialis yang berasal dari sinusitis, yang kemudian menjalani prosedur

pemasangan ventrikuloperitoneal shunt. Diduga ventriculitis dapat berasal dari pemasangan dari ventrikuloperitoneal shunt.

Pemasangan EVD berhubungan dengan risiko terjadinya infeksi lainnya. Namun, tatalaksana yang menjadi pilihan dan terbukti paling efektif adalah pemberian antibiotik dengan pencabutan shunt yang disertai langsung dengan pemasangan EVD atau pungsi ventrikel yang diikuti dengan pemasangan VP shunt kembali setelah CSF kembali steril. Dalam kasus ini akan di bahas penyebab

yang paling mungkin sehingga terjadinya ventrikulitis dan terapi apa saja yang dapat diberikan sehingga dapat menjadi salah satu terapi pilihan pada pasien ini, yaitu terapi antibiotik intratekal.

LAPORAN KASUS

Dalam kasus ini, seorang wanita usia 62 tahun, beragama Islam, dengan pekerjaan sebagai ibu rumah tangga. Pasien datang ke Rumah Sakit Pusat Otak Nasional pada tanggal 20 Maret 2021 ke poliklinik untuk kontrol rutin. Kemudian dari poliklinik direncanakan untuk dilakukan operasi kembali untuk pengangkatan tumor. Memiliki beberapa riwayat operasi *tumor removal* pada bulan Januari 2006, tahun 2015, tahun 2018, riwayat meningitis bakterialis tahun 2020. Pasien sadar penuh dengan memiliki hemiparesis dupleks. Kemudian pasien dilakukan operasi pada tanggal 23 Maret 2021 dan dilakukan CT scan kepala evaluasi non kontras, didapatkan tampak pelebaran dari ruang ventrikel disertai dengan tampak adanya pembesaran pleksus koroid dengan kesan hidrosefalus.

- Dalam perawatan Tanggal 27 maret 2021, pasien mengalami demam dan tampak ada pus pada balutan luka operasi. Kemudian dilakukan aff drain vakum, tampak banyak pus. Dilakukan pemeriksaan gram LCS didapatkan hasil batang gram negatif. Pasien dilakukan pemasangan EVD dan debridemen. Kemudian tanggal 29 maret 2021, pasien masih demam dan pasien tampak tidak banyak bicara. Pasien di lakukan pemeriksaan cairan LCS melalui EVD didapatkan hasil kesan infeksi bakteri. Hasil kultur pus luka E. Coli. Pada tanggal 30 maret 2021, pasien masih demam dan tampak mengantuk. Dilaporkan bahwa produksi LCS per 24 jam 200cc, berwarna kecoklatan bercampur dengan pus yang banyak. Tanggal 31 maret 2021 pasien masih demam, didapatkan EVD produksi per 24 jam sebanyak 220cc, berwarna kemerahan bercampur pus. Kemudian pasien direncanakan untuk pemberian antibiotik intratekal (Gentamicyn 1x4mg).

DISKUSI

Ventrikulitis adalah suatu peradangan pada lapisan ependymal ventrikel serebral, biasanya akibat infeksi sekunder. Ini adalah infeksi yang lamban tetapi mematikan dan merupakan sumber infeksi persisten setelah pengobatan meningitis. Diagnosis dini penting untuk

pengobatan yang tepat. Ini menjadi perhatian khusus pada pasien dengan *drainase ventrikel eksternal* (EVD).⁽¹⁾

Infeksi sekunder meliputi meningitis (bakteri dan virus), abses serebral dengan ruptur intraventrikular, terkait dengan kateter (berhubungan dengan shunt atau EVD), trauma, kebocoran cairan serebrospinal (LCS *leakage*), komplikasi bedah saraf, komplikasi kemoterapi intratekal. Seperti yang kita ketahui, hal ini juga dialami oleh pasien, antara lain pasien memiliki Riwayat meningitis bakteri, sempat mengalami kebocoran LCS dan menjalani prosedur pemasangan VP shunt.^(1,2)

Ventrikulitis sekunder akibat meningitis (umumnya dikenal sebagai ventrikulitis piogenik) lebih sering terjadi pada bayi. Faktor risiko terkait dengan kekebalan tubuh yang rendah (kanker, HIV, diabetes, alkoholisme, dll.) Dan virulensi yang lebih tinggi dari organisme penyebab. Seringkali, ketika meningitis gagal merespons terhadap antibiotik, atau ketika berulang, ventrikulitis harus dipertimbangkan. Mekanisme yang disarankan termasuk penyebaran hematogen langsung ke pleksus koroid. Secara kronis, sekam di dalam ventrikel dapat berkembang, mengakibatkan hidrosefalus multilokulasi, yang memperburuk prognosis dan lebih sering terjadi pada infeksi bakteri.⁽¹⁾

Organisme tipikal termasuk spesies gram negatif diikuti oleh spesies *Staphylococcus*. Insiden meningitis basiler gram negatif telah meningkat, kemungkinan mencerminkan peningkatan meningitis nosokomial, yang menimbulkan tantangan karena perjalanannya yang lambat dan kecenderungannya untuk infeksi berulang.

Insiden ventrikel yang berhubungan dengan kateter ventrikel (atau ventrikulitis yang berhubungan dengan perawatan kesehatan) berkisar dari 0 sampai 45% tergantung pada teknik penyisipan dan manajemen (biasanya kurang dari 10%). Infeksi shunt CSF berkisar antara 4 hingga 41% (biasanya dalam kisaran 4 hingga 17%), EVD ventrikulitis berkisar antara 0 hingga 22%, dan tingkat meningitis lumbal drain hingga 5%. Hal ini sulit untuk dinilai karena kurangnya definisi yang jelas, tingkat keparahan penyakit yang mendasari, kontaminasi flora kulit, dan kemungkinan bahwa kateter yang menetap dapat menyebabkan pleosistosis CSF. Sebagian besar studi yang dilaporkan adalah studi retrospektif pusat tunggal dengan sejumlah kecil pasien. Berdasarkan penelitian ini, dikatakan bahwa infeksi pada shunt yang paling sering terjadi.⁽¹⁻³⁾

Ventrikulitis terkait kateter dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan, terutama dengan organisme gram negatif (mendekati 58% dalam beberapa penelitian). Kokus Gram-positif yang konsisten dengan flora kulit hadir sebagai isolat pada 50 hingga 60% infeksi, termasuk *Staphylococcus* negatif koagulase (paling umum), *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, atau spesies *Propionibacterium*. Peningkatan organisme gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*) dan organisme yang resistan terhadap obat telah dikaitkan dengan penggunaan profilaksis antibiotik yang menargetkan bakteri gram positif dan rawat inap yang berkepanjangan.

(1)

Pada ventrikulitis setelah trauma kepala, *Streptococcus pneumoniae* dan batang gram negatif adalah patogen yang paling umum. Bakteri flora mulut (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Streptococcus pyogenes*) menyebabkan infeksi pada pasien dengan fraktur dasar tengkorak dan kebocoran CSF yang persisten.

Dari hasil pemeriksaan mikrobiologi pada pasien ini ditemukan adanya *Escherichia coli*, berdasarkan hal ini dapat disimpulkan bahwa kemungkinan ventriculitis ini berhubungan dengan pemasangan VP shunt dan tidak berhubungan dengan riwayat meningitis bakteri ataupun kebocoran LCS.

Ventrikulitis, baik sendiri atau disertai meningitis, mengalami pleksitis koroid, dengan respons inflamasi pada lapisan ependymal ventrikel.

Ada empat mekanisme yang membuat CSF dapat terinfeksi. Paling umum, kolonisasi terjadi pada saat pembedahan. Mekanisme lainnya termasuk; retrograde infeksi dari ujung distal pirau (misalnya, perforasi usus), melalui kulit (misalnya, setelah memasukkan jarum ke dalam reservoir), dan penyemaian hematogen. Untuk EVD, pengenalan infeksi paling mungkin terjadi pada saat penempatan, tetapi infeksi retrograde juga berperan. (1)

CT non-kontras menunjukkan temuan non-spesifik, termasuk debris ventrikel hiperdens dependen, hidrosefalus, kepadatan rendah periventrikular serta ciri-ciri kelainan yang mendasari (misalnya tanda-tanda meningitis - kelainan atau peningkatan sinyal pial atau dura / arachnoid). (1) Sebaliknya, lapisan ependymal dari ventrikel meningkat secara homogen. (3)

Diperlukan terapi antimikroba yang dapat mencapai konsentrasi efektif di CSF. Pasien *immunocompromised* membutuhkan perawatan agresif. Awalnya, terapi empiris digunakan berdasarkan usia dan etiologi pasien. Untuk ventrikulitis yang berhubungan dengan kateter, ini umumnya adalah vankomisin dan beta-laktam anti-pseudomonal (cefepime, ceftazidime atau meropenem).⁽¹⁾

Antibiotik spesifik dipilih berdasarkan kerentanan in vitro dan penetrasi ke dalam cairan serebrospinal saat terjadi peradangan meningeal. Durasi antibiotik tergantung pada mikroba yang diisolasi, temuan CSF, dan gejala klinis tetapi bervariasi antara 10 dan 21 hari.

Antibiotik intraventrikular merupakan pilihan jika ventrikulitis refrakter terhadap terapi sistemik. Antibiotik yang umum digunakan termasuk vankomisin (5 sampai 20mg / hari) atau gentamisin (1 sampai 8mg / hari) tetapi bergantung pada kebijakan mikroba lokal. Rejimen ini menghasilkan tingkat yang lebih tinggi yang dicapai pada cairan serebrospinal ventrikel dibandingkan dengan pemberian intravena. Dosis antibiotik telah digunakan secara empiris, dengan penyesuaian dosis dan interval berdasarkan kemampuan untuk mencapai konsentrasi CSF yang memadai. Setelah dosis awal, dosis dapat ditentukan dengan perhitungan hasil penghambatan (konsentrasi CSF melalui dibagi dengan konsentrasi penghambatan minimal (MIC) agen untuk bakteri patogen yang diisolasi), yang harus melebihi 10 hingga 20 untuk sterilisasi CSF yang konsisten.^(1,2,5) Pada pasien ini diberikan terapi antibiotik melalui EVD yang langsung ke intraventrikular.

Adapun literatur yang menjabarkan pemberian antibiotik intraventrikuler (IVT)/intratekal (IT) dapat diberikan apabila pasien sudah diberikan antibiotik intravena selama 5 hari dan dinilai tidak efektif, maka dapat diberikan antibiotik intraventrikuler/intratekal. Selama pemberian antibiotik dilakukan pemeriksaan analisis LCS tiap 3 hari. Terapi dianggap tuntas apabila sudah tiga kali pemeriksaan analisis LCS negatif.⁽⁶⁾

Ada beberapa alasan utama untuk berhati-hati dalam menggunakan terapi IVT / IT adalah toksisitas signifikan yang dilaporkan oleh beberapa penelitian. Ini termasuk kejang pada hingga 20% pasien dan ventrikulitis kimiawi pada 60% pasien, meskipun itu dianggap terkait dengan dosis. Beberapa makalah juga melaporkan efek samping seperti gangguan pendengaran sementara dan kejang dengan penggunaan gentamisin dan vankomisin, meskipun penelitian terbaru menunjukkan sedikit atau tidak

ada efek samping yang serius dengan penggunaan polymyxin B, colistin, dan vankomisin. Meropenem dan netilmicin yang digunakan oleh Remes et al. untuk pertama kalinya juga tidak menunjukkan efek samping. Dikatakan bahwa tidak ditemukan pasien dengan efek samping serius yang mendukung keamanan terapi IVT / IT jika digunakan dalam dosis yang tepat.^(6,7)

Selain pemberian antibiotik intraventrikel/intratekal dapat juga dilakukan *ventricular irrigation*, ada penelitian yang mengatakan bahwa jika dilakukan *ventricular irrigation* disertai dengan pemberian antibiotic, akan memiliki hasil terapi yang lebih baik dan mempersingkat waktu perawatan.⁽³⁾ Menghilangkan semua komponen dari shunt atau EVD yang terinfeksi, dalam kombinasi dengan terapi antimikroba, direkomendasikan untuk infeksi terkait kateter. Tindakan ini memungkinkan infeksi untuk sembuh lebih cepat, karena mikroorganisme dapat menempel pada prostesis dan bertahan hidup meskipun dengan terapi antimikroba. Keputusan untuk memasang kembali perangkat tergantung pada pasien, mikroorganisme, tingkat keparahan infeksi, dan temuan CSF.^(1,5)

Berdasarkan dari landasan teori yang mengatakan bahwa ventriculitis merupakan infeksi sekunder, dimana pasien ini memiliki Riwayat beberapa kali operasi dimana operasi memiliki resiko infeksi termasuk ventrikulitis, akan tetapi dari pemeriksaan mikrobiologi di dapatkan hasil *Escherichia coli* (gram negatif), sehingga kami dapat lebih yakin menyimpulkan bahwa kemungkinan besar ventriculitis ini berasal dari pemasangan VP shunt. Pasien ini juga diberikan terapi antibiotic (Gentamycin) secara intratekal (melalui EVD) sesuai dengan gram negatif, dan sedang dievaluasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lauren Harris; Sunil Munakomi. Ventriculitis [Internet]. Treasure Island: Starpearls; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544332/?report=classic>
2. Chen F, Deng X, Wang Z, Wang L, Wang K, Gao L. *Treatment of severe ventriculitis caused by extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii by intraventricular lavage and administration of colistin*. Infect Drug Resist. 2019;12:241-7.
3. Ahmed Al Menabbawy MBBCh, MSc 1, 2, Ehab El Refaee MD, MSc 1, 2, Mohamed A. R. Soliman MD, MSc 1, Mohamed A. Elborady MD, MSc 1, Mohamed A. Katri MBBCh 1, Steffen Fleck MD, PhD 2, Henry W. S. Schroeder MD, PhD 2, and Ahmed Zohdi MD Ms 1, More V. *Outcome improvement in cerebral ventriculitis after ventricular irrigation: a prospective controlled study*. J Neurosurg [Internet]. 2020; Available from: <https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/26/6/article-p682.xml>

4. Agrawal A, Cincu R, Timothy J. *Current concepts and approach to ventriculitis*. Infect Dis Clin Pract. 2008;16(2):100-4.
5. Humphreys H, Jenks PJ. *Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery*. J Hosp Infect [Internet]. 2015;89(4):281-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2014.12.019>
6. Saad Akhtar Khan, Muhammad Waqas, Usman T. Siddiqui, Muhammad Shahzad Shamim, Karim Rizwan Nathani, Rashid Jooma and Faisal Mehmood. *Intrathecal and intraventricular antibiotics for postoperative Gram-negative meningitis and ventriculitis*. 2017; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629845/>
7. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampfl A, Engelhardt K, Schober M, et al. *Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: A prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy*. J Neurosurg. 2003;98(5):1040-4.

Gambaran Karakteristik Tumor Otak di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta pada Februari - Desember 2020

Abdurahman Harits, Chikita Medika Putri, Diorita Dyah Prayanti, Dwi Sri Rejeki

Dokter Umum, Instalasi Gawat Darurat, RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta
Spesialis Saraf, Divisi Neuroonkologi, RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta
Spesialis Patologi Anatomi, Divisi Patologi Anatomi, RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta

ABSTRAK

Tumor otak merupakan massa abnormal pada jaringan yang merupakan pertumbuhan dari sel yang tidak terkendali oleh mekanisme yang mengontrol sel normal. Tumor otak dibagi menjadi tumor otak primer dan sekunder, berdasarkan dari asal jaringan tumor itu sendiri. Data tentang epidemiologi tentang tumor otak di Indonesia masih terbatas sehingga penulis mempelajari epidemiologi tumor otak primer di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif. Penulis mengambil data seluruh pasien neuroonkologi yang memiliki data histopatologi pada Februari – Desember 2020 di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. Dalam rentang waktu tersebut, didapatkan total 229 kasus. Perempuan didapatkan lebih banyak mengalami tumor otak dibandingkan dengan laki-laki. Kasus terbanyak didapatkan pada pasien rentang usia 50-59 tahun. Lokasi tumor paling banyak ditemukan di lobus frontal dan meningioma menjadi temuan histopatologis terbanyak.

ABSTRACT

Brain tumor is an abnormal mass of tissue in which cells grow and multiply uncontrollably, seemingly unchecked by the mechanisms that control normal cells. Brain tumor is divided into primary and secondary brain tumor based on the origin of the tumor tissue itself. Data about brain tumors epidemiology of brain tumor in Indonesia is still limited so that authors studied the epidemiology of brain tumors in RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. This research is a descriptive study with a retrospective approach. The author took data from all neurooncology patients who have histopathological data from February to December 2020 in RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. In that time frame, a total of 229 cases were obtained. Female are more often get brain tumors than male. Most cases are found in the 50-59 year-old patients. The location of the tumor is mostly found in the frontal lobe and meningioma is the most common histopathological finding.

Kata Kunci : Tumor otak, karakteristik klinis, karakteristik histopatologi

Key Words : Brain tumor, clinical characteristic, histopathological characteristic

PENDAHULUAN

Menurut *American Association of Neurological Surgeons* (AANS), tumor otak, atau yang dikenal dengan tumor intrakranial, adalah pertumbuhan massa abnormal pada jaringan yang merupakan pertumbuhan dari sel-sel yang tidak terkendali oleh mekanisme yang mengontrol sel-sel normal. Tumor otak merujuk pada berbagai grup *neoplasma* yang berasal dari jaringan intrakranial, dengan berbagai derajat keganasan, dimulai dari yang jinak hingga ganas atau agresif. Tumor otak dibagi menjadi tumor otak primer dan sekunder. Tumor otak primer merupakan tumor yang berkembang dari sel otak itu sendiri, sedangkan tumor otak sekunder merupakan tumor otak yang berkembang sekunder atau metastasis dari tumor bagian tubuh lain.

Seiring dengan bertambahnya usia harapan hidup dan kemajuan teknologi kedokteran, insidensi tumor otak terus meningkat dan dapat mengakibatkan terjadinya perubahan status mental, defisit neurologis, serta menciptakan beban sosial yang besar. Namun, informasi epidemiologi tumor otak masih kurang, oleh karena pendataan kasus tumor otak masih belum wajib di beberapa negara termasuk di Indonesia. Insidensi kejadian tumor sistem saraf di berbagai negara di dunia adalah antara 0,01 hingga 12,7 pada pria dan 0,01 hingga 10,7 pada wanita, per 100.000 orang (Maile et al., 2016). Pria lebih sering terdiagnosis tumor otak dibandingkan wanita dengan rasio 1.5:1 (Mckinney, 2004). Pria umumnya memiliki angka yang lebih tinggi pada tumor otak ganas, sementara wanita memiliki angka yang lebih tinggi pada tumor non ganas, terutama meningioma (Bondy et al., 2008).

Insiden tumor otak meningkat dengan bertambahnya usia dari sekitar 30 tahun dan seterusnya, sama dengan hampir semua kanker dewasa lainnya. Insidensi pada usia di atas 75 tahun menunjukkan penurunan diperkirakan mungkin terjadi sebagai konsekuensi dari tumor otak yang lebih jarang dideteksi pada orang tua (Mckinney, 2004). Insiden terendah ada di Afrika sedangkan level tertinggi ada di Eropa Utara. Perbedaan ketersediaan fasilitas penunjang untuk mendiagnosis dan sistem registrasi serta pelaporan di berbagai negara menyebabkan ketimpangan signifikan data tersebut (Maile et al., 2016).

WHO mengklasifikasikan tumor sistem saraf pusat berdasarkan profil histologi dan molekuler. Sampai tahun 2007, WHO mengklasifikasikan berdasarkan karakteristik

histopatologis. Dan pada tahun 2016, WHO memperbaharui kriteria diagnosis dengan menambahkan parameter molekuler (Louis et al., 2007;2016).

Proporsi terbesar dari tumor dewasa adalah supratentorial, muncul di lobus frontal, temporal, dan parietal. Mayoritasnya adalah glioma, termasuk *astrocitoma*, *glioblastoma*, *oligodendroblastoma*, dan *glioma* yang tidak dijelaskan lainnya (Mckinney, 2004).

Beberapa penelitian telah menyelidiki faktor risiko tumor otak, namun hingga saat ini pengetahuan terkait etiologi tumor otak masih terbatas. Faktor risiko yang telah jelas diidentifikasi adalah untuk neoplasma glial dan meningeal yaitu radiasi pengion. Bukti paparan radiasi lain (radiasi elektromagnetik, telepon seluler, dan frekuensi radio) belum dapat disimpulkan menjadi faktor risiko pengembangan tumor otak. Penilaian faktor risiko tambahan termasuk trauma kepala, alergi, diet, tembakau, dan alkohol juga menghasilkan hasil yang bertentangan dengan peningkatan risiko tumor otak (Mcneill, 2016).

Pasien dengan tumor otak bisa datang dengan tanda dan gejala umum atau fokal. Biasanya, gejala umum terjadi kemudian dalam pathogenesis penyakit saat tumor tumbuh dan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang menyebabkan sakit kepala, kejang, mual, muntah, dan perubahan fungsi mental. Gejala fokal seperti defisit neurologis fokal (misal hemiparesis dan afasia) dikaitkan dengan tumor tingkat rendah atau tingkat tinggi dan mencerminkan lokasi tumor intrakranial. Gejala pada orang tua cenderung tidak terdeteksi karena kemungkinan gejala tersamarkan oleh kondisi penyerta lainnya (Chang et al., 2005).

Tumor yang mempengaruhi sistem saraf pusat relatif jarang, namun seringkali sangat sulit untuk diobati dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Banyak dari *neoplasma* ini bersifat fatal dan kemampuan untuk mengobati tumor baik jinak maupun ganas masih dalam tahap awal. Kurangnya pengobatan yang efektif membuat pasien memiliki sedikit pilihan (Strong et al., 2015).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif. Pengambilan data dilakukan di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta. Data diambil dari rekam medik pasien

neuroonkologi dan dari data histopatologi yang dimiliki divisi Patologi Anatomi sejak Februari hingga Desember 2020. Data yang dikumpulkan berupa karakteristik demografi pasien meliputi jenis kelamin, usia, lokasi tumor serta gambaran histopatologis. Data yang telah terkumpul kemudian dianalisis secara deskriptif untuk melihat profil tumor otak pasien di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta periode Februari □ Desember 2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek

Data menunjukkan adanya 229 pasien dengan tumor otak yang berobat di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta pada Februari hingga Desember 2020. Semua kasus meliputi tumor otak primer dan tumor otak sekunder.

Hasil analisis data menunjukkan bahwa subjek terdiri dari 122 perempuan (53.28%) dan 107 laki-laki (46.72%). Berdasarkan kategori usia, kasus terbanyak didapati pada rentang usia 50-59 tahun yaitu sebanyak 59 kasus (25.76%) dan rentang usia terendah adalah 20-29 tahun yaitu berjumlah 14 kasus (6.11%).

Data penelitian jenis kelamin menunjukkan hasil yang berbeda dengan teori Mailee dkk yang mengatakan bahwa insidensi kejadian di berbagai negara di dunia menunjukkan pria lebih banyak mengalami tumor sistem saraf dibandingkan dengan wanita. Namun, Mckinney dkk menyebutkan kasus meningioma memang dikatakan sering ditemukan pada wanita.

Rentang usia pasien tumor otak yang didapatkan di RS PON sesuai dengan teori yang ada bahwa insidensi meningkat pada usia di atas 30 tahun dan mengalami penurunan di usia lanjut. Mckinney dkk mengatakan bahwa ada insidensi pada usia 75 tahun ke atas menunjukkan penurunan karena kemungkinannya lebih kecil terdeteksi pada orang tua. Seperti yang dikatakan Chang dkk, hal ini terjadi karena pada orang tua seringkali tersamarkan oleh kondisi penyerta lainnya.

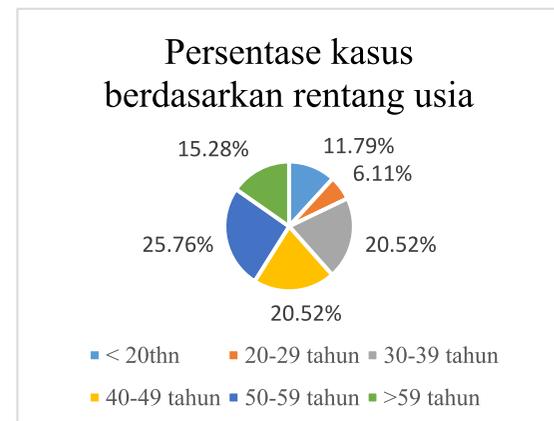
Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	n	%
Jenis		
Kelamin		
Perempuan	122	53.28
Laki-Laki	107	46.72
Usia		
<20 tahun	27	11.79
20-29 tahun	14	6.11
30-39 tahun	47	20.52
40-49 tahun	47	20.52
50-59 tahun	59	25.76
>59 tahun	35	15.28

Gambar 1. Distribusi Tumor Otak Berdasarkan Jenis Kelamin



Gambar 2. Distribusi Tumor Otak Berdasarkan Usia



Karakteristik Klinis

Lokasi tumor paling banyak diambil sampel untuk diperiksa adalah dari lobus frontal yaitu sebanyak 50 sampel (21.83%), sedangkan paling sedikit diambil dari tulang, *olfactory groove*, dan *regio clivus* yang masing-masing hanya 1 sampel (0.44%). Namun, ada beberapa sampel yang tidak teridentifikasi yaitu sebanyak 41 sampel (17.98%).

Data lokasi tumor di RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta menunjukkan hasil yang paling banyak ditemukan adalah pada lobus frontal. Hal ini yang sesuai dengan teori yang ada bahwa lokasi tersering terjadinya tumor otak adalah pada supratentorial, salah satunya adalah lobus frontal.

Berdasarkan 229 sampel yang termasuk dalam kriteria inklusi dan lolos dari kriteria eksklusi tersebut, didapati gambaran histopatologi sebanyak 296 temuan. Pada beberapa sampel, ditemukan beberapa gambaran histopatologi yang bersamaan.

Tabel 2. Karakteristik Klinis Lokasi Tumor Otak

Lokasi	Jumlah	%
Lobus Frontal	50	21.83%
Tidak Teridentifikasi	43	18.78%
Lobus Parietal	24	10.48%
Regio Cerebellopontine Angle	24	10.48%
Regio Sellar	24	10.48%
Lobus Temporal	19	8.30%
Ventrikel	14	6.11%
Regio Pineal	9	3.93%
Lobus Oksipital	5	2.18%
Cerebellum	4	1.75%
Meningens	3	1.31%
Regio Sphenoid	3	1.31%
Regio Insular	2	0.87%
Regio Thalamic	2	0.87%
Olfactory Groove	1	0.44%
Regio Clivus	1	0.44%
Regio Falx Cerebri	1	0.44%

Temuan terbanyak gambaran histopatologi yang ditemukan adalah *Transitional Meningioma* WHO grade I (40 temuan atau 13.51%) diikuti dengan *Meningothelial Meningioma* WHO grade I (24 temuan atau 8.11%). Sedangkan temuan paling sedikit, terdapat beberapa gambaran, seperti contohnya *Anaplastic Ependimoma* WHO grade III (1 temuan atau 0.34%) dan *CNS Neuroblastoma* WHO grade IV (1 temuan atau 0.34%).

Hasil temuan histopatologi terbanyak di di RS Pusat Otak Nasional Prof. Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta adalah *meningioma* yang kemudian diikuti oleh *glioma*. Menurut teori Mckinney dkk, mayoritas tumor otak yang sering terjadi adalah glioma. Berdasarkan AANS, meningioma adalah tumor intrakranial jinak paling sering terjadi, meliputi 10-15 persen dari seluruh kejadian *neoplasma* otak, meskipun ada persentase yang sangat sedikit berupa keganasan. Sedangkan *glioma* adalah jenis tumor otak dewasa yang paling sering terjadi secara umum, meliputi 78% dari kejadian tumor otak ganas.

Tabel 3. Klasifikasi Besar Histopatologi Tumor Otak

Klasifikasi	Jumlah	%
Meningioma	139	46.96
Glioma	70	23.65
Schwannoma	23	7.77
Pituitary	15	5.07
Germ Cell Tumor	12	4.05
Lymphoma	10	3.38
Metastasis	8	2.70
Craniopharyngioma	5	1.69
Mesenchymal, non meningothelial tumor	5	1.69
Embryonal tumor	4	1.35
Pineal	3	1.01
Lainnya	2	0.68

Tabel 4. Karakteristik Histopatologi Tumor Otak

Hasil Gambaran Histopatologis	Jumlah	%
Transitional Meningioma WHO gr I	40	13,51%
Meningothelial Meningioma WHO gr I	24	8,11%
Glioblastoma WHO gr IV	20	6,76%
Schwannoma WHO gr I	19	6,42%
Oligodendroglioma WHO gr II	18	6,08%
Diffuse Astrocytoma WHO gr II	15	5,07%
Fibrous Meningioma WHO gr I	15	5,07%
Pituitary Adenoma	15	5,07%
Atypical Meningioma WHO gr II	13	4,39%
Angiomatous Meningioma WHO gr I	13	4,39%
Psammomatous Meningioma WHO gr I	10	3,38%
Clear Cell Meningioma WHO gr II	11	3,72%
Metastasis	8	2,70%
Lymphoma Maligna Non Hodgkin	10	3,38%
Microcytic Meningioma WHO gr I	10	3,38%
Germinoma	6	2,03%
Pilocytic Astrocytoma WHO gr I	5	1,69%
Anaplastic Astrocytoma WHO gr III	5	1,69%
Mature Teratoma	4	1,35%
Oligoastrocytoma WHO gr II	4	1,35%
Adamantinomatous Craniopharyngioma WHO gr I	3	1,01%
Hemangioblastoma WHO gr I	3	1,01%
Medulloblastoma WHO gr IV	3	1,01%
Melanotic Shwannoma WHO gr I	3	1,01%
Hemangioma WHO gr I	2	0,68%
Papillary Craniopharyngioma WHO gr I	2	0,68%
Papillary Ependymoma WHO gr II	2	0,68%
Rhabdoid Meningioma WHO gr III	2	0,68%
Yolk Sac Tumor	2	0,68%
Anaplastic Ependimoma WHO gr III	1	0,34%
Anaplastic Meningioma WHO gr III	1	0,34%
Central Neurocytoma WHO gr II	1	0,34%
Choroid Plexus Carcinoma WHO gr III	1	0,34%
Clear Cell Ependimoma WHO gr II	1	0,34%
CNS Neuroblastoma WHO gr IV	1	0,34%
Papillary Tumour of the Pineal Region WHO gr II / III	1	0,34%
Pineal parenchymal tumor with intermediate differentiation WHO gr II / III	1	0,34%
Pineocytoma WHO gr I	1	0,34%
TOTAL :	296	100,00%

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan dari hasil penelitian ini adalah pasien dengan tumor otak di RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta pada periode Februari 2020 – Desember 2020 didominasi oleh perempuan, dengan usia terbanyak di rentang usia 50-59 tahun. *Transitional Meningioma* WHO *grade* I merupakan temuan terbanyak dalam penelitian ini dengan lokasi tumor terbanyak adalah di lobus frontal.

Penelitian ini dapat dijadikan momentum awal untuk pendataan sekaligus pijakan untuk membuat kebijakan terkait penanganan tumor otak khususnya di RS Pusat Otak Nasional Prof Dr. dr. Mahar Mardjono Jakarta, maupun untuk Indonesia secara keseluruhan. Kedepannya perlu diadakan penelitian lebih lanjut terutama dengan rentang waktu yang lebih lama, serta jumlah sampel yang lebih banyak kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brain Tumors - Classifications, Symptoms, Diagnosis and Treatments. Aans.org. 2021 [cited 6 May 2021].
 2. Maile E, Barnes I, Finlayson A, Sayeed S, Ali R. Nervous System and Intracranial Tumour Incidence by Ethnicity in England, 2001–2007: A Descriptive Epidemiological Study. PLOS ONE. 2016;11(5):e0154347.
 3. J Strong M, Garces J. *Brain Tumors: Epidemiology and Current Trends in Treatment*. Journal of Brain Tumors & Neurooncology. 2016;01(01).
 4. McKinney P. *Brain tumours: incidence, survival, and aetiology*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004;75(suppl_2):ii12-ii17.
 5. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A et al. *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Acta Neuropathologica. 2007;114(2):97-109.
 6. Louis D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathologica. 2016;131(6):803-820.
 7. Chang S. Patterns of Care for Adults With Newly Diagnosed Malignant Glioma. JAMA. 2005;293(5):557.
 8. McNeill K. *Epidemiology of Brain Tumors*. Neurologic Clinics. 2016;34(4):981-998.
- Bondy M, Scheurer M, Malmer B, Barnholtz-Sloan J, Davis F, Il'yasova D et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008;113(S7):1953-1968.

Stroke Iskemik Atipikal dengan Kegagalan Multiorgan pada Remaja yang Terkonfirmasi Infeksi COVID-19: Sebuah Kasus Langka

¹Chikita Medika Putri, ¹Aprilia Aqmarina Indah, ²Nandini PhalitaLaksmi, ²Indah Aprianti Putri, ³Abdul Chairy, ³Arie Khairani

¹General Practitioner, Emergency Department, National Brain Centre Hospital, Jakarta

²Neurologist, Neurology Department, National Brain Centre Hospital, Jakarta

³Neuropediatrician, Neuropediatrics Department, National Brain Centre Hospital, Jakarta

Abstrak

COVID-19 merupakan infeksi virus yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi, salah satunya gangguan neurologis. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien muda dan sehat yang terkonfirmasi COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap terjadinya stroke iskemik. Kami melaporkan kasus dan melakukan tinjauan pustaka terkait kasus stroke iskemik atipikal yang terjadi pada remaja yang terkonfirmasi mengalami infeksi COVID-19. Laki-laki usia 16 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama berupa kelemahan tubuh sisi kanan sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Hasil CT scan kepala non kontras menunjukkan adanya infark multipel di hemisfer sinistra, Rontgen dada menunjukkan gambaran pneumonia bilateral sugestif viral, dan hasil RT-PCR SARS-CoV-2 menunjukkan hasil positif. Pasien mengalami perburukan klinis dan meninggal dunia pada hari ke-6 perawatan. COVID-19 dapat menjadi predisposisi dari tromboemboli vena dan arteri akibat peradangan yang berlebihan, hipoksia, imobilisasi, dan koagulasi intravaskular yang difus. Laporan kasus ini bertujuan untuk meningkatkan kewaspadaan adanya infeksi COVID-19 pada pasien usia muda dengan gejala neurologis.^{1,2,3,4}

Key words : atypical ischaemic stroke, COVID-19, multiorgan failure

Abstract

COVID-19 is a viral infection that can cause various complications, including neurological disorders. Several studies have shown that young and healthy patients who have confirmed COVID-19 have higher risk of developing ischaemic stroke. We reported a case and conducted a literature review regarding case of atypical ischaemic stroke in a teenager with confirmed COVID-19 infection. A 16-year-old boy presented to the emergency department with a chief complaint of weakness on the right side of the body since 2 weeks before being admitted to the hospital. CT scan result showed multiple infarcts on the left hemisphere, chest X-rays showed bilateral pneumonia suggestive of viral infection, and SARS-CoV-2 RT-PCR result was positive. The patient showed clinical deterioration and died on the 6th day of the hospitalization. COVID-19 may predispose to both venous and arterial thromboembolism due to excessive inflammation, hypoxia, and diffuse intravascular coagulation. This case report aims to increase awareness of COVID-19 infection in young patients present with neurological symptoms.

Kata kunci : stroke iskemik atipikal, COVID-19, kegagalan multiorgan

Pendahuluan

COVID-19 merupakan penyakit virus korona baru yang telah diumumkan sebagai kondisi pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Ini merupakan pandemi terbesar dan terparah sejak pandemi influenza di tahun 1918.² Gejala yang ditimbulkan pada infeksi COVID-19 sendiri beragam,

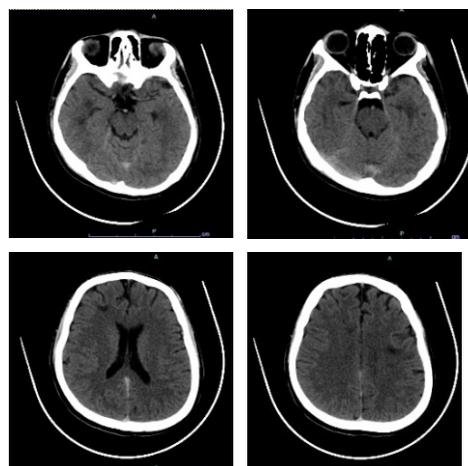
dengan gejala umum yang ditimbulkan berupa penyakit saluran pernafasan, namun beberapa laporan juga menunjukkan adanya gejala neurologis yang ditimbulkan dari infeksi virus tersebut. Hal ini merupakan komplikasi non spesifik pada seluruh tubuh yang dapat disebabkan sebagai efek langsung dari virus atau peradangan pada sistem saraf

dan pembuluh darah yang terjadi baik para-infeksi maupun paska-infeksi.⁷

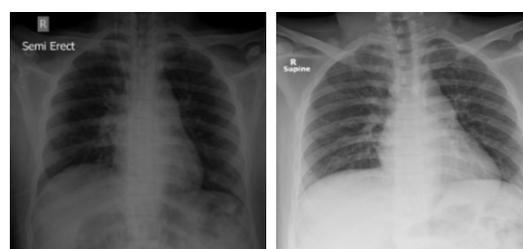
SARS-CoV-2 menginfeksi melalui reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) yang diekspresikan di beberapa organ, yaitu paru-paru, jantung, ginjal, dan usus.⁸ Ellul dkk mengatakan bahwa infeksi saluran pernafasan yang berat pada COVID-19 sering menyebabkan trombotik pada pembuluh darah.⁴ Studi menunjukkan kejadian penyakit serebrovaskular pada pasien dengan konfirmasi COVID-19 sekitar 1 sampai 6 % dan cenderung meningkat pada beberapa negara.¹⁰ Laporan tersebut menjelaskan kejadian stroke iskemik atipikal dengan kegagalan multiorgan pada remaja yang terkonfirmasi COVID-19.

Laporan Kasus

Seorang remaja laki-laki berusia 16 tahun datang ke IGD RS Pusat Otak Nasional dengan keluhan kesemutan pada anggota gerak kanan menetap sejak 1 bulan SMRS, yang diikuti dengan kelemahan anggota gerak kanan sejak 2 minggu SMRS. Pasien cenderung lebih banyak tertidur disertai perilaku apatis sejak 2 hari SMRS. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tingkat kesadaran compos mentis, dengan hemiparesis dekstra dengan kekuatan motorik 4/4/5/5/5. Pemeriksaan CT scan kepala non kontras menunjukkan adanya infark multipel di hemisfer dekstra dan sinistra (gambar 1). Rontgen dada menunjukkan gambaran pneumonia bilateral sugestif viral (gambar 2). Selama perawatan pasien menunjukkan perburukan klinis yang progresif berupa penurunan kesadaran, gerakan tidak terkontrol berupa tremor, demam dan sesak yang memberat. Evaluasi ulang pemeriksaan darah menunjukkan adanya peningkatan faktor pembekuan dan faktor koagulasi berupa D-dimer (860ng/mL), trombosit (478ribu/uL). Hasil lab lain menunjukkan adanya peningkatan nilai prokalsitonin(PCT) (10ng/mL), enzim jantung (CKMB 91 U/L, Troponin T 114ng/L), dan fungsi ginjal yaitu ureum (73.5mg/dL) dan kreatinin (1.97mg/dL). Hasil RT-PCR SARS-CoV-2 menunjukkan hasil positif. Pasien di diagnosis dengan Stroke Iskemik Atipikal dengan kegagalan multiorgan sebagai komplikasi dari infeksi COVID-19. Pasien meninggal dunia pada hari ke-6 perawatan dikarenakan kegagalan multiorgan.



Gambar 1. CT Scan kepala non kontras (gambaran infark multipel pada CT scan pasien (temporal dextra, temporal sinistra, frontal dextra, frontotemporal sinistra)



Gambar 2. Perubahan Gambaran Ro Thorax

Diskusi

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) adalah penyakit yang disebabkan oleh jenis coronavirus baru yaitu Sars-CoV-2. Pada penderita COVID-19 yang berat, dapat menimbulkan pneumonia, sindroma pernafasan akut, gagal ginjal, gangguan pembuluh darah bahkan sampai kematian.¹⁰

Per tanggal 12 Agustus 2021, ditemukan 205 juta kasus COVID-19 di seluruh dunia dan 4,32 juta diantaranya telah meninggal akibat infeksi COVID-19. Di Indonesia, per tanggal 12 Agustus 2021 didapatkan 3,7 juta kasus yang menyebabkan 113,6 ribu meninggal dunia.¹³ Ratusan anak di Indonesia dilaporkan meninggal dalam beberapa minggu terakhir, banyak di antaranya berusia di bawah 5 tahun. Lebih dari 800 anak di Indonesia di bawah 18 tahun telah meninggal akibat COVID-19 sejak pandemi dimulai.¹⁴ Angka kematian kasus COVID-19 secara umum sangat bergantung pada negara yang terkait dan bergantung dari fase epidemi, kapasitas, pemeriksaan, registrasi, demografi, pelayanan kesehatan dan keputusan pemerintah. Terlebih, infeksi COVID-19 memiliki angka infeksi yang serupa untuk kedua jenis kelamin, meskipun angka kematian lebih tinggi pada

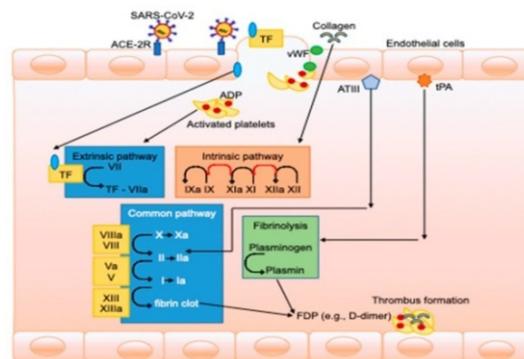
pria.¹⁰ Berdasarkan studio CDC Korea, *Case Fatality Rate* didapatkan lebih tinggi pada usia tua dibandingkan usia muda. Hal ini menunjukkan bahwa kasus infeksi COVID-19 yang disertai dengan gejala berat berupa gangguan koagulasi hingga menyebabkan kematian merupakan kasus langka.

COVID-19 disebabkan oleh virus corona beta baru yang diberikan nama resmi SARS-CoV-2 oleh WHO. Virus korona merupakan virus asam ribonukleat untai tunggal dengan lapisan pelindung serta tonjolan permukaan yang berkorespondensi dengan protein permukaan yang menonjol. SARS-CoV-2 dapat mulai terdeteksi 1-2 hari sebelum awitan gejala saluran pernafasan atas. Kasus ringan umumnya memiliki bersihan virus yang lebih awal, dengan 90 % kasus menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) pada hari ke-10 pasca awitan pertama.¹²

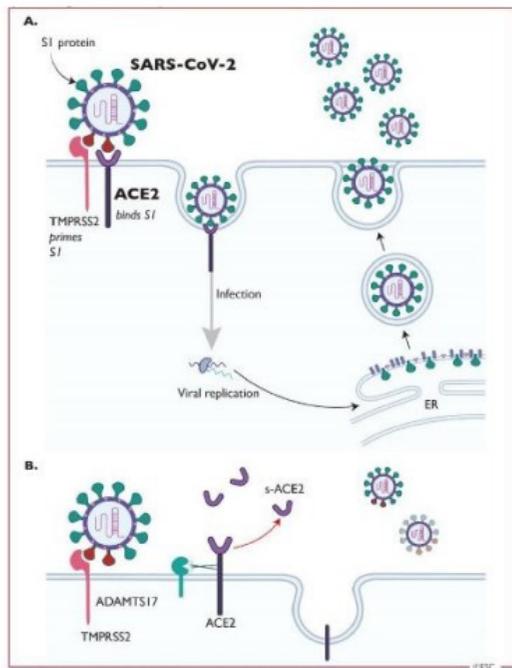
Patofisiologi stroke iskemik pada COVID-19 belum sepenuhnya dijelaskan, meskipun mekanisme yang mungkin mendasari adalah terkait imun para-infeksi, keadaan hiperkoagulasi dari peradangan sistemik dan badai sitokin, mimikri dari virus yang menyebabkan kondisi autoantibodi, *viral super antigen sequences*, pengenalan antibody atau sel T dari antigen virus, atau pembentukan kompleks imun yang menyebabkan adanya endotelitis atau endoteliopati dan berpotensi menyebabkan thrombosis pada pembuluh darah.⁸ Hal tersebut menyebabkan partikel dari virus tersebut terisolasi pada beberapa endotel pembuluh darah, salah satunya adalah pembuluh darah otak. SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan pada sel endotel, mengaktifkan jalur inflamasi dan trombotik. Infeksi sel endotel atau aktivasi monosit, peningkatan regulasi faktor jaringan, dan pelepasan mikropartikel, yang mengaktifkan jalur trombotik dan menyebabkan mikroangiopati, dapat terjadi untuk SARS-CoV-2 seperti pada virus lainnya.⁵

Spike virus COVID-19 diketahui dapat berinteraksi dengan reseptor ACE-2 pada sel endotel pembuluh darah. Endotel pembuluh darah disertai komponen lainnya yakni basal lamina, kapiler darah, mikroglia dan neuron bergabung menjadi satu kesatuan yang disebut unit neurovaskuler. Unit neurovaskuler melindungi keberadaan saraf dan pembuluh darah endotel. Namun, pada saat terjadi infeksi COVID-19, komponen unit neurovaskuler yakni mikroglia, akan terinduksi mengalami gangguan inflamasi serta gangguan koagulasi pada kapiler dan endotel pembuluh darah.⁶(Gambar 4)

ACE-2 merupakan protein multifungsi. Peran fisiologis utamanya antara lain dalam konversi enzimatik angiotensin (Ang) II menjadi Ang-1-7 dan Ang 1 menjadi Ang 1-9 yang merupakan peptida protektif pada sistem pembuluh darah. Namun, pada COVID-19, ACE-2 juga terlibat pada proses infeksi SARS sebagai reseptor virus korona. Ikatan protein yang terjadi antara SARS-CoV-2 kepada ACE-2 memfasilitasi proses masuknya virus ke dalam sel epitel alveolus paru, dimana ekspresi ACE-2 sangat tinggi, melalui proses yang melibatkan *transmembrane protein serine* (TMPRSS2) pada permukaan sel. Di dalam sitoplasma sel inang, RNA genom virus akan dilepaskan dan bereplikasi yang berujung kepada pembentukan genom RNA 14 baru, yang akan diproses menjadi vesikel yang mengandung virion dan berfusi dengan sel membran untuk melepaskan virus. SARS-CoV-2 utamanya disebarkan melalui droplet dari saluran napas, sekresi sistem respirasi dan kontak langsung. Keseimbangan SRA/ACE-2 tampaknya terganggu dengan adanya infeksi SARS-CoV-2, yang diduga kuat berperan dalam proses patogenesis pada cedera paru berat dan gagal nafas pada COVID-19.(Gambar 5)



Gambar 4 . Patofisiologi SARS-CoV-2 pada jalur koagulasi

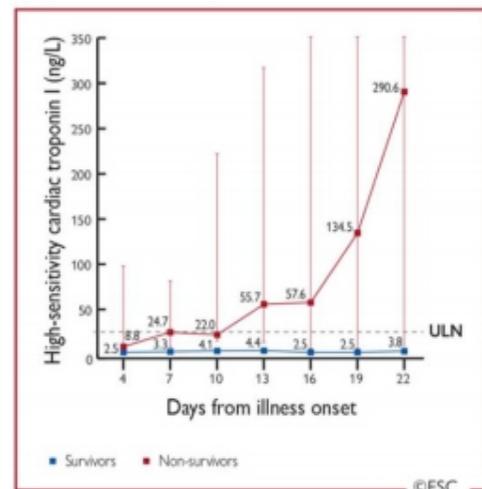


Gambar 5. Peran ACE-2 dalam regulasi invasi virus kedalam sel yang mengekspresikan ACE-2

Peningkatan protein D-dimer pada COVID-19 gejala berat berat dan stroke merupakan bagian dari proses mikroangiopati terkait virus. Disfungsi pada endotel berpotensi menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler di otak. Stroke iskemik akut juga dapat terjadi melalui proses inflamasi awal, setelah infeksi akut, mengganggu kestabilan plak karotis atau memicu fibrilasi atrium. Proses vaskulitis yang terjadi pada kasus virus *Varicella zoster*, yaitu replikasi virus di dinding arteri serebral kemudian memicu inflamasi lokal, juga dapat dipertimbangkan. Infeksi pada sel endotel oleh SARS-CoV-2 disertai peradangan dan apoptosis telah ditemukan pada paru-paru, jantung, ginjal, dan usus saat otopsi, namun belum diselidiki pada pembuluh darah otak.⁵

Pada kasus ini, kegagalan multiorgan yang disebabkan infeksi COVID-19 bukan hanya stroke iskemik atipikal, namun juga kardiomiopati dan penurunan fungsi ginjal. Peningkatan troponin T pada pasien menunjukkan bahwa pasien mengalami *myocardial injury* sehingga dapat dinilai sebagai kardiomiopati dan penurunan fungsi ginjal ditunjukkan oleh peningkatan kadar ureum dan kreatinin. Studi kohort dari pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Cina menunjukkan bahwa 5-25 % pasien mengalami peningkatan Troponin jantung T/I. Pada pasien yang meninggal dunia akibat COVID-19 semakin meningkat

secara parallel dengan keparahan COVID-19 dan perkembangan ARDS (Gambar 6).



Gambar 6. peningkatan Cardiac Marker pada COVID-19

Pada kasus ini juga didapatkan adanya peningkatan D-Dimer. D-dimer sendiri dihasilkan oleh pembelahan monomer fibrin dan protombin dan menunjukkan adanya pembentukan thrombin atau mencerminkan respon fase akut yang tidak spesifik dari infeksi atau peradangan. D-dimer juga dapat menunjukkan adanya koagulasi intravaskular diseminata. Oleh karena itu, penanda hemostasis termasuk waktu trombolisin parsial teraktivasi (APTT), waktu protombin (PT), produk degradasi fibrin (fibrinogen) dan D-dimer harus dipantau secara rutin. Peningkatan nilai D-dimer telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk dari suatu kasus infeksi COVID-19.

Sebuah studi menunjukan makrotrombosis pada arteri carotid interna dengan gejala saluran pernafasan sedang menyebabkan stroke sebagai salah satu komplikasi yang dapat ditimbulkan. Studi multisenter menunjukan bahwa dari 26 pasien dengan COVID -19 dengan komplikasi stroke, 27 % diantaranya berusia dibawah 50 tahun, dimana kelompok usia tersebut termasuk dalam kelompok usia muda. Studi lain juga menunjukan hal serupa bahwa 2 dari 15 pasien dengan stroke yang mengenai pembuluh darah besar berusia kurang dari 50 tahun tanpa riwayat stroke sebelumnya.

Kesimpulan

Stroke iskemik pada usia muda merupakan salah satu komplikasi dari infeksi *severe* COVID-19. Infeksi COVID-19 merupakan faktor independen penyebab atipikal stroke iskemik pada kasus ini. Bila mendapat pasien dengan onset

stroke pertama kali pada usia muda, infeksi COVID-19 dapat dipertimbangkan sebagai faktor independen penyebab atipikal stroke iskemik.

REFERENSI

1. Abou-Ismaïl M, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. *The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management*. *Thrombosis Research*. 2020;194:101-115.
2. Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen [Internet]. Who.int. 2021 [cited 10 January 2021]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
3. Fan B, Chong V, Chan S, Lim G, Lim K, Tan G et al. *Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection*. *American Journal of Hematology*. 2020;95(6).
4. Fifi J, Mocco J. *COVID-19 related stroke in young individuals*. *The Lancet Neurology*. 2020;19(9):713-715.
5. Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael B, Kneen R et al. *Neurological Associations of COVID-19*. *SSRN Electronic Journal*. 2020; 19: 767-83.
6. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, Buscher M. *Stroke in a young COVID-19 patient*. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020;113(8):573-574.
7. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, Sordillo EM, Fowkes M. *Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):699-702.
8. Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, Kumar S. *COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report*. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(1):88-90.
9. Varga Z, Flammer A, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
10. KEMENKES PADK [Internet]. Padk.kemkes.go.id. 2021 [cited 12 August 2021]. Available from: <http://padk.kemkes.go.id/article/read/2020/04/23/21/hindari-hansia-dari-covid-19.html>
11. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145- 151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
12. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
13. Indonesia COVID: 3,774,155 Cases and 113,664 Deaths - Worldometer [Internet]. Worldometers.info. 2021 [cited 12 August 2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/indonesia/>
14. News W, News R, Indonesia C. coronavirus in Indonesia: Children are dying of Covid at an alarming rate in Indonesia | World News - Times of India [Internet]. The Times of India. 2021 [cited 12 August 2021]. Available from: <https://timesofindia.indiatimes.com/world/rest-of-world/children-are-dying-of-covid-at-an-alarming-rate-in-indonesia/articleshow/84747251.cms>

Juara 2 Lomba Poster

Andiaz Saputra Kurniawan, Amd. Far.
(Farmasi OK dan Gudang)



Juara 3 Lomba Poster

Tia Marina, Amd. Kep.
(poliklinik lantai 2)



FIGHT AGAINST COVID - 19

IN NEW NORMAL ERA
MASYARAKAT
Hidup SEHAT
INDONESIA KUAT



GUNAKAN MASKER

Gunakan masker saat melakukan aktifitas diluar rumah dan berinteraksi dengan orang lain



TERAPKAN ETIKA BATUK & BERSIN

Biasakan tutup hidung atau mulut menggunakan lengan atas bagian dalam atau tisu saat batuk dan bersin



JANGAN MENYENTUH WAJAH

Sebisa mungkin jangan menyentuh wajah khususnya mata, hidung dan mulut saat kondisi tangan belum bersih



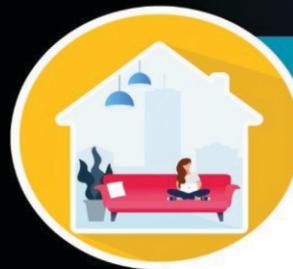
JAGA KEBERSIHAN TANGAN

Rutin bersihkan tangan menggunakan sabun atau *hand sanitizer*



JAGA JARAK/ PHYSICAL DISTANCING

Jaga jarak minimal 1 meter untuk menghindari terjadinya penularan virus dari orang ke orang lain, hindari mendatangi kerumunan dan tidak mengadakan acara yang mengundang banyak orang



ISOLASI MANDIRI

Secara sukarela melakukan isolasi mandiri di rumah apabila anda merasa tidak sehat, seperti mengalami demam, batuk/pilek/nyeri tenggorokan/ sesak nafas



JAGA KESEHATAN

Pastikan kesehatan fisik tetap terjaga dengan mengkonsumsi makanan bergizi, rajin berolahraga, dan istirahat yang cukup