

NEUROLOGY

From Basic to Advanced



Editor :

dr. Dedi Sutia, Sp.N

dr. Elsi Rahmadhani Hardi

dr. Hendra Permana, Sp.S



PARA CITA MADINA

NEUROLOGY
From Basic to Advanced

Editor : dr. Dedi Sutia, Sp.N
dr. Elsi Rahmadhani Hardi
dr. Hendra Permana, Sp.S
Layout & Desain Cover : Mahmudin

Cet. Pertama, Juli 2020
vi, 140 hal.; 14,5 x 20,5 cm
ISBN 978-602-52697-6-9

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang
Dilarang memperbanyak dan menerjemahkan sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

Diterbitkan:
PARA CITA MADINA
Pamulang Elok Jl. Melati Blok A No. 9
Pondok Petir, Bojongsari - Depok
Email: paracitapress1@gmail.com
Fb: Paracita Press

KATA PENGANTAR

KETUA PERDOSSI CABANG PADANG

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah Yang Maha Kuasa, karena atas rahmat dan karunia-Nya kami bersama-sama dapat membuat buku **Neurology from Basic to Advanced**.

Buku ini dibuat sebagai bahan panduan untuk spesialis Neurologi pada umumnya, terutama spesialis Neurologi di Sumatra Barat. Dan buku ini dibuat sebagai penggerak agar dapat terbit buku-buku lainnya di Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI) cabang Sumatera Barat.

Inshaallah buku Ini juga dapat dimanfaatkan mahasiswa kedokteran, dokter umum, residen neurologi, dan dokter spesialis neurologi, agar tetap *update* terhadap perkembangan ilmiah terbaru. Hal ini berguna untuk menjaga wawasan ilmiah sekaligus meningkatkan kompetensi yang dimiliki selama ini. Semua itu demi peningkatkan pelayanan kita kepada masyarakat.

Buku ini menyajikan wawasan ilmiah baru, baik dalam konsep epidemiologi, patofisiologi, diagnosis, terapi, dan prevensi berbagai penyakit neurologis. Pemilihan judul serta penyajian materi dalam buku ini mempertimbangkan aspek yang sedang ramai dibicarakan dan dialami oleh klinisi di tanah air, serta selalu berorientasi pada bukti ilmiah terkini (*Evidence-based medicine/EBM*).

Buku ini memang terutama mengacu pada topik-topik POKDI Neuroimaging dan dan POKDI Stroke. Kedua topik ini memiliki angka kejadian serta jumlah populasi berisiko yang cukup tinggi di Sumatera Barat. Kasus yang muncul dan merebak dapat berupa kasus yang baru pertama kali terjadi maupun kasus yang sebelumnya sudah pernah muncul dan tertangani dengan baik. Hal ini membuatnya menjadi isu nasional yang strategis dalam bidang kesehatan. Tetapi ada beberapa topik merupakan topik dari POKDI lainnya juga, walau tidak dalam porsi yang besar.

Dengan adanya buku ini, mudah-mudahan membuat peran tenaga medis semakin bertambah baik, untuk dapat meningkatkan angka harapan hidup dan/atau kualitas hidup pasien, terutama pasien yang berada di Sumatera Barat. Tenaga medis disini yaitu dokter spesialis neurologi, residen neurologi, dokter umum, mahasiswa kedokteran, ataupun paramedis.

Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Sumatera Barat menyambut hangat dan menyampaikan selamat atas terbitnya buku perdana ini di awal tahun 2020. Semoga POKDI-POKDI lainnya dapat juga membuat buku seperti ini juga. Dan sekaligus anggota Perdossi termotivasi untuk menulis, sehingga buku-buku yang lain dapat terbit terus berjalan berkesinambungan.

Terima kasih dan ucapan selamat saya sampaikan kepada editor yang terlibat dalam buku ini. Atas kerja keras serta kerjasamanya yang baik dalam menyelenggarakan kegiatan ini. Akhir kata, selamat menikmati buku ini, semoga buku ini bermanfaat untuk kemajuan masyarakat dan bangsa.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

dr. Ferdhi Adha, Sp.S, MARS.
Ketua Perdossi Cabang Padang

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| KATA PENGANTAR _____ | iii |
| DAFTAR ISI _____ | v |
| <i>GAMBARAN COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) PADA STROKE HEMORAGIK</i> Dedi Sutia, Syarif Indra, Elsi Rahmadhani Hardi _____ | 1 |
| <i>ANATOMI CEREBELLOPONTIN ANGLE (CPA)</i> Yuri Haiga _____ | 11 |
| <i>ADVANCE NEUROMAGING PADA STROKE ISKEMIK AKUT</i> Dedi Sutia, Syarif Indra, Afriyeni Sri Rahmi _____ | 23 |
| NEUROANATOMI FUNGSIONAL KESEIMBANGAN DAN PATOFISIOLOGI GANGGUAN KESEIMBANGAN Dian Ayu Hamama Pitra _____ | 52 |
| <i>TRANSCRANIAL DOPPLER (TCD) PADA STENOSIS ARTERI INTRAKRANIAL</i> Dedi Sutia, Syarif Indra, Yoga Setia K _____ | 73 |
| TREMOR PSIKOGENIK Yuri Haiga _____ | 89 |
| <i>PERAN DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY (DSA) DALAM EVALUASI SISTEM KOLATERAL PADA STROKE ISKEMIK</i> Dedi Sutia, Syarif Indra, Attiya Istarini _____ | 105 |

NYERI SENTRAL PASCA STROKE

Ferdhi Adha _____ 115

MENINGIOMA

Daril Al-Rasyid _____ 120

KONTRIBUTOR

_____ 140

GAMBARAN COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) PADA STROKE HEMORAGIK

Dedi Sutia, Syarif Indra, Elsi Rahmadhani Hardi

Pendahuluan

Stroke adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global yang berkembang dengan cepat dan berlangsung lebih dari 24 jam atau berakhir dengan kematian tanpa ditemukan penyakit selain gangguan vaskular.¹ Stroke diklasifikasikan menjadi stroke infark, stroke hemoragik dan perdarahan subaraknoid. Stroke hemoragik adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral yang berkembang cepat akibat akumulasi fokal darah di parenkim otak atau sistem ventrikel dan tidak disebabkan oleh trauma.²

Stroke hemoragik berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Stroke hemoragik merupakan 10-15% dari total kasus stroke. Insiden stroke di Asia bervariasi, insiden terendah terdapat di Malaysia (67/100.000 orang pertahun) dan insiden tertinggi di Jepang (422/100.000 orang pertahun). Data Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan

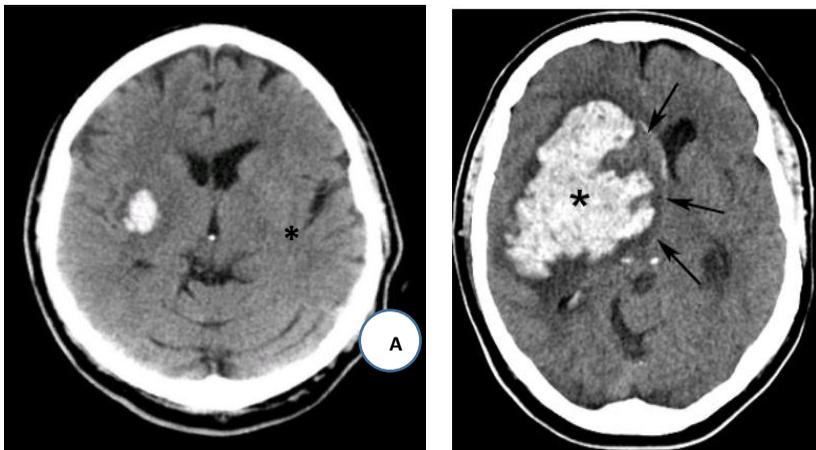
(RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8.3% pada tahun 2007 menjadi 12.1% pada tahun 2013.³ Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak ketiga setelah penyakit jantung dan kanker. Angka mortalitas akibat stroke rata-rata per 100.000 penduduk pada tahun 2006 adalah 43.6.⁴ Angka kematian akibat perdarahan intraserebral mendekati 40% dalam 30 hari pertama onset.⁵

Brain computed tomography (CT) scan tanpa kontras

Evaluasi segera terhadap pasien yang secara klinis dicurigai stroke dapat meningkatkan keberhasilan terapi dan memperbaiki luaran klinis. Salah satu aspek penting dalam evaluasi pasien stroke adalah pemeriksaan radiologis. Pemeriksaan *brain computed tomography (CT) scan* tanpa kontras merupakan modalitas primer sebagai evaluasi inisial pasien yang dicurigai menderita stroke.^{6,7} Pemeriksaan *brain CT scan* dapat mengidentifikasi tanda awal stroke, membantu klinisi membedakan stroke infark dengan stroke hemoragik maupun dengan lesi lain yang dapat memberikan klinis seperti stroke.⁸ Pemeriksaan *brain CT scan* tanpa kontras merupakan pemeriksaan yang cepat dan memiliki sensitivitas yang tinggi untuk mendeteksi perdarahan intraserebral. Pada kasus stroke hemoragik, pemeriksaan *imaging* juga berfungsi untuk mengetahui lokasi perdarahan, volume perdarahan dan membantu klinisi memutuskan terapi.⁹

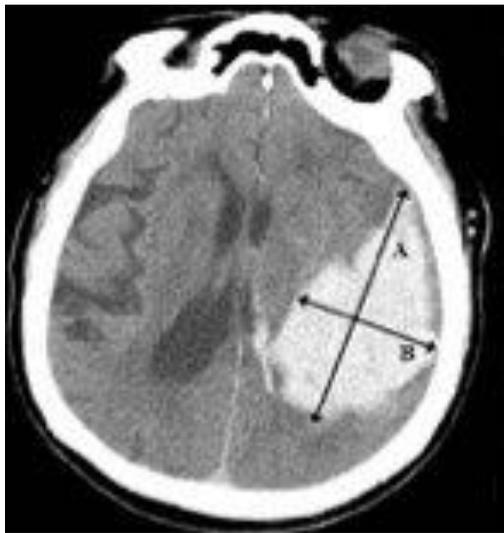
Stroke hemoragik dapat diklasifikasikan menjadi 2 subtype, yaitu perdarahan subarachnoid dan perdarahan intra-

serebral.³ Perdarahan intraserebral akut pada pemeriksaan *brain CT scan* tanpa kontras tampak sebagai daerah hiperdens intra-aksial (Gambar 1a). Edema serebri akibat kerusakan jaringan sekitar perdarahan tampak sebagai gambaran hipodens yang mengelilingi daerah hiperintens. Volume perdarahan dapat bervariasi, mulai dari ukuran kecil (kurang dari 1-2 cm) yang tidak memberikan efek masa hingga perdarahan dengan volume yang sangat besar dengan efek masa signifikan dan herniasi otak (Gambar 1b). Pemeriksaan *brain CT scan* tanpa kontras juga dapat digunakan untuk memprediksi luaran pasien. Luaran yang buruk berhubungan dengan volume hematoma yang besar, ekstensi perdarahan ke intraventrikel dan perkembangan ukuran volume perdarahan yang didapat dari pemeriksaan serial.^{8,9}



Gambar 1. (A) Gambaran hiperdens (*) di kapsula interna dekstra. (B) Gambaran perdarahan intraserebral (*) luas di ganglia basal dekstra dengan efek massa yang menyebabkan herniasi *subfalxine* ke kiri (panah).⁹

Volume perdarahan intraserebral dapat dihitung dengan menggunakan rumus $ABC/2$. Rumus ini merupakan modifikasi perkiraan volume elipsoid. Nilai A merupakan diameter (cm) perdarahan yang paling besar, nilai B merupakan diameter (cm) perdarahan paling besar yang tegak lurus (90°) melewati garis A dan nilai C merupakan jumlah *slide* pada CT yang memperlihatkan gambaran perdarahan dikali ketebalan *slide* (Gambar 2).¹⁰



Gambar 2. Rumus $ABC/2$ pada pengukuran volume stroke hemoragik¹⁰

Perdarahan subarakhnoid merupakan ekstrasvasi darah ke ruang subarakhnoid.³ Pemeriksaan radiologis inisial yang paling disarankan untuk penegakan diagnosis PSA adalah *brain CT scan* tanpa kontras. Pemeriksaan *brain CT scan* tanpa kontras memiliki sensitivitas sebesar 98-100% untuk mendeteksi darah pada ruang subarakhnoid dalam 12 jam onset.

Sensitivitas *brain CT scan* tanpa kontras turun menjadi 93% setelah 24 jam onset dan 50% setelah 7 hari onset, sehingga pemeriksaan *brain CT scan* tanpa kontras harus dilakukan segera setelah onset nyeri kepala. Perdarahan subarachnoid (Gambar 3) ditandai dengan gambaran hiperdens di sisterna subaraknoid, fissura sylvian, fissura interhemisfer, fossa interpedunkular, sisterna suprasela, sisterna ambient dan sisterna kuadrigeminal.⁹



Gambar 3. Perdarahan subaraknoid difus. Tampak gambaran hiperdens yang mengisi sisterna basal (panah).⁹

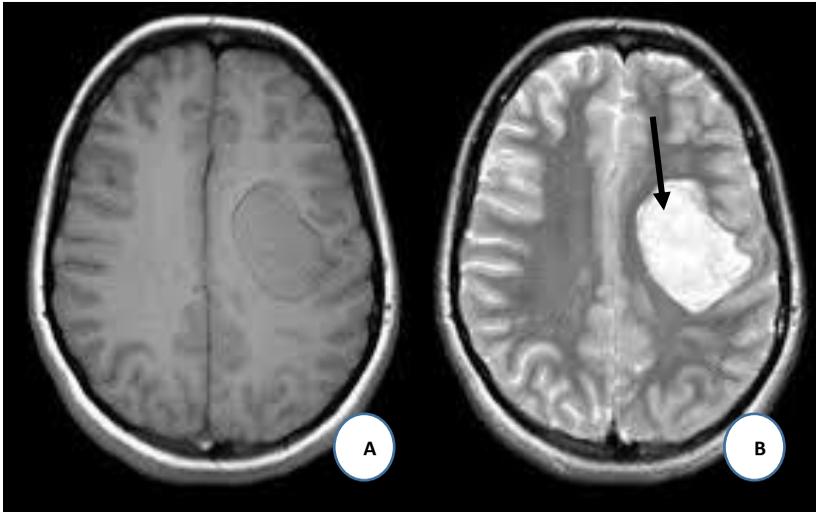
Jumlah dan lokasi darah pada *brain CT scan* tanpa kontras dapat diklasifikasikan menjadi 4 derajat berdasarkan skala Fisher (Tabel 1).³

Tabel 2. Skala Fisher Derajat Perdarahan Subaraknoid Berdasarkan Hasil *Brain CT Scan*³

| Derajat | Kriteria |
|---------|--|
| I | Tidak tampak darah |
| II | Lapisan darah difus dengan ketebalan vertikal < 1 mm |
| III | Bekuan darah terlokalisir dan/atau ketebalan vertikal > 1 mm |
| IV | Perdarahan intraventrikel atau bekuan intraserebral |

Magnetic resonance imaging (MRI)

Protokol *magnetic resonance imaging* (MRI) yang digunakan untuk evaluasi pasien stroke terdiri dari sekuens T1 *weighted imaging* (T1WI) dan T2 *weighted imaging* (T2WI). Gambaran perdarahan intraserebral pada MR dipengaruhi oleh usia hematom dan jenis kontras yang digunakan. Substrat yang menyebabkan perubahan gambaran MR pada tahap awal adalah deoksihemoglobin. Perdarahan hiperakut akan tampak sebagai gambaran hipointens pada T1WI dan hiperintens pada T2WI (Gambar 4). *Magnetic resonance* (MR) memiliki nilai diagnostik yang tinggi untuk mendeteksi perdarahan intraserebral sekunder dan *microbleeding*. Pemeriksaan CT scan lebih sensitif mendeteksi stroke hemoragik hiperakut dibandingkan MR, tetapi MR lebih spesifik mendeteksi perdarahan intraserebral onset lanjut.^{10,11}



Gambar 4. (A) Perdarahan intraserebral hiperakut memperlihatkan gambaran hipointens (*) pada sekuens T1WI. (B) Perdarahan intraserebral hiperakut memperlihatkan gambaran hipointens (panah) pada sekuens T2WI.¹¹

Perdarahan pada gambaran CT *scan* dan MR akan memberikan tampilan yang berbeda pada setiap stadiumnya, tergantung pada perubahan produk metabolisme haemoglobin (Tabel 1).^{10,11}

Tabel 1. Gambaran perdarahan intraserebral pada *brain CT scan* tanpa kontras dan MR berdasarkan onset^{10,11}

| Onset | Metabolit Hemoglobin | <i>Brain CT Scan</i> Tanpa Kontras | T1WI | T2WI |
|---------------------------|-------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Hiperakut | Oksihemoglobin | Hiperdens | Hipointens atau isointens | Hiperintens |
| Akut (12-48 jam) | Deoksihemoglobin | Hiperdens dengan air-fluid level | Isointens atau sedikit hipointens dengan batas hiperintens | Hipointens dengan batas hiperintens |
| Subakut awal (72 jam) | Methemoglobin intrasel | Hipodens dengan efek massa | Hiperintens | Hipointens |
| Subakut akhir (3-20 hari) | Methemoglobin ekstrasel | Hipodens dengan gambaran seperti cincin | Hiperintens | Hipointens |
| Kronik (9 minggu) | Hemosiderin dan feritin | Isodens atau hipodens | Hipointens | Hipointens |

Pemeriksaan MR merupakan salah satu pemeriksaan radiologis untuk membedakan perdarahan intraserebral primer dengan transformasi hemoragik. Transformasi hemoragik memiliki regio infark yang lebih luas jika dibandingkan dengan region perdarahan. Perdarahan intraserebral primer memiliki bentuk yang lebih bulat dan memiliki edema

perihematom yang lebih luas jika dibandingkan edema pada stroke iskemik.¹⁰

Kesimpulan

Pemeriksaan *imaging* yang sesuai diperlukan untuk menegakkan diagnosis dan membantu menentukan terapi yang dibutuhkan pada stroke hemoragik. Pemeriksaan *imaging* membantu membedakan stroke infark dengan stroke hemoragik yang merupakan kontraindikasi terapi trombolitik. Pemeriksaan *imaging* juga digunakan untuk menentukan ukuran, lokasi dan ekspansi perdarahan sehingga terapi yang diberikan optimal.

Kepustakaan

1. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol*; 1988;41, 105-114.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors, Culebras A, et al. An update definition of stroke for the 21st century. *Stroke* ; 2013;44:2064-2089.
3. Hidayat R. Stroke Iskemik dalam Buku Ajar Neurologi. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia. 2017. Hal : 452-472.
4. Wolf PA, Kannel WB. Epidemiology of stroke. In: *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 5th ed. USA: Elsevier Saunders. 2011.
5. Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, et al. Stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany. *Stroke*; 2010;41:1865-1870.

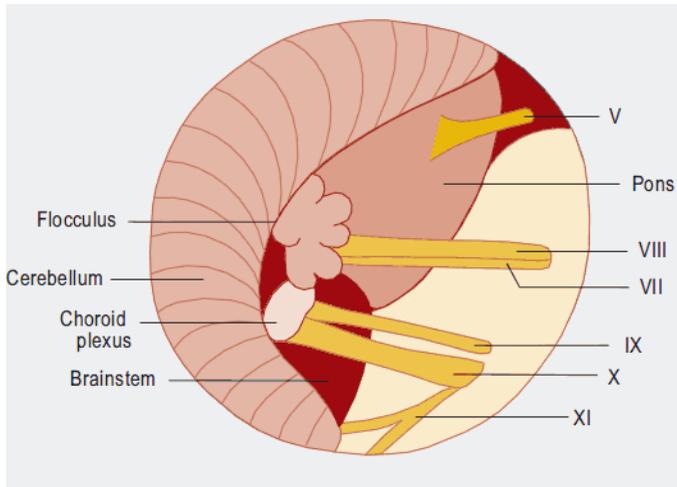
6. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. "Headache." ACR. Reston, VA. 2009.
7. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. "Cerebrovascular Disease." ACR. Reston, VA. 2009.
8. Birenbaum D, Bancroft LW, Feisberg GJ. Imaging in acute stroke. *Western Journal of Emergency Medicine*: 2011;12(1):67-76.
9. Heit JJ, Iv M, Wintenmark M. Imaging of intracranial hemorrhage. *Journal of Stroke*:2017;19(1):11-27.
10. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke*: 2014;45:903-908.
11. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke*.1999;30:2263-2267).

ANATOMI CEREBELLOPONTIN ANGLE (CPA)

Yuri Haiga

Pendahuluan

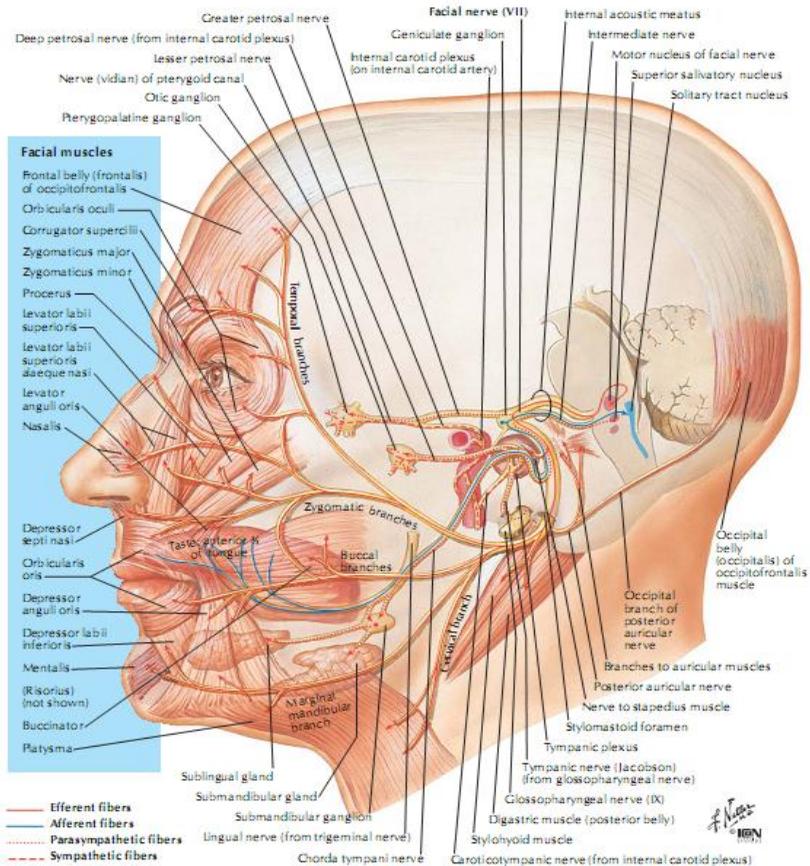
Cerebellopontine angle (CPA) merupakan area yang berbentuk segitiga terbalik yang dilalui oleh nervus facialis, nervus vestibulocochlearis dan arteri serebellum anterior inferior serta vena petrosus superior dan terdapat cairan cerebrospinal. Area pada CPA ini dibatasi oleh; pada bagian medial adalah sisi lateral dari batang otak, bagian lateral berbatasan dengan tulang petrous, bagian superior berbatasan langsung dengan pedunkulus serebellum media dan serebellum, bagian inferior dengan jaringan arachnoid, sementara bagian posterior berbatasan dengan pedunkulus serebellum.



Gambar 1. Skema dari anatomi sudut CPA. (Ahmed, 2015)

Nervus facialis

Nervus facialis disebut juga dengan nervus VII yang terdiri dari serabut motorik dan serabut sensorik. Secara anatomi bergabung dengan nervus intermedius. Nervus intermedius tersusun oleh serabut sensorik untuk glandula salivatorius untuk menghantarkan impuls pengecapan dari 2/3 bagian depan lidah. Nervus VII ini mempersarafi otot ekspresi wajah dan menerima sensorik dari 2/3 lidah.



Gambar 2. Anatomi nervus facialis (Misulis K, Thomas C, 2009)

Korteks serebri memberikan persarafan bilateral pada nucleus N VII yang mengontrol otot dahi, tetapi hanya memberi persarafan kontralateral pada otot wajah bagian bawah. Sehingga pada lesi tipe LMN akan menimbulkan paralisis otot wajah ipsilateral bagian atas bawah, dan tipe UMN menimbulkan kelemahan otot wajah sisi kontralateral.

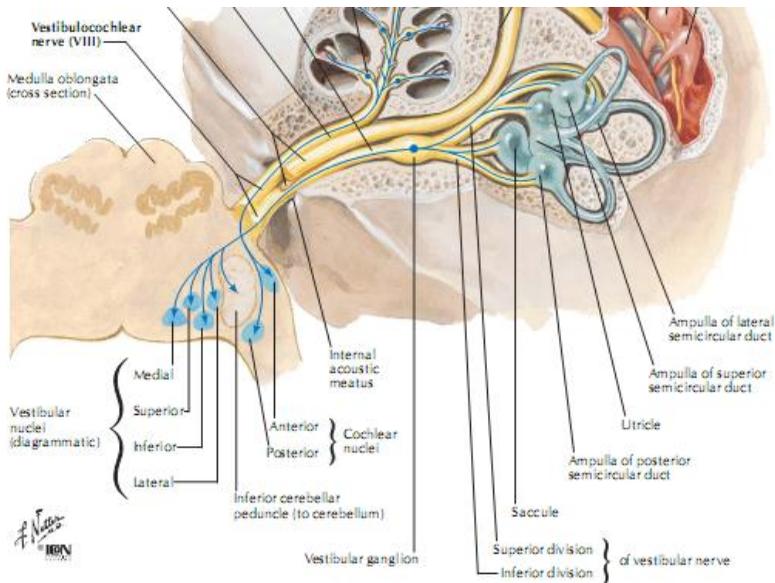
Lesi LMN bisa terjadi pada pons, area CPA, gangguan pada os petrosus, cavum tympani di foramen stilemastoides dan pada cabang-cabang nervus VII.

Nervus vestibulocochlearis

Nervus vestibulocochlearis dikenal dengan nervus VIII. Nervus ini terdiri dari 2 komponen fungsional yang berbeda yaitu

1. Nervus Vestibularis, yang membawa impuls keseimbangan dan orientasi ruang tiga dimensi dari apparatus vestibular.
2. Nervus Cochlearis, yang membawa impuls pendengaran yang berasal dari organon corti di dalam cochlea. Apparatus vestibular dan organon corti terletak didalam pars petrosa os temporalis.

Anatomi dari Nervus VIII ini dari batang otak tepat di belakang nervus VII pada area CPA. Nervus Vestibularis dan Cochlearis biasanya bersatu yang kemudian memasuki meatus akustikus internus, di sebelah bawah motorik nervus VII.



Gambar 3. Anatomi dari nervus vestibulocochlearis (Misulis K, Thomas C, 2009)

Nervus VIII intinya ada 4 bagian yaitu medial, superior, inferior dan lateral. Nukleus ini berada pada bagian dorsal antara pons dan medulla. Nukleus vestibularis lateral dan medial berperan dalam refleks labiryntinestatis, sedangkan nukleus vestibularis medial dan superior berperan dalam refleks dinamis dan vestibuloocular. Di dalam canalis semisirkularis terdapat sel-sel bipolar yang mengumpulkan impuls dari sel-sel rambut untuk diteruskan ke batang otak terutama ke nucleus vestibularis superior, inferior, medial dan lateral serta sebagian langsung ke lobus flokullonodularis dari cerebellum melalui pedunkulus cerebellaris inferior homolateral.

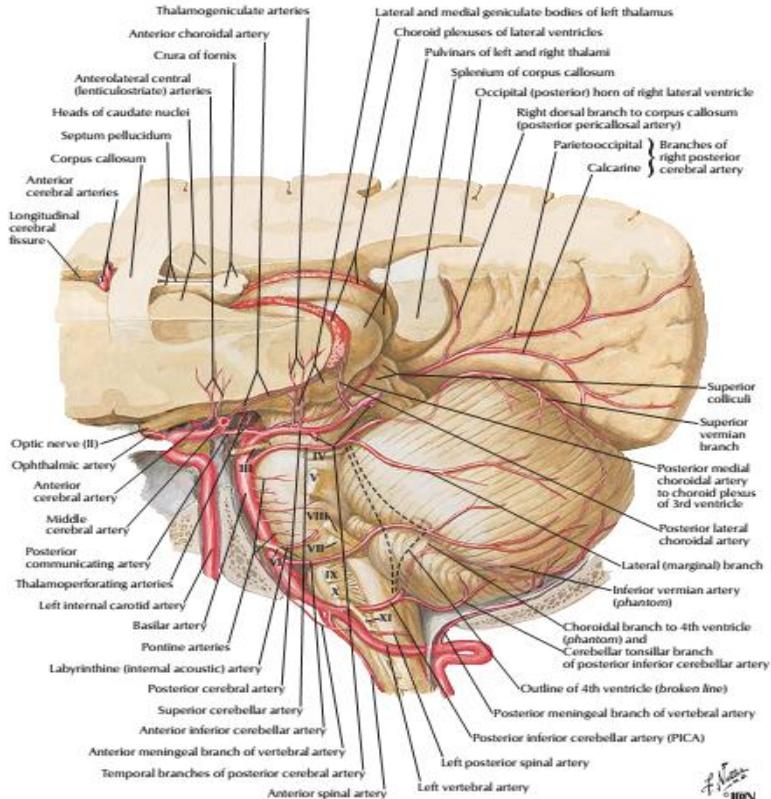
Nervus Cochlearis intinya dari dua bagian, yaitu ventral dan dorsal, letaknya di sebelah lateral pedunculus serebelli inferior. Serabut dari N.Cochlearis akan berjalan ke cochlea dan membentuk ganglion, dan berakhir pada organ corti di. Serabut dari nucleus vestibularis dan cochlearis berjalan ke ventrolateral dan keluar dari batang otak pada daerah pontomedullary junction bersama N. VII yang terletak di sebelah medialnya, kemudian berjalan masuk ke os petrosus melalui meatus acustikus internus, jarak dari ponto medullary ke meatus acustikus internus 10 mm (6-15 mm). Didalam meatus akustikus infernus nervus vestibularis berjalan di sebelah dorsal, sedangkan nervus cochlearis berjalan di sebelah ventralnya. Diatasnya berjalan nervus intermedius (N VII) dan serabut motorik nervus VII.

Gangguan vestibuler ini akan berakibat seperti vertigo, disertai gejala-gejala otonom seperti berkeringat, mual, muntah, takikardia dan hipotensi. Hal ini kemungkinan karena adanya hubungan refleks antara input vestibuler dan pusat motoris visceral otonom dalam otak.

Arteri serebellar anterior inferior (AICA)

AICA berasal dari bagian distal dari *vertebrobasilary junction* setinggi *pontomedullary junction*. Arteri ini mensuplai pons, pedunculus cerebellar media, dan bagian tambahan cerebellum. Selain itu AICA juga terkait erat dengan saraf kranial VII dan VIII. Oklusi pada arteri ini akan menimbulkan berbagai manifestasi klinis, karena perjalanannya dan luas teritorinya sangat bervariasi pada setiap individu. Hemiataksia ipsilateral dan nistagmus dapat terjadi dan juga defisit saraf

kranial VII dan VIII. Oklusi arteri labirinti, suatu cabang AICA, dapat menyebabkan *sudden deafness*.

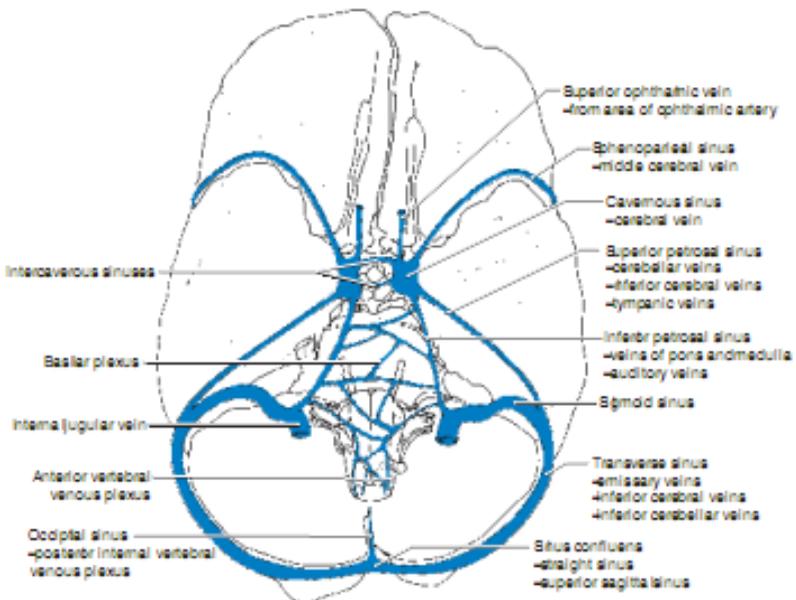


Gambar 4. Anatomi dari arteri anterior inferior cerebellar (Misulis K, Thomas C, 2009)

Sinus petrosus superior

Sinus petrosus superior adalah struktur vena yang terletak dibagian bawah otak. Sinus ini menerima darah dari sinus cavernosus dan melewati bagian posterior dan lateral. Sinus

ini berada pada tentorium cerebelli. Perbedaan tekanan arteriovenosa pada kapiler serebral menurun (aliran darah yang masuk terhambat) menimbulkan penurunan perfusi dan demikian menurunkan suplai oksigen dan nutrient. Secara simultan, gradient tekanan transkapiler meningkat, menyebabkan peningkatan pergerakan air dari kapiler ke jaringan sekitarnya (edema vasogenik). Saraf pada jaringan otak yang terkena kehilangan kemampuan untuk berfungsi normal dan jika masalah ini menetap, neuron tersebut mati. Infark venosus biasanya disertai oleh ruptur pembuluh darah kecil (kemungkinan vena) di zona infark, menyebabkan perdarahan intraparenkimal (yang disebut perdarahan vena, yang memiliki karakteristik berupa gambaran *'salt-and-pepper'* pada CT scan).

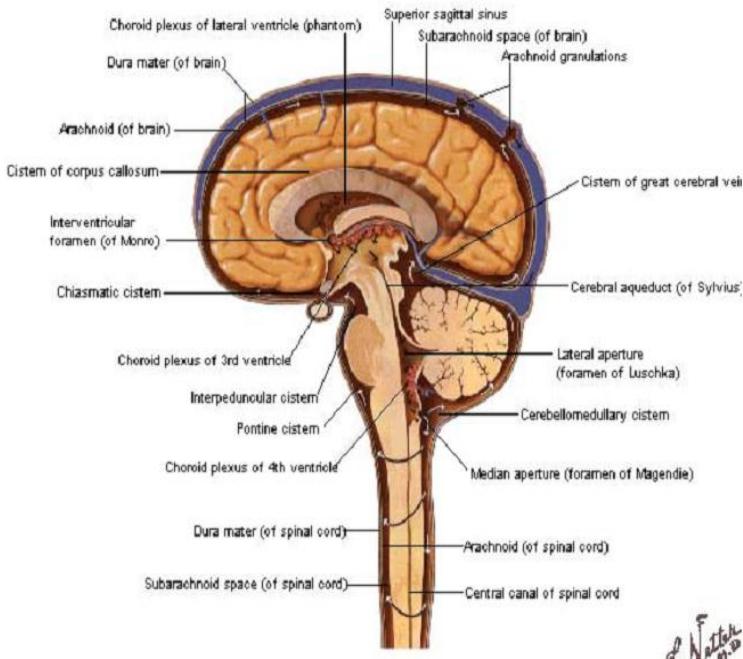


Gambar 5. Anatomi sinus petrosus superior (Misulis K, Thomas C, 2009)

Cairan serebrospinal

Cairan cerebrospinal mengisi rongga CPA. LCS terdapat dalam suatu sistem yang terdiri dari spatium liquor cerebrospinalis internum dan externum yang dihubungkan oleh dua aperture. Apertur tersebut adalah aperture lateral dari ventrikel keempat (foramen Luschka) dan aperture medial dari ventrikel keempat (foramen Magendie). Volume cairan cerebrospinal yang diproduksi dan direabsorpsi setiap hari lebih kurang 400-500 ml. Tekanan cairan cerebrospinal minimum harus ada untuk mempertahankan reabsorpsi ini.

Hambatan saluran sirkulasi LCS biasanya mengakibatkan dilatasi ventrikel (hidrocephalus), karena produksi cairan biasanya berlanjut terus walaupun terjadi obstruksi. Ada 2 jenis hidrocephalus: tidak berhubungan (*non communicating*) dan berhubungan (*communicating*). Produksi cairan cerebrospinal terus berlanjut dan pada tahap obstruksi yang akut, mungkin terdapat aliran cerebrospinal transependim. Pada anak-anak di bawah usia 2 tahun, dikarenakan tulang masih longgar maka kepala dapat membesar.



Gambar 6. Sirkulasi aliran LCS (Misulis K, Thomas C, 2009)

Diagnosis yang ditemukan jika area CPA ini terganggu cukup banyak. Gejala yang ditemukan tergantung kepada komponen yang terganggu. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan klinik, diperlukan juga pemeriksaan audiologic, tes vestibular, tes fungsi cerebellar, dan pemeriksaan imaging. Pemeriksaan imaging yang sering digunakan adalah pemeriksaan CT Scan dengan kontras.

Gangguan pada area ini dapat seringkali disebabkan oleh tumor. Gangguan pada area CPA ini sangat sulit untuk di diagnosis dan jarang di eksisi dengan sempurna. Karena area

yang sempit dan didapat syaraf kranial yang vital, dan jaringan vaskuler tersebut, pengangkatan massa pada area ini sering mempunyai kesulitan dan menimbulkan komplikasi. Maka dalam melakukan pengangkatan tumor tersebut diperlukan keterampilan, peralatan, monitoring dan kerjasama tim yang baik disertai penuh kehati-hatian. Tingkat kematian dari tindakan operatif pada area CPA mencapai 50%. Kemajuan pencitraan neurologi dan teknik bedah yang semakin canggih membuat hampir seluruh lesi CPA ini dapat ditangani dengan baik. Angka morbiditas menjadi dapat diterima dan tingkat kematian sangat rendah.

Gangguan pada fossa posterior dapat dibedakan antara ekstraaksial dan intraaksial. gangguan pada ekstraaksial yaitu lesi yang terjadi diluar dari parenkim otak atau batang otak yaitu pada CPA dimana yang sering ditemukan adalah Schwannoma, meningioma dan Kista epidermoid. Gangguan pada intraaksial terjadi pada parenkim otak atau batang otak, lesi pada cerebellum biasanya terjadi astrositoma pilositik, medulloblastoma, endimoma, dan hemangioblastoma, serta gangguan pada Pons biasanya ditemukan Astrositoma. Ependimoma, medulloblastoma.

Kepustakaan

1. Adril Arsad Hakim, Departemen Bedah FK USU/SMF Bedah saraf RSUP H. Adam Malik Medan, Tindakan Bedah pada Tumor CPA, Majalah Kedokteran Nusantara, 2008.
2. Ahmad M Alamadi, John A Rutka, Cerebellopontin Angle Tumor. 2008

3. Ahmed Al Abbasi, Handbook of otolaryngology. Juli 2015 diambil dari <https://www.researchgate.net/publication/319877122>
4. Baehr M, Frotscher M. Duus Topical Diagnosis in neurology Anatomy, physiology, sign and symptom: ed 4. New York. Thieme. 2009
5. Cross Justin, Coles Alasdair, Anatomy Primer The cerebello-pontine angle, ACNR: vol 2 number 3
6. Henchcliffer Claire. Ataxia & cerebellar disease. In: Brust Jhon CM. Neurology: Current Diagnosis and Treatment. LANGE, Mc Graw Hill, International Edition, New York, 2007. 11;126-147
7. Lang, Johannes. Clinical Anatomy of the posterior Cranial Fossa and its Foramina. Thieme Medical Publisher, inc, 1991
8. Misulis K, Thomas C. Netter's Concise Neurology. 2009: 15: 472 – 488
9. Naidich et al, Duvernoys Atlas, of the Human Brain Stem and Cerebellum, SpringeWienNewYork. Austria. 2009
10. Ropper A, Brown R, Adam's and victor, Principles of Neurology: ed 8. New York. McGraw-Hill. 2005: 31: 546 - 591
11. Rowland P, Pedley T. Merritt's Neurology: ed 12: New York. Lippicott Williams & wilkins. 2010: 65: 426-450
12. Salman Osborn, Barkovich, Diagnostic imaging Brain: ed 2. Canada. Amirsys. 2010: 1091 -1128.
13. Sargent W Eric, Ronald Herchman, Joseph M. Carcinoma Metastatic to Both CPAs Masquerading as Acoustic Neuromas. Skull Base Surgery, 1995: 5 (1): 27-31
14. Snell Richard, Neuroanatomiklinik: edisi 7, EGC. 2010
15. William De Myer, 1988, Neuroanatomy, Harwal Publishing Philadelphia, p. 131-178

ADVANCE NEUROMAGING PADA STROKE ISKEMIK AKUT

Dedi Sutia, Syarif Indra, Afriyeni Sri Rahmi

Pendahuluan

Pilihan pengobatan untuk stroke iskemik akut saat ini berbasis *time period*. Bagi pasien yang datang dalam waktu 4,5 jam dari onset, pemberian aktivator plasminogen jaringan rekombinan intravena (IV tPA) dapat mengurangi kecacatan pada stroke iskemik akut.¹ Demikian juga, pasien dengan oklusi pembuluh darah besar di sirkulasi anterior dapat dilakukan endovascular thrombectomy (EVT) dalam waktu 6 jam dari onset.^{2,3} Namun, dua penelitian terbaru yang sangat penting, DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) and DEFUSE 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke) menggunakan pendekatan yang berbeda untuk mengidentifikasi pasien yang potensial untuk dilakukan terapi reperfusi, dan keberhasilan penelitian ini merubah paradigma bahwa pendekatan berbasis fisiologis yang dapat dinilai dari peme-

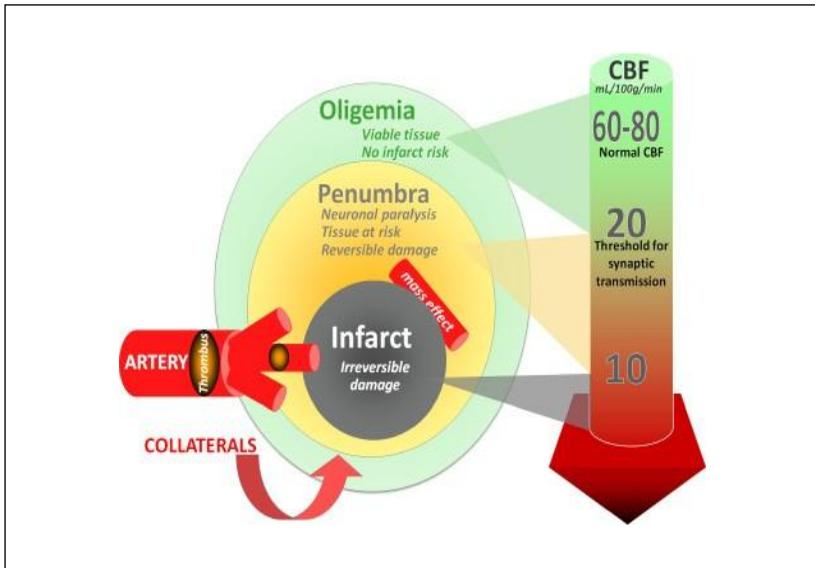
riksaan imaging pada stroke akut dapat memperluas *time period* dalam tatalaksana reperfusi pada stroke akut.^{4,5}

Neuroimaging telah menjadi modalitas penting dalam manajemen dan evaluasi stroke akut. Selain memperlihatkan struktur anatomis, teknik *neuroimaging* terbaru dapat menjelaskan patofisiologi dan hemodinamik yang mendasari stroke. Tujuan dari imaging yang komprehensif pada pasien dengan stroke iskemik akut adalah untuk menentukan diagnosis yang akurat dengan cepat, mengembangkan penatalaksanaan, mengoptimalkan luaran klinis pasien, dan merencanakan tindakan pencegahan sekunder.⁶

Patofisiologi kerusakan otak setelah infark

Suplai oksigen dan glukosa normal ke otak bergantung pada aliran darah otak (CBF) normal, yang dipertahankan melalui autoregulasi otak normal. Iskemia serebral terjadi ketika perfusi otak turun di bawah nilai kritis yang menyebabkan hilangnya fungsi neuron secara elektrik dan menyebabkan defisit neurologis yang terlihat secara klinis. Ketika defisit perfusi terjadi berkepanjangan, akan menyebabkan kematian neuron dan glial yang akan mengakibatkan infark serebral yang menetap. CBF normal adalah 50-55 mL/100 g jaringan otak/menit. Defisit perfusi berat dengan CBF <10 mL/100 g/menit menyebabkan infark dalam beberapa menit. Tingkat defisit perfusi moderat, CBF 10-20 mL/100 g/menit menyebabkan kegagalan elektrik neuron dengan adanya kehilangan fungsi.⁷

Efek-efek ini mungkin dapat dikembalikan dalam jangka waktu beberapa jam sejak permulaan dari kejadian iskemik. Namun, defisit perfusi yang berat menyebabkan cedera seluler akibat hipoksia/anoksik. Ketika terjadi kegagalan pompa ATPase natrium-kalium, membran sel akan terdepolarisasi, dan glutamat dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Hal ini mengaktifkan reseptor NMDA, AMPA, dan *kainic acid* yang menyebabkan masuknya natrium dan kalsium ke dalam sel. Air mengikuti secara pasif sehingga terjadi edema sitotoksik. Akumulasi kalsium intraseluler mengaktifkan mekanisme proteolitik dengan radikal bebas oksigen yang menyebabkan kerusakan sel lebih lanjut.⁸ Depolarisasi anoksik ini terjadi hanya pada defisit perfusi yang berat. Dengan demikian, ada dua ambang batas, awalnya defisit perfusi sedang dengan CBF kurang dari 10-20 mL/100 g/menit menyebabkan kegagalan elektrik seperti yang terlihat pada penumbra iskemik yang berpotensi untuk dapat diselamatkan. Kedua, defisit perfusi berat dengan CBF <10 mL/ 100 g/ menit yang menyebabkan depolarisasi membran anoksik, mengaktifkan kaskade kematian sel, mulai dari lipolisis, peradangan, nekrosis sel, dan akhirnya terjadi apoptosis, kematian sel.⁷



Gambar 1. Patofisiologi stroke: Oklusi arteri menyebabkan hipoperfusi segmen jaringan yang diperdarahi oleh pembuluh tersebut. Parenkim yang terkena biasanya terdiri dari inti infark sentral yang sangat hipoperfusi ($CBF \leq 10 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{menit}$) dengan kerusakannya tidak dapat dikembalikan. Hal ini dibatasi oleh penumbra iskemik yang mengalami krisis hipoperfusi ($CBF 10\text{-}20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{menit}$), dengan cedera yang dapat dikembalikan jika reperfusi terjadi tepat waktu. Kolateral bertujuan menjaga jaringan penumbra sebanyak mungkin. Dengan waktu (menit hingga berjam-jam), inti infark mengembang dengan merusak penumbra. Hal ini juga dibantu oleh efek massa pada arteri kolateral. Penumbra dikelilingi oleh jaringan yang tidak berisiko infark, yang disebut '*benign oligemia*' ($CBF > 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{menit}$).

Berdasarkan patologi, dalam 6 jam pertama, pada tahap hiperakut, secara umum pemeriksaan imaging otak tampak normal, meskipun telah terjadi kerusakan sel yang tidak dapat diperbaiki pada tingkat mikroskopis. Setelah 8-48 jam, pada tahap akut, terdapat perbedaan yang tidak jelas

antara *grey & white matter*. Pada tahap subakut, 2 hari hingga 2 minggu setelah infark, terdapat pembengkakan dan pelunakan jaringan otak dengan bukti efek massa dan batas-batas wilayah yang mengalami infark lebih menonjol. Tahap kronis ditandai dengan likuifaksi infark dan perkembangan area kistik yang diisi CSF atau *encephalomalacia*.⁹

Secara histologis, setelah 6-12 jam dari kejadian infark, sitoplasma sel yang infark menjadi eosinofilik, nukleus menyusut dan nukleolus menghilang. Pembengkakan endotel kapiler terjadi bersamaan dengan edema vasogenik dan sitotoksik dengan ekstrasvasasi sel darah merah keluar vaskuler. Terdapat perpindahan neutrofil dalam jangka waktu 24 sampai 48 jam, lalu neutrofil digantikan oleh makrofag. Likuifaksi dimulai setelah 10 hari, dan kavitas mulai semakin jelas sejak minggu ketiga.⁹

Perfusi otak dan penumbra iskemik

Berdasarkan data klinis dan imaging terdapat variabel yang mempengaruhi hipoperfusi jaringan otak. Variabel ini mencerminkan tingkat keparahan iskemik jaringan otak berdasarkan nilai regional Cerebral Blood Flow (rCBF) masing-masing, dan menjadi penentu pilihan terapi untuk jaringan otak yang mengalami hipoperfusi. Adapun Variabel tersebut adalah,¹⁰

1. rCBF normal berkisar dari sekitar 60 hingga 100 mL/ 100 g/ menit. Hipoperfusi didefinisikan sebagai parenkim dengan rCBF lebih rendah dari 60 mL/ 100 g/ mnt, yang meliputi oligemia, iskemia, penumbra, dan inti infark (*infarction core*). Jaringan iskemik termasuk penumbra dan inti infark.

2. Oligemia didefinisikan sebagai hipoperfusi yang asimtomatik dan pulih tanpa perlu terapi reperfusi (tidak diindikasikan). Ini berkorelasi dengan nilai rCBF kurang dari 60 mL/100 g/mnt tetapi lebih besar dari ambang iskemik, biasanya 22 mL/ 100 g/menit.
3. Iskemia adalah hipoperfusi simtomatik yang terjadi pada nilai rCBF kurang dari 22 mL/100 g/menit (ambang iskemik). Jaringan iskemik termasuk penumbra dan inti infark, yang secara kuantitatif ditentukan oleh nilai rCBF masing-masing yang rendah. Pengobatan reperfusi jaringan iskemik dapat diindikasikan atau dikontraindikasikan tergantung pada derajat cedera iskemik.
4. Penumbra didefinisikan sebagai jaringan dengan cedera iskemik yang lebih ringan daripada inti infark, dan bersifat reversibel. Reperfusi yang cepat diindikasikan. Secara umum berkorelasi dengan nilai rCBF 10 hingga 22 mL/ 100 g/ menit. Seiring berjalannya waktu, penumbra dapat berubah menjadi inti infark tergantung pada faktor anatomi dan fisiologis, terutama rCBF, dan hal ini merupakan target dari strategi reperfusi untuk menyelamatkan jaringan iskemik.
5. Inti infark adalah jaringan otak yang telah mengalami kerusakan dan tidak dapat dikembalikan seperti semula akibat proses hipoperfusi. Inti infark memiliki nilai rCBF kurang dari 10 mL/ 100 g/ mnt. Ini adalah bentuk paling parah dari cedera iskemik dan berhubungan dengan risiko perdarahan jika terjadi reperfusi; dengan demikian, reperfusi merupakan kontraindikasi.

Modalitas *imaging* pada stroke

Pemeriksaan *imaging* pada stroke dapat dilakukan dengan menggunakan *Computed Tomography* (CT) atau magnetic resonance imaging (MRI). CT adalah *imaging* andalan yang tersedia di sebagian besar rumah sakit. Penggunaan *imaging* CT dapat dengan mudah menyingkirkan adanya pendarahan otak akut.¹¹

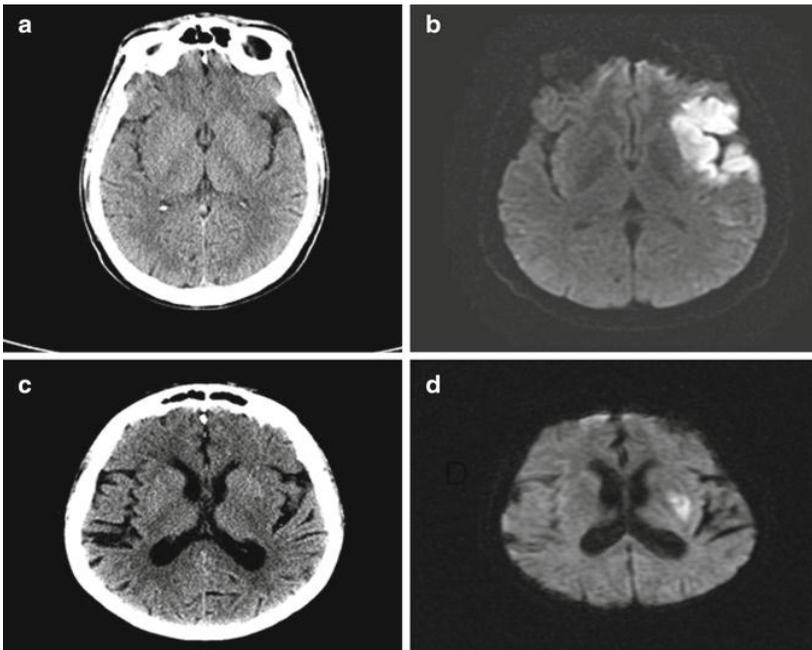
CT-based method

1. Brain CT Scan nonkontras (NCCT)

NCCT dapat menyingkirkan perdarahan dengan cepat pada stroke akut. Perdarahan dapat dikesampingkan dan IV tPA dapat diberikan jika tidak ada kontraindikasi lainnya. Jika ditemukan perdarahan, maka indikator iskemia serebral lainnya dieksplorasi. (Gambar 18.1 dan 18.2) Pemeriksaan CT Scan dapat mendeteksi tanda-tanda infark akut atau *hyperdense* MCA atau arteri Basilar. Tanda-tanda infark serebral, hipodensitas lebih dari 1/3 dari wilayah arteri menunjukkan onset stroke >3 jam dan risiko tinggi perdarahan jika dilakukan trombolisis. Tanda *hyperdense* MCA menunjukkan bahwa keberhasilan rekanalisasi yang rendah dengan IV tPA dan indikasi pengobatan dengan IA tPA lebih awal, bahkan dalam waktu kurang dari 3 jam. Hipodensitas pada NCCT menunjukkan proses edema sitotoksik yang ireversibel dengan kegagalan pompa Na + K + ATPase, sehingga memungkinkan akumulasi Na⁺ dan air di dalam neuron yang menyebabkan kematian sel.¹²

Tabel 1. Early signs of infarction on a NCCT

| Early signs of infarction on a NCCT |
|---|
| Loss of gray-white matter differentiation |
| Fullness of the sulci |
| Obliteration of the basal ganglia density |
| Loss of insular ribbon sign |



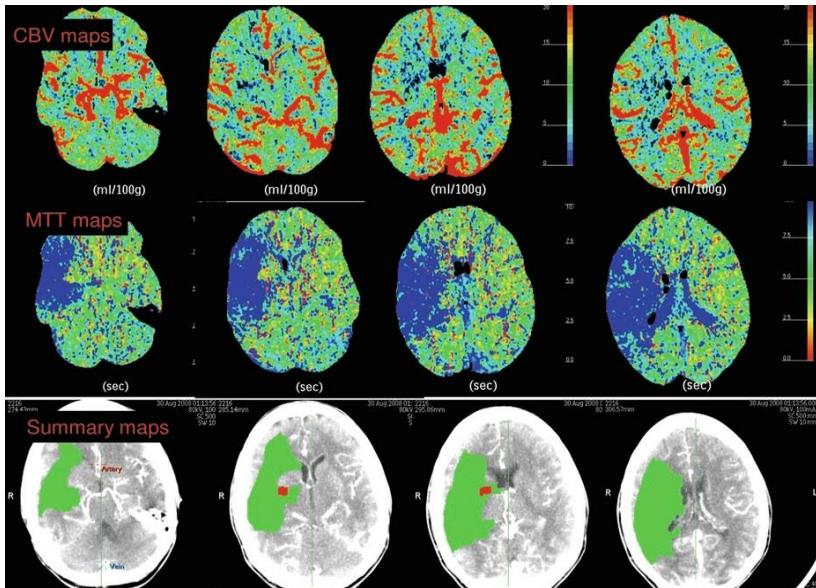
Gambar 2. stroke pada arteri cerebri medial kiri bagian anterior sebagai bukti pada *computed tomography* (CT) dan *diffusion-weighted* (DWI) *magnetic resonance imaging* (MRI) yang terlihat lebih baik pada MRI (b,d) dibanding CT (a,c). Salah satu tanda infark akut adalah hilangnya batas gray-white matter pada batas lateral dari insula, disebut *insular ribbon sign*. Ini lebih jelas terlihat pada MRI daripada CT.

2. CT Perfusi

CT perfusi yang umum digunakan menggunakan zat kontras. Densitas parenkim otak terus meningkat berbanding lurus dengan waktu pemberian kontras. Kurva densitas waktu digunakan untuk menghitung parameter aliran darah otak.¹³

CBF = Maximal slope of tissue time density curve : Peak arterial enhancement

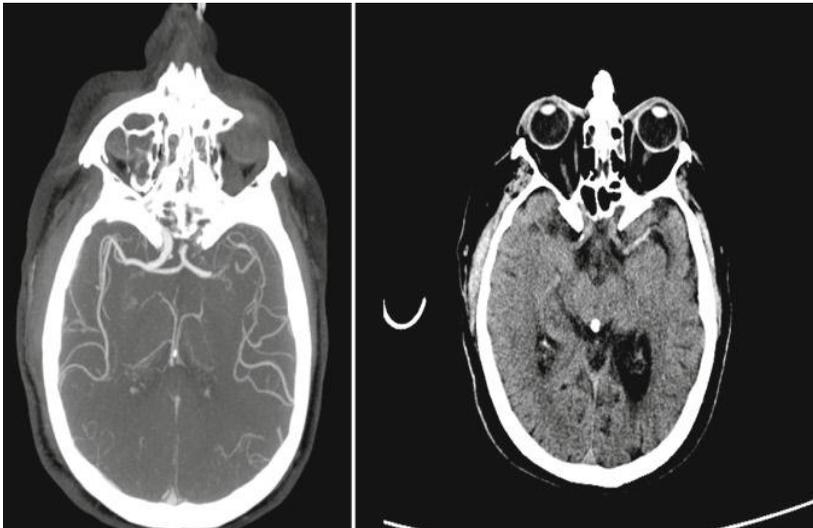
Defisit perfusi berat dengan CBF kurang dari 10 mL/100 g/ menit dapat menyebabkan infark dalam beberapa menit. Iskemia sedang (10-20 mL/100 g/mnt) dapat reversibel selama beberapa jam. CTP membantu dalam pengambilan keputusan untuk pertimbangan trombolitik, dimana sebelumnya tPA tidak dapat dilakukan jika onset stroke tidak diketahui dengan tepat.¹⁴



Gambar 3. Gambaran CT Perfusi, Cerebral Blood Volume (CBV), Cerebral Blood Flow (CBF), Mean Transit Time (MTT), and Summary maps; hijau: penurunan perfusi darah yang relatif terjaga oleh volume darah (penumbra), merah: penurunan dengan penurunan volume berat (infark).

3. CT Angiography

CTA dilakukan untuk menilai oklusi pembuluh darah besar, dalam rentang waktu 3-8 jam. Setelah 3 jam, jika ditemukan oklusi dan CTP menunjukkan penumbra yang luas, maka perlu dipertimbangkan untuk prosedur intervensi lebih lanjut. CTA juga mengidentifikasi aneurisma intrakranial yang berukuran >3 mm, stenosis, serta sirkulasi kolateral yang adekuat atau tidak. Stenosis atau oklusi MCA/ arteri basilar dapat dengan mudah didiagnosis.¹²



Gambar 4. Sumbatan dari MCA ditunjukkan pada angiografi (kiri). Densitas infark hemisfer kiri area MCA sebagai bukti.

MR-based method

Protokol imaging stroke pada Brain MRI terdiri dari Diffusion Weighted Images (DWI), Apparent Diffusion Coefficient (ADC) pada gambaran T1, T2, Gradient Refocused Echo (GRE) dan Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) dengan atau tanpa gambaran Proton Density (PD).¹²

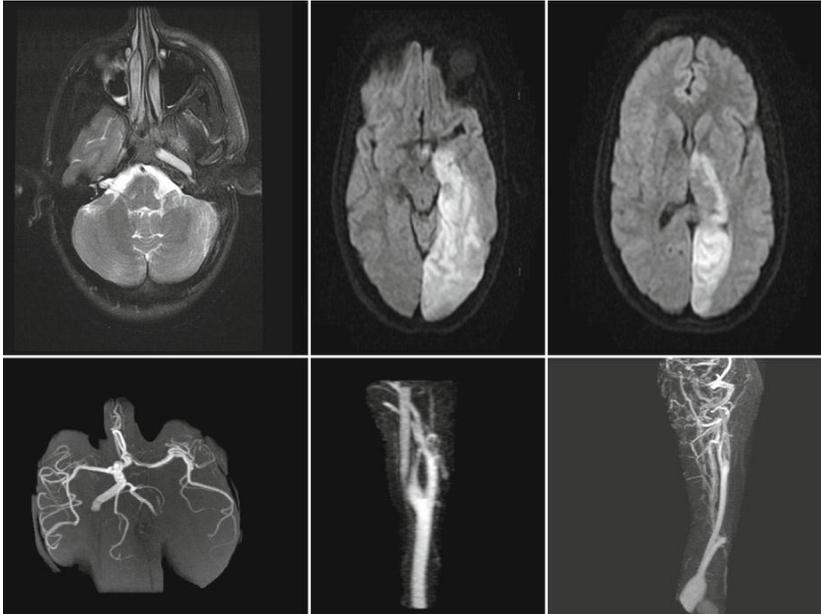
DWI adalah metode yang paling sensitif untuk stroke akut. DWI menunjukkan respon positif dalam beberapa menit dari onset stroke dan tetap positif selama 10-14 hari. DWI tampak sebagai lesi yang terang pada stroke iskemik akut.¹⁵

ADC pada daerah yang sesuai dengan lesi DWI tampak gelap pada stroke akut dan tetap gelap hingga 10-14 hari. FLAIR mampu menilai perubahan pada stroke tetapi tidak pada onset akut. Gambar T2 bisa negatif hingga 8 jam setelah onset. DWI positif, *light bulb sign*, menunjukkan inti infark yang tidak dapat disembuhkan. GRE atau MultiPlanar Gradient sequence (MPGR) menunjukkan perdarahan akut, dan lebih sensitif daripada CT untuk melihat perdarahan lama. Perdarahan multipel yang terlihat pada GRE dapat mengindikasikan angiopati amiloid, di mana trombolitik dapat meningkatkan risiko perdarahan intra serebral. MRI menunjukkan distribusi vaskular lebih jelas dan lebih sensitif untuk stroke sirkulasi posterior.¹⁵

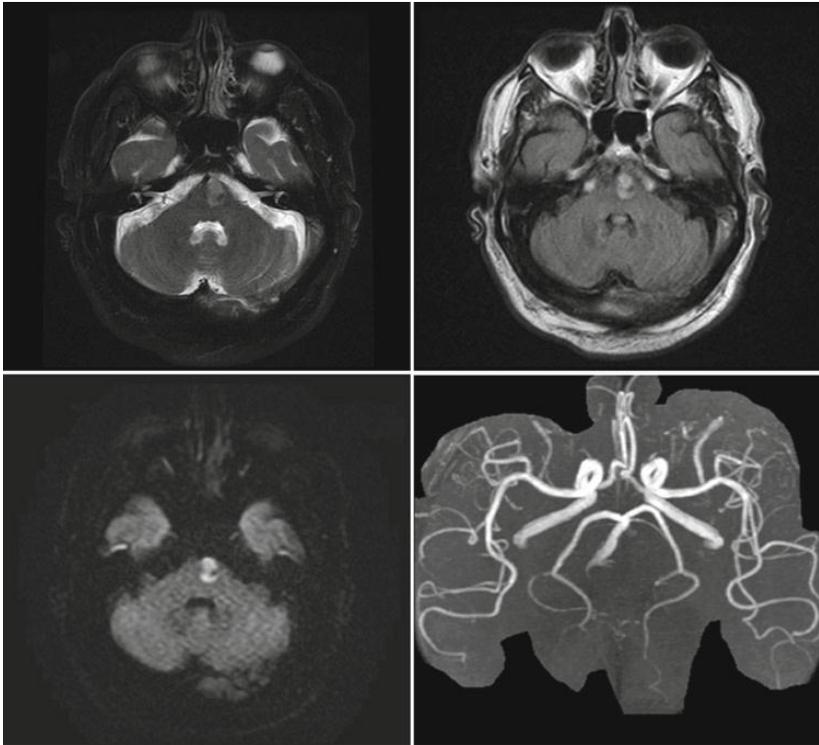
1. MR Angiography

Brain MRA tidak membutuhkan kontras. Gambaran MRA tergantung pada karakteristik sinyal yang dihasilkan oleh aliran pembuluh darah. Gambaran T1 weight axial dengan penekanan lipid dapat menyerupai gambaran lumen palsu

yang berisi bekuan. MRA juga dapat menilai tingkat stenosis dengan baik.¹²



Gambar 5. Diseksi dari infark ICA dan PCAIni dapat terjadi akibat robekan dari intima media arteri karotis, darah muncul akibat pembuluh darah yang kolaps. Gambar dibagian atas menunjukkan infark pada MRI, gambar dibagian bawah menunjukkan pembuluh darah penyebab stroke.

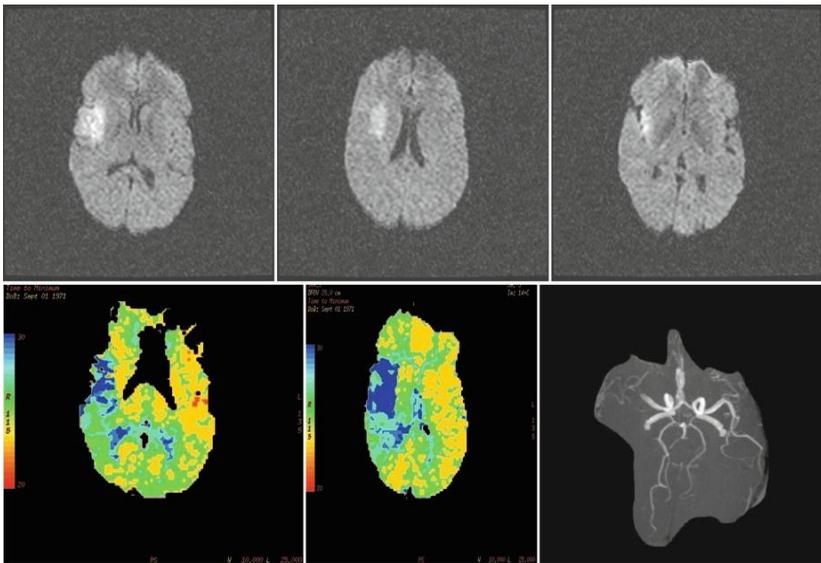


Gambar 6. Gambaran infark pontine dari jenis MRI yang berbeda. Bagian atas merupakan gambaran T2 dan FLAIR. Gambaran DWI ditunjukkan pada gambar di kiri bawah, dan angiografi di kanan bawah.

2. MR Perfusi

Perfusion Weighted Imaging (PWI) mirip dengan CT Perfusi dan membutuhkan injeksi bolus gadolinium (Gd) intravena. Gambaran MRI Perfusi memberikan ukuran kuantitatif perfusi dan digunakan untuk menghitung CBV, CBF, dan MTT. Ada peningkatan MTT, dan pengurangan CBF dan CBV. MTT yang terlambat menunjukkan keterlambatan

perfusi otak. *Color-coded map* seperti pada CT Perfusi menggambarkan area infark yang tidak dapat diperbaiki, inti infark; dan DWI/PWI mismatch, menggambarkan penumbra iskemik, merupakan daerah yang dapat diselamatkan dengan tindakan reperfusi. Time to Peak (TTP) yang terlambat ≥ 6 detik beresiko untuk berkembang menjadi infark.¹²



Gambar 7. Diffusion–perfusion mismatch. Metode ini menjadi aspek yang penting dalam asesmen stroke akut. Dengan membandingkan volume difusi abnormal pada DWI (atas) dengan volume perfusi abnormal pada PWI (bawah), penentuan diskrepansi antara volume iskemia (PWI) dan bagian otak yang menunjukkan kerusakan fisiologis (DWI). Informasi ini membantu dalam menentukan adanya jaringan yang akan rusak permanen dan area yang bisa dipulihkan dengan reperfusi.

Peran pencitraan dalam manajemen klinis stroke iskemik akut

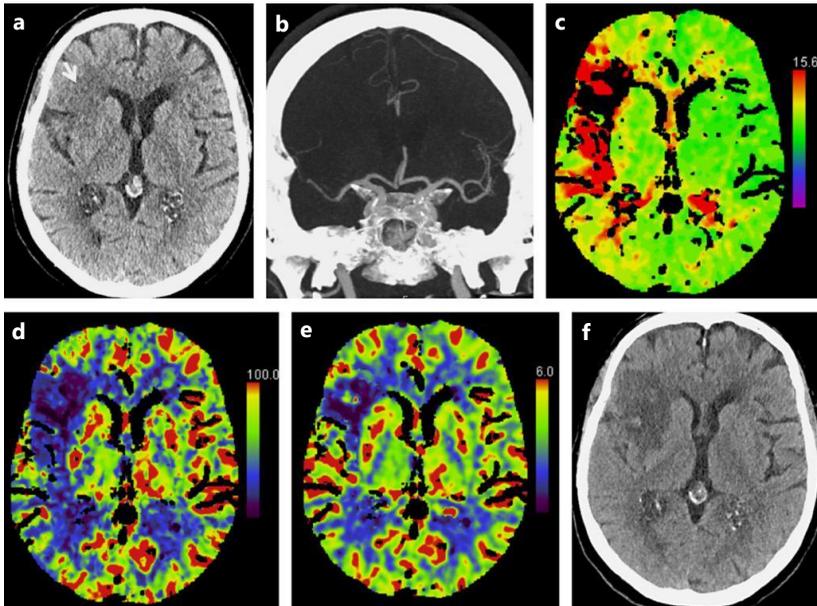
1. Menyingkirkan Lesi Lain

Menyingkirkan perdarahan intrakranial (ICH) atau *space occupying lesion* lainnya, misalnya, neoplasma. ICH akut dapat dideteksi secara klasik sebagai lesi dengan kepadatan CT tinggi (60-90 HU) dan dengan sensitivitas tinggi. Sekuens T2*-*gradient-echo* sangat sensitif untuk mendeteksi ICH.¹⁶

2. Menentukan Inti Infark / *Infarct Core* (IC)

Menentukan luas dan lokasi parenkim iskemik yang rusak dan dapat yang tidak dapat diperbaiki akibat hipoperfusi yang signifikan, inti infark/ *infarct core* (IC), adalah langkah utama untuk menentukan terapi lebih lanjut. Adanya iskemia (didefinisikan sebagai aliran CBF kurang dari 10-12 ml/100 g/menit) dan kegagalan pompa ion membran sel akibat masukan ATP yang tidak memadai, sehingga molekul air terperangkap di dalam sel, suatu proses yang disebut '*compartmentalization*'; ini mengarah pada proses terjadinya edema sitotoksik. Edema sitotoksik dapat dilihat sebagai penurunan kepadatan jaringan (hipodensitas) pada CT dan dianggap sebagai penanda IC (gambar 8a). Untuk setiap kenaikan 1% kadar air di jaringan, diperkirakan terjadi penurunan kepadatan jaringan sebesar 2,6 Unit Hounsfield. Tanda-tanda iskemik akut karena edema yaitu penurunan densitas di kapsul internal, hipoatenuasi pada korteks insula (*insular ribbon sign*), hilangnya batas area kortiko-meduler. Tanda-tanda CT memiliki sensitivitas 40-60% dalam 3 jam pertama setelah onset gejala dan memiliki spesifisitas, nilai prediksi positif dan negatif masing-masing 85, 96 dan 27%. Waktu paling awal untuk mendeteksi hipodensitas akibat

iskemia adalah sekitar 45 menit. Dengan MRI, *diffusion-weighted imaging* (DWI) adalah alat yang digunakan untuk mendefinisikan IC. DWI mendeteksi edema sitotoksik akibat molekul air yang terperangkap di dalam sel. Difusi terbatas ini dilihat sebagai sinyal terang pada gambar b1000 DWI atau sebagai sinyal rendah yang otomatis terhitung pada gambaran *apparent diffusion coefficient* (ADC) (gambar 9a, b dan h). $ADC \leq 620 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ dipilih sebagai ambang untuk identifikasi IC (dengan sensitivitas 69% dan spesifisitas 78%).¹² DWI dapat mendeteksi iskemia dalam waktu tercepat 11 menit setelah onset stroke, dan jauh lebih sensitif daripada CT untuk identifikasi iskemia akut.¹⁶



Gambar 8. CT pada stroke akut. Pasien datang dengan hemiparesis sisi kiri akut dan neglect; Skor NIHSS adalah 13. CT dilakukan 3,5 jam setelah onset (a) menunjukkan hipodensitas halus (panah putih) di

bagian anterior wilayah arteri serebri media (MCA). CT angiografi **(b)** menunjukkan oklusi cabang superior M2 dari MCA kiri. *Time-to-peak perfusion map* **(c)** menunjukkan tingkat perfusi tertunda di wilayah MCA yang terlibat, hampir mirip dengan tingkat hipoperfusi yang terlihat pada gambaran aliran darah otak **(d)**. Parenkim dengan penurunan volume darah serebral **(e)** memberikan perkiraan yang baik dari inti infark yang ireversibel. Oklusi berhasil diobati dengan trombektomi mekanik endovaskular. Gambaran infark setelah 4 hari tindakan**(f)**.

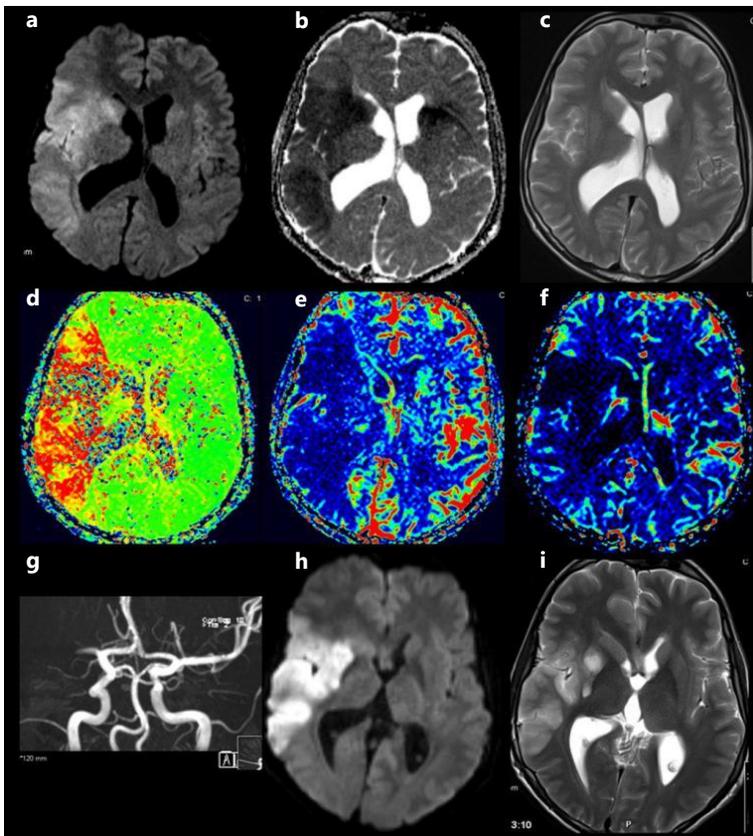
Tingkat kerusakan iskemik seperti yang terdeteksi pada CT atau MRI dapat diukur dengan melihat secara seksama, secara semikuantitatif, yaitu dengan skor ASPECTS, atau dengan volumetri. Untuk stroke sirkulasi anterior, infark besar yang mempengaruhi lebih dari 1/3 wilayah arteri serebral media, lebih besar dari 100 ml (atau bahkan 70 ml) atau skor ASPECTS ≤ 7 adalah prediktor luaran klinis yang buruk dan dengan demikian secara negatif mempengaruhi terapi trombolitik pada pasien.¹⁶ Konsep serupa dapat diterapkan pada stroke sirkulasi posterior. Dengan demikian, prognosis yang lebih buruk ditemukan pada infark batang otak, terutama yang mempengaruhi jalur piramidal serta infark besar yang mempengaruhi lebih dari 1/3 hemisfer serebelar yang mengakibatkan kompresi ventrikel empat dan hidrosefalus.¹⁷ Untuk kasus *wake-up stroke* dengan onset gejala yang tidak diketahui, hiperintensitas iskemia yang jelas pada *T2-weighted* dan MRI FLAIR dianggap sebagai penanda IC (gbr. 9c dan i). Dalam kasus seperti ini, harus berhati-hati untuk memulai terapi trombolitik.¹⁸

3. Imaging Penumbra

Penumbra iskemik, menandakan jaringan parenkim otak yang berisiko mengalami hipoperfusi (CBF 12-20 ml/100 g/menit), secara berlahan-lahan mengalami kerusakan neuron sehingga juga menyebabkan defisit neurologis. Kerusakan fungsional ini dapat diperbaiki jika dapat dilakukan reperfusi tepat waktu. Jika tidak, semakin banyak area penumbra yang akan berubah menjadi IC. Jadi, penumbra disebut sebagai wilayah yang dinamis. Membedakan IC dari penumbra dan dari benign oligemia di sekitarnya ('jaringan-tidak-berisiko; CBF>20 ml/100 g/menit) membutuhkan aplikasi imaging CT atau MR perfusi (masing-masing CTP atau PI). Kedua teknik tersebut adalah teknik imaging dinamis yang membutuhkan pemberian kontras intravena dan menghasilkan beberapa parameter. Parameter ini dapat dibagi berdasarkan (a) waktu, misalnya, *time-to-maximum* (Tmax), *time-to-peak* (TTP) dan *mean-transit-time* (MTT), (b) aliran darah otak (CBF) dan (c) volume (CBV). Berkurangnya CBF dalam penumbra memicu mekanisme autoregulasi yang bergantung pada energi untuk menjaga CBV normal atau bahkan sedikit meningkat disertai dengan peningkatan MTT dan TTP. Mekanisme kompensasi ini gagal terjadi di area IC yang menyebabkan penurunan CBV. Dengan demikian, penurunan CBV adalah penanda infark dan berkorelasi dengan restriksi difusi pada stroke hiperakut (gambar 2 c–e dan gambar 3 d–f).¹⁹

Penumbra digunakan untuk menggambarkan volume jaringan yang terkandung dalam wilayah *CBF-CBV mismatch* pada gambaran CT perfusi dan ketidaksesuaian CBF-DWI pada gambaran MRI perfusi. Wilayah CT-CBV atau MR-DWI

menampilkan kelainan inti dari jaringan infark, dan ketidakcocokan CBF-CBV pada CT dan ketidakcocokan CBF-DWI pada MRI, yang menunjukkan daerah hipoperfusi tetapi dapat diselamatkan (penumbra).^{20,21} Beberapa daerah otak diketahui memiliki kerentanan yang tinggi terhadap iskemik, yaitu *caudate body*, nukleus putamen, *insular ribbon*, area tertentu di lobus frontalis termasuk girus frontalis media, girus precentralis, lobus paracentralis dan *subcortical white matter*.²²



Gambar 9. Gambaran srtoke pada MRI akibat oklusi MCA hiperakut pada sisi kanan. Gambar DWI 1000 **(a)** jelas menunjukkan area iskemia akut sebagai sinyal terang. Hal ini dikonfirmasi dengan *coefficient map* difusi secara otomatis **(b)** menunjukkan difusi terbatas molekul air sebagai sinyal rendah. Iskemia hiperakut belum terdeteksi pada gambar konvensional *T2-weighted* **(c)**. *Perfusion time-to-peak map* **(d)** menunjukkan area perfusi tertunda yang mengalami penurunan aliran darah otak **(e)**. Volume darah otak berkurang di jaringan yang cedera yang tidak dapat disembuhkan yang dilihat sebagai penurunan sinyal **(f)**. Oklusi segmen M1 pada MRI-Angiografi **(g)**. *Follow up* setelah 24 jam menunjukkan perluasan infark **(h)** dan gambar *T2-weighted* **(i)**.

4. Imaging Arteri

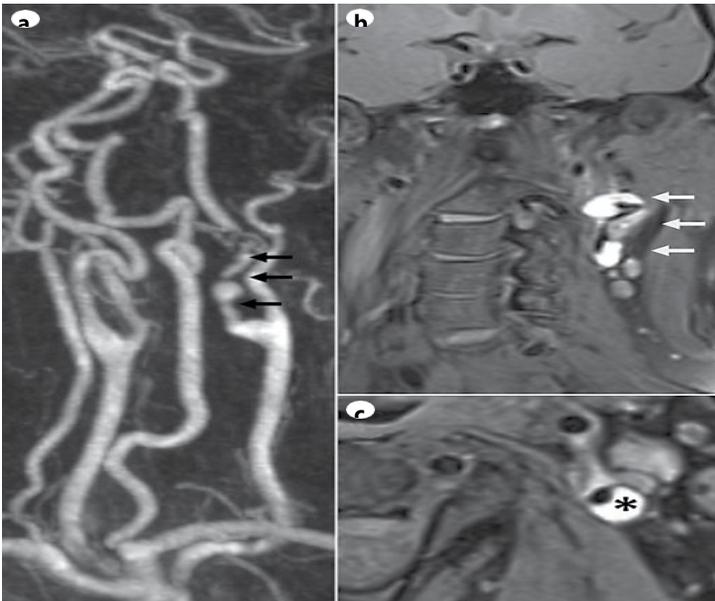
4.1. Imaging lumen arteri dapat diamati dengan CT atau MR-Angiografi (gambar 8b). Pemeriksaan harus mencakup seluruh cabang arteri mulai dari lengkung aorta sampai ke verteks. MRI memiliki kelebihan dari imaging nonkontras arteri intrakranial karena menggunakan teknik *flow-sensitivetime-offlight* (TOF) (gambar 9g).²³ Poin-poin penting yang perlu diamati: a) lokasi oklusi; ini sangat penting karena oklusi pembuluh besar menghasilkan gejala neurologis yang berat dan akhirnya menghasilkan luaran yang buruk. Tingkat kematian untuk ICA distal, MCA proksimal dan oklusi arteri basilar dilaporkan masing-masing sebesar 41,7-53%, 27-78% dan 92%. b) Pembentukan sirkulasi kolateral sangat penting karena luas kolateral merupakan prediktor dari volume akhir infark dan luaran klinis. Kerusakan neuron sangat bervariasi tergantung pada keadaan sirkulasi kolateral, yang dapat mempertahankan penumbra yang stabil selama beberapa jam setelah timbulnya oklusi. c) oklusi atau stenosis dan d) kelainan anatomi yang dapat menghambat atau memodifikasi teknik intervensi

endovaskular, misalnya, *arterial loops*, *angulated artery*.^{24,25,26}

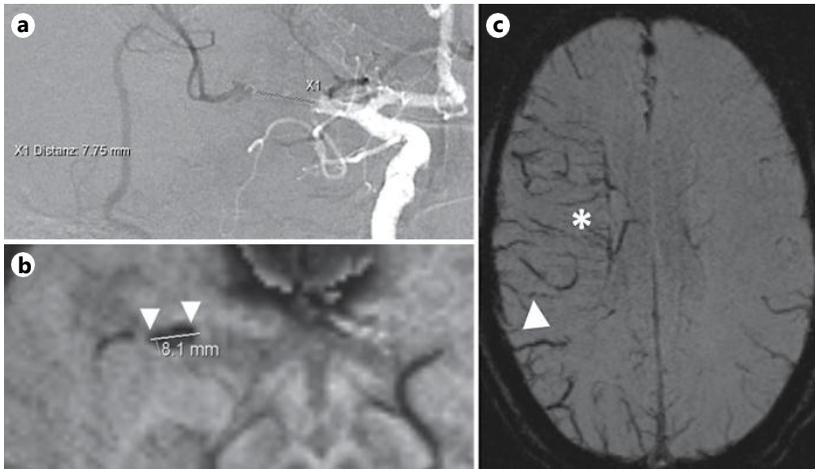
- 4.2. Diseksi: Gambar MRI *fat-supressed T1-weighted* adalah *gold standard* untuk memvisualisasikan hematoma mural dalam kasus diseksi arteri (gambar 10). Selain itu, CT atau MR-angiografi dengan kontras dapat mendeteksi diseksi membran. Enhancement dinding arteri distal sampai oklusi arteri, yang disebut '*carotid ring sign*' dapat menunjukkan oklusi arteri yang baru terjadi (<1 minggu).²⁷
- 4.3. Pada CT scan trombus akut terlihat lebih hiperdens dibandingkan parenkim otak. Sedangkan pada MRI, penurunan sinyal dapat dilihat dari *susceptibility-weighted imaging* (SWI) yang disebut '*arterysusceptibility sign*' (gambar 11b), merupakan indikator trombus intraluminal pada infark serebri akut.²⁸
- 4.4. Tanda vaskuler lainnya: SWI tidak hanya menggambarkan trombus, tetapi juga menunjukkan tanda vaskuler lainnya. Peningkatan ekstraksi oksigen dalam jaringan iskemik menunjukkan peningkatan lokal deoxy-hemoglobin, yang akhirnya menyebabkan efek BOLD (*blood oxygen level dependent*). Pada SWI, oklusi akut pembuluh darah besar, yang sebelumnya disebut imaging '*venous BOLD*', yaitu pembuluh dengan sinyal rendah pada daerah yang hipoperfusi. Ini terlihat secara halus ('*cortical vessel sign*' atau '*abnormal visualization of leptomeningeal vessels*') pada *white matter* yang lebih dalam ('*brush sign*') (gambar 11c). Secara kolektif keduanya disebut sebagai *region of multiple hypointense vessels* (RMHV).^{29,30}

5. Lain-lain

- 5.1. Kemungkinan infark transformasi hemoragik dapat diamati pada hiperintensitas ruang CSF pada FLAIR-MRI atau peningkatan parenkim setelah pemberian gadolinium intravena.^{31,32}
- 5.2. Mikrobleeding pada otak tidak menunjukkan perburukan klinis ICH yang relevan dan menjadi kontraindikasi untuk terapi trombolitik.³³



Gambar 10. Diseksi karotis pada sisi kiri terlihat pada *first-pass* MR-Angiografi dengan kontras **(a)** bentuk pembuluh darah yang ireguler (panah hitam) dari segmen servikal proksimal. Gambar *T1-weighted coronal* **(b)** menunjukkan mural hematoma sebagai sinyal terang (panah putih). Gambar aksial **(c)** menunjukkan gambaran klasik dari mural hematoma berbentuk spindel yang terang (tanda bintang)



Gambar 11. Peran *susceptibility-weighted imaging*. Pengukuran trombus yang menyumbat di arteri cerebri media kanan yang direkam oleh kateter angiografi (a) menyerupai gambaran yang diperoleh dari SWI (b). Perhatikan seberapa baik trombus (panah putih) terlihat pada SWI sebagai daerah dengan sinyal rendah yang berbentuk bulat telur. SWI juga menggambarkan vena kortikal prominent dengan sinyal rendah (panah putih) dan *brush sign* (tanda bintang) (c).

Imaging pada kondisi khusus

Pada kondisi tertentu, imaging masih memainkan peranan penting. Kelompok khusus tersebut adalah *wake-up stroke* (di mana pasien terbangun dengan defisit neurologis), transient ischemic attack (TIA), dan stroke fossa posterior.

1. *Wake-up Stroke*

Pada kondisi ini, pasien tidak mengetahui dengan pasti waktu munculnya gejala stroke, seperti mereka yang menderita stroke saat bangun tidur. MRI (menggunakan DWI-PWI mismatch atau DWI-FLAIR mismatch) atau CT (NCHCT, CTA, dan CTP) dapat digunakan untuk menilai

"*tissue clock*". DWI positif bersamaan dengan gambaran FLAIR normal menunjukkan onset kurang dari 3 jam, dengan spesifisitas >90% dan positive predictive value. Sehingga pada kondisi ini bisa dipertimbangkan untuk dilakukan reperfusi.³⁴

2. Transient Ischemic Attack (TIA)

Pasien TIA adalah kelompok yang sangat beragam baik dari segi gejala, faktor risiko, dan prognosis. Karena gejala yang muncul bisa beragam, pencitraan berpotensi membantu meningkatkan akurasi diagnosis TIA. Abnormalitas DWI ditemukan pada sekitar 40% pasien dengan TIA. Abnormalitas pada DWI berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi dari kejadian vaskulan.^{35,36}

3. Stroke Fossa Posterior

DWI adalah teknik pencitraan yang optimal untuk menilai iskemik di fossa posterior. DWI juga dapat menilai tingkat infark batang otak sebelum. Modalitas imaging lainnya adalah CTA. CTA dapat digunakan untuk menilai trombosis pada arteri basilaris tetapi sering gagal dalam mendeteksi oklusi di arteri vertebralis. Oleh karena itu MRA adalah alternatif yang paling memungkinkan.³⁷

Kesimpulan

Kemajuan dalam *neuroimaging* telah membantu dokter dalam mendiagnosis berbagai jenis stroke, yang sangat penting untuk manajemen yang tepat. Kemampuan untuk memenilai penumbra iskemik ketika waktu onset stroke tidak diketahui, seperti pada *wake-up stroke* dan pada pasien afasia yang tidak

dapat memberi tahu waktu onset telah membantu dalam memutuskan terapi, seperti trombolitik. *Neuroimaging* pada stroke akut bertujuan untuk melihat tanda-tanda infark akut, pembuluh darah intrakranial dan ekstrakranial, menyingkirkan perdarahan, dan menentukan penumbra iskemik yang dapat diselamatkan. Semakin cepat imaging dilakukan, semakin cepat pengobatan dapat dilakukan.⁷

Kepustakaan

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* (2008) 359(13):1317–29. doi:10.1056/NEJMoa0804656
2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* (2016) 387(10029):1723–31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* (2015) 372(11):1009–18. doi:10.1056/NEJMoa1414792
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* (2018) 378(8):708–18. doi:10.1056/NEJMoa1713973
5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* (2018) 378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.

6. Elizabeth T, Qinghua H, Joschen B, Max W. The role of imaging in acute ischemic stroke. *Neurpsurg Focus* 36 (1):E3, 2014
7. Shashidhara N, Ronald A.C, Marc F. Brain imaging in behavioral medicine and clinical neuroscience: Neuroimaging in acute ischemic stroke. 2011: 293-308
8. Atlas SW, ed. *MRI Imaging of the Brain and Spine*, vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008
9. Gray F et al. *Escourolle and Poirier's Manual of Basic Neuropathology*. 4th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004.
10. Lei Wu, Wei Wu, E. Turgut Tali, William T. Yuh. Oligemia, Penumbra, Infarction Understanding Hypoperfusion with Neuroimaging. *Neuroimag Clin N Am* 28 (2018) 599–609
11. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 60:508–517, 2006
12. S. Nanjundaswamy, R. A. Cohen, M. Fisher. Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke in *Brain Imaging in Behavioral Medicine and Clinical Neuroscience*. 2011
13. Meuli RA. Imaging viable brain tissue with CT scan during acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(Suppl 3):28–34.
14. Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV, et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):417–419.
15. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1095–1102
16. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823–1830.

17. Karameshev A, Arnold M, Schroth G, Kap-peler L, Stein P, Gralla J, et al: Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patient treated with intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32:393–400.
18. Bai Q, Zhao Z, Fu P, Sui H, Xie X, Chen J, et al: Clinical outcomes of fast MRI-based thrombolysis in wake-up strokes compared to superacute ischemic strokes within 12 hours. *Neurol Res* 2013; 35:492–497.
19. Knash M, Tsang A, Hameed B, Saini M, Jeerakathil T, Beaulieu C, et al: Low cerebral blood volume is predictive of diffusion restriction only in hyperacute stroke. *Stroke* 2010; 41: 2795–2800.
20. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:3646–3678
21. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al: MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 860–867.
22. Payabvash S, Souza LC, Wang Y, Schaefer PW, Furie KL, Halpern EF, et al: Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke* 2011; 42: 1255–1260.
23. Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP, Loher TJ, Stepper F, Schroth G, et al: Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 739–742.

24. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV: CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 177–184.
25. Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al: Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 625–629.
26. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al: Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:e109–e137.
27. Michel P, Ntaios G, Delgado MG, Bezerra DC, Meuli R, Binaghi S: CT angiography helps to differentiate acute from chronic carotid occlusion: the ‘carotid ring sign’. *Neuroradiology* 2012; 54: 139–146.
28. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Aymerich X, Grive E, et al: Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology* 2004; 232: 466–473.
29. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Wiart M, Nemoz C, Berthezene Y, et al: Hypointense leptomeningeal vessels at T2*-weighted MRI in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 652–653.
30. Morita N, Harada M, Uno M, Matsubara S, Matsuda T, Nagahiro S, et al: Ischemic findings of T2*- weighted 3-tesla MRI in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 367–375.
31. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S: Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol* 2004; 56: 468–477.

32. Hjort N, Wu O, Ashkanian M, Solling C, Mouridsen K, Christensen S, et al: MRI detection of early blood-brain barrier disruption: parenchymal enhancement predicts focal hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Stroke* 2008; 39: 1025–1028.
33. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, et al: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007; 38: 2738–2744.
34. Kang DW, Kwon JY, Kwon SU, Kim JS: Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke* 7:311–320, 2012
35. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, et al: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 57:848–854, 2005
36. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, Pacelli J, Maus D, Shah Q, et al: Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? *Stroke* 37:1710–1714, 2006
37. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A: Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol* 247:760–766, 2000

NEUROANATOMI FUNGSIONAL KESEIMBANGAN DAN PATOFISIOLOGI GANGGUAN KESEIMBANGAN

Dian Ayu Hamama Pitra

Anatomi keseimbangan

Keseimbangan merupakan integrasi yang kompleks dari sistem vestibular perifer dan sentral (sistem statokinetik), sistem proprioseptif, sistem visual (sistem optokinetik), dan serebelar. Sistem vestibular terdiri dari sistem vestibular perifer dari labirin (aparatus vestibularis, nervus vestibularis) dan vestibular sentral yaitu inti-inti vestibular di medula oblongata, serebelum, beserta *connecting central pathway*-nya.

Sistem vestibular mempunyai fungsi sensorik yang penting, berperan dalam persepsi gerakan seseorang, posisi kepala, orientasi ruang secara relatif terhadap gravitasi. Demikian juga berperan penting bagi fungsi motorik, membantu dalam stabilisasi *gaze*, kepala, dan penyesuaian postur tubuh. Bagian perifer dari sistem vestibular termasuk struktur telinga dalam yang berfungsi sebagai miniatur akselerometer dan alat penuntun internal, secara terus

menerus menyampaikan informasi tentang gerakan dan posisi dari kepala dan tubuh ke pusat integrasi di batang otak, serebelum, dan korteks sensorimotor. Bagian sentral sistem vestibular terdiri dari nukleus vestibularis yang mempunyai koneksi yang luas dengan struktur batang otak dan serebelum. Nukleus vestibularis juga langsung mempersarafi neuron motorik yang mengontrol otot-otot ekstra okular, servikal, dan postural. Saat sistem vestibular bekerja secara normal, biasanya kita tidak akan menyadarinya. Saat fungsinya terganggu, hasilnya dapat sangat tidak menyenangkan.

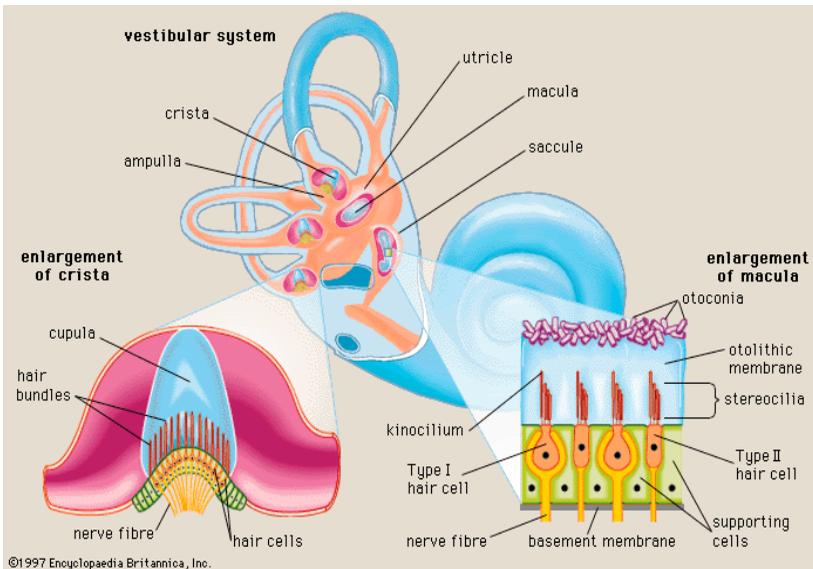
Aparatus sistem vestibular perifer

Sistem vestibular perifer terdiri dari organ vestibular (kanalis semisirkularis, utrikulus, sakulus, dan sakulus endolimfatikus), ganglia vestibularis Scarpey dan nervus vestibular. Sistem vestibular perifer terdapat di dalam telinga tengah dan dalam terdiri dari tulang dan membran labirin juga termasuk di dalamnya sensor gerakan dari sistem vestibular yaitu sel-sel rambut (*hair cells*). Dibatasi di lateral oleh rongga udara telinga tengah, di medial oleh tulang temporal dan di posterior dari koklea.

Labirin

Labirin terletak di dalam bagian petrosus os temporalis dan terdiri dari labirin statik dan kinetik. Labirin statik terdiri dari dua organ otolit yaitu utrikulus dan sakulus yang berfungsi untuk menerima rangsangan pergerakan linear kepala

anterior-posterior, superior-inferior, dan bidang horizontal serta mencetuskan rangsangan postural yang diteruskan oleh nervus vestibularis. Kedua organ otolit mengandung epitel sensorik yaitu makula yang mengandung sel-sel rambut dan penunjang. Makula berada vertikal pada sakulus dan horizontal pada utrikelus saat kepala dalam keadaan tegak. Dalam keadaan statis, makula utrikelus terangsang minimal bila otokonion berada di atas dan terangsang maksimal bila otokonion berada di bawah. Makula mulai merasakan perubahan bila kepala miring 1,5 derajat.



Gambar 1. Aparatus vestibular perifer

Labirin kinetik terdiri dari tiga kanalis semisirkularis, yaitu kanalis semisirkularis anterior, lateral, dan posterior yang terletak di bidang yang berbeda. Kanalis semisirkularis lateral

terletak di bidang horizontal dan dua kanalis semisirkularis lainnya tegak lurus dengannya satu sama lain. Kanalis semisirkularis posterior sejajar dengan aksis os petrosus sedangkan kanalis semisirkularis anterior tegak lurus dengannya. Karena aksis os petrosus terletak pada sudut 45° terhadap garis tengah, kanalis semisirkularis anterior satu telinga paralel dengan kanalis semisirkularis posterior telinga sisi lainnya, dan kebalikannya. Kedua kanalis semisirkularis lateralis terletak di bidang yang sama (bidang horizontal).

Kanalis semisirkularis adalah saluran labirin tulang yang berisi perilimfe dengan komposisi serupa dengan cairan serebrospinal. Cairan perilimfatik ini berhubungan dengan cairan serebrospinal lewat akuaduktus koklea. Sedangkan duktus semisirkularis adalah saluran labirin tulang yang berisi endolimfe. Daerah pelebaran kanalis semisirkularis yang berhubungan dengan utrikulus disebut ampula dimana di dalamnya terdapat krista ampularis yang mengandung sel rambut reseptor yang tertutup oleh selaput gelatin yang disebut kupula. Krista ampularis bergerak pada aliran endolimf yang peka terhadap gerak percepatan sirkuler/anguler (rotasi kepala). Perubahan-perubahan yang terjadi di sini mempengaruhi reseptor. Ini berperan dalam integrasi posisi bola mata, visual, dan proprioseptif. Dalam keadaan normal tidak ada hubungan langsung antara ruang endolimfatik dan perilimfatik.

Sel-sel rambut

Sel-sel rambut khusus yang terdapat di tiap ampula dan organ otolit adalah sensor biologis yang mengubah perbedaan akibat pergerakan kepala menjadi impuls neural. Sel rambut adalah suatu sel epitelial berbentuk seperti botol serupa berkas rambut yang menonjol dari ujung apikalnya. Tiap berkas rambut mengandung sekitar 30 sampai beberapa ratus stereosilia heksagonal yang teratur, dengan satu kinosilium yang lebih tinggi. Kinosilium adalah silium asli dan stereosilia adalah mikrovili.

Sel-sel rambut ampula berada pada tonjolan krista ampularis yang terdiri dari pembuluh darah, serat saraf, dan jaringan penunjang. Banyak stereosilia dan kinosilia tunggal dari sel rambut pada tiap krista menempel pada suatu matriks gelatin (kupula) sehingga merupakan suatu membran diafragma fleksibel yang terletak di atas tiap krista dan berbatasan satu sama lain dengan atap dari ampula. Sel-sel rambut utrikulus dan sakulus terdapat di dinding tengah sakulus dan di lantai dari utrikulus. Tiap sel rambut dienervasi oleh saraf aferen dari ganglion vestibular (Scarpa) di dekat ampula. Saat sel rambut membengkok mendekat atau menjauh, jumlah impuls pada nervus vestibularis akan meningkat atau menurun. Sehubungan dengan sudut gerakan kepala, tekanan endolimf menyebabkan kupula membengkok ke depan dan belakang, menstimulasi sel-sel rambut.

Membran otolit adalah struktur serupa kupula namun lebih berat, mengandung Kristal kalsium karbonat yang disebut otokonion. Otokonion membuat membran otolitik lebih berat dari struktur sekitarnya sehingga menyebabkan makula

sensitif terhadap gravitasi dan akselerasi linear. Sebaliknya, kupula mempunyai kepadatan serupa dengan cairan endolimfatik sekitar dan tidak sensitif terhadap gravitasi.

Sistem vestibularis memberi respon terhadap percepatan rotasional dan linear (termasuk gravitasi) serta input visual dan proprioseptif dalam menjaga keseimbangan dan orientasi tubuh di ruangan. Gerakan inersia endolimfe dalam kanalis semisirkularis selama percepatan rotasional akan memindahkan kupula, mengaktifkan silia dan transmisi potensial aksi ke divisi vestibular nervus kranialis VIII. Percepatan linear menghasilkan pemindahan otolith dalam utrikulus atau sakulus. Hal ini akan mengubah silia dan meningkatkan atau menurunkan potensial aksi divisi vestibularis nervus VIII.

Nervus vestibulokoklearis

Transmisi impuls di sistem vestibuler melewati nervus vestibulokoklearis. Ganglion vestibulare terletak di kanalis auditorius internus; mengandung sel-sel bipolar yang prosesus periferinya menerima input dari sel reseptor di organ vestibular dan yang prosesus sentralnya membentuk nervus vestibularis. Nervus ini bergabung dengan nervus koklearis yang kemudian melintasi kanalis auditorius internus menembus ruang subarahnoid di *cerebellopontine angle*, dan masuk ke batang otak di *pontomedullary junction*. Serabut-serabutnya kemudian melanjutkan ke nukleus vestibularis yang terletak di dasar ventrikel keempat.

Aparatus sistem vestibular sentral

Jalur vestibular sentral mengkoordinasi dan mengintegrasikan informasi tentang gerakan kepala dan tubuh serta menggunakannya untuk mengontrol keluaran dari neuron motorik yang menyesuaikan kepala, mata, dan posisi tubuh. Proyeksi sentral sistem vestibular berperan dalam tiga kelompok refleks utama:

- i. Membantu mempertahankan keseimbangan dan *gaze* selama pergerakan
- ii. Mempertahankan postur
- iii. Mempertahankan tonus otot

Komplek nukleus vestibularis

Neuron orde I dari nervus vestibularis *merelay* informasi dari utrikulus, sakulus dan kanalis semisirkularis ke nukleus vestibularis, melalui badan sel bipolar yang terletak dalam ganglion vestibularis (ganglion Scarpa). Divisi koklearis dan vestibularis ini berjalan bersama dalam tulang petrosus menuju meatus auditorius internus, menembus ruang subarachnoid di sudut *serebellopontine*, masuk dan saling memisahkan diri di *pontomedullary junction* menuju nukleus vestibularis dekat dengan lantai ventrikel IV. Nukleus vestibularis terdiri dari: (gambar 3.2).

- nukleus vestibularis superior (Bechterew),
- nukleus vestibularis lateral (Deiter),
- nukleus vestibularis medial (Schwalbe),
- nukleus vestibularis inferior (Roller)

Serabut-serabut nervus vestibularis telah terbagi sebelum berakhir dalam kelompok sel nukleus vestibularis dimana akan menjadi neuron orde II.

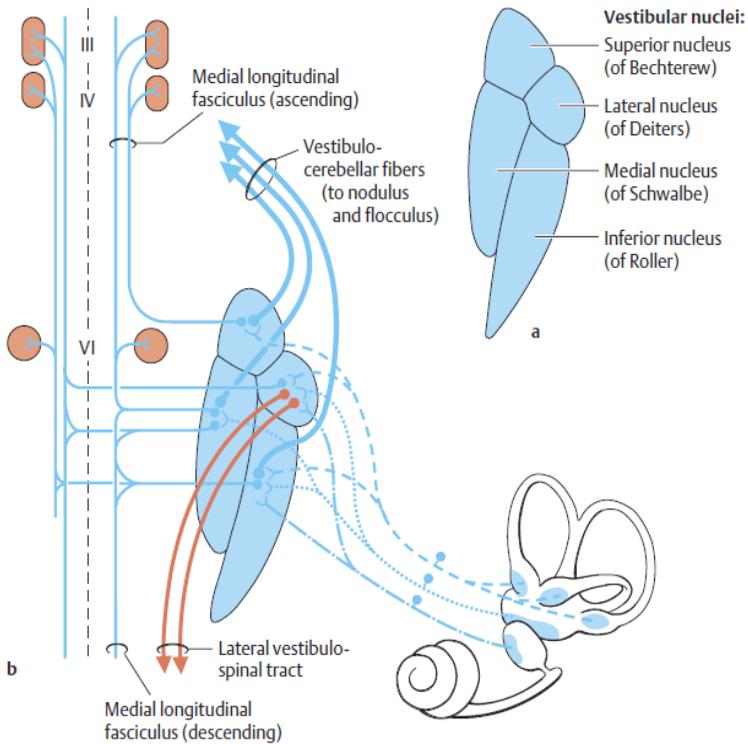


Fig. 4.46 The vestibular nuclear complex and its central connections. **a** Components of the vestibular nuclei. **b** Central connections of the individual components of the vestibular nuclei.

Gambar 2. Komplek nukleus vestibular dan koneksi sentralnya (Duus, 2005)

Hubungan aferen dan eferen nukleus vestibularis

Anatomi hubungan aferen dan eferen nuklei vestibularis saat ini belum diketahui secara pasti. Teori yang berlaku saat ini adalah sebagai berikut (Gambar 3.2)

- Sebagian serabut yang berasal dari nervus vestibularis menghantarkan impuls langsung ke lobus flokulonodularis serebeli (arkhiserebelum) melalui traktus juxtarestiformis yang terletak di dekat pedunkulus serebelaris inferior. Kemudian lobus flokulonodularis berproyeksi ke nukleus fastigialis dan melalui fasikulus uncinatus (Russel) kembali ke nukleus vestibularis; beberapa serabut kembali melalui nervus vestibularis; beberapa serabut kembali melalui nervus vestibularis ke sel-sel rambut labirin, tempat mereka mengeluarkan efek regulasi inhibitorik utama. Selain itu, arkhiserebelum mengandung serabut-serabut ordo kedua dari nukleus vestibularis superior, medialis, dan inferior dan mengirimkan serabut eferen langsung kembali ke kompleks nukleus vestibularis serta ke neuron motorik medula spinalis melalui jaras serebeloretikularis dan retikulospinalis.
- **Traktus vestibulospinalis lateralis** yang penting berasal dari **nukleus vestibularis lateralis (Deiters)** dan berjalan turun pada sisi ipsilateral di dalam fasikulus anterior ke motor neuron γ dan α medula spinalis turun hingga ke level sakral. Impuls yang dibawa di traktus lateralis berfungsi untuk memfasilitasi reflek ekstensor dan mempertahankan tingkat tonus otot seluruh tubuh yang diperlukan untuk keseimbangan.

- Serabut **nukleus vestibularis medialis** memasuki **fasikulus longitudinalis medialis bilateral** dan berjalan turun di dalamnya ke sel-sel kornu anterius medula spinalis servikalis atau sebagai traktus vestibulospinalis medialis ke medula spinalis torasika bagian atas. Serabut-serabut ini berjalan turun di bagian anterior medula spinalis servikalis di dekat fisura mediana anterior sebagai fasikulus sulkomarginalis, dan mendistribusikan dirinya ke sel-sel kornu anterius setinggi servikal dan torakal bagian atas. Serabut ini mempengaruhi tonus otot leher sebagai respon terhadap posisi kepala dan kemungkinan juga berpartisipasi dalam reflek yang menjaga ekuilibrium dengan gerakan lengan untuk keseimbangan.
- Semua nukleus vestibularis berproyeksi ke nuklei yang mempersarafi otot-otot ekstraokuler melalui fasikulus longitudinalis medialis. Pakar anatomi telah berhasil mengikuti beberapa serabut vestibularis ke kelompok nuklear Cajal (nukleus interstitial) dan Darkschewitsch dan kemudian masuk ke thalamus.

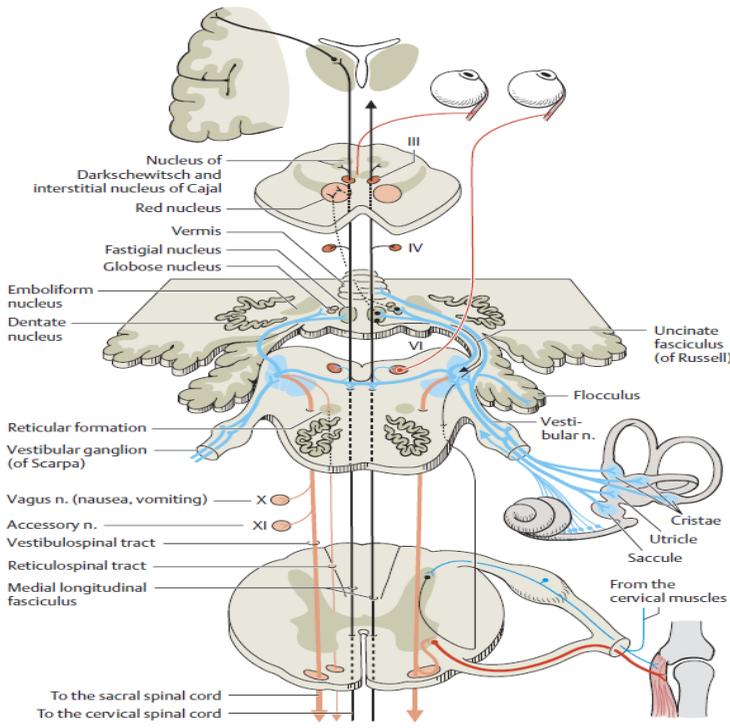


Fig. 4.47 Central connections of the vestibular nerve

Gambar 3. Koneksi sentral nervus vestibularis (Duus, 2005)

Neurofisiologi keseimbangan

Beberapa serabut nervus vestibularis membawa impuls secara langsung tanpa sinaps melalui traktus jukstarestiformis menuju lobus flokulonodularis serebelum (arkhiserebelum). Keempat nukleus vestibularis, sebagian besar dari nukleus superior dan medial mengirim serabutnya melalui fasikulus longitudinalis medial. Jalur ini menghubungkan nukleus

vestibularis dengan nukleus nervus III, IV, VI, XI, dan nervi spinalis servikal atas, yang penting dalam mengatur gerakan mata, kepala dan leher dalam merespon stimulasi kanalis semisirkularis. Beberapa serabut berlanjut melewati nukleus interstitial Cajal dan Darkschewitsch di mesensefalon untuk berjalan asenden menuju thalamus (bagian ventral posterior) dan korteks serebri namun jalur yang pasti sehingga sinyal dari vestibular sampai ke korteks belum diketahui. Impuls dari nukleus superior dan medial secara tak langsung menuju serebelum melalui serabut vestibulospinalis yang penting dalam mengatur tonus otot dan postur.

Neurofisiologi alat keseimbangan tubuh terdiri atas tiga tahap:

i. Tahap transduksi

Rangsangan gerakan (mekanis, cahaya, proprioseptif) yang ditangkap oleh reseptor tubuh diubah menjadi impuls saraf (bioelektrokimia) yang selanjutnya diteruskan oleh sistem aferen.

Rangsangan gerakan diubah oleh reseptor (R) vestibular (*hair cell*), R visus (*rod and cone cells*) dan R proprioseptif menjadi impuls saraf. Mekanisme transduksi *hair cell* vestibulum berlangsung ketika rangsangan gerakan membangkitkan gelombang pada endolimf yang mengandung ion Kalium. Gelombang endolimf akan menekuk sel rambut (*stereocillia*) yang kemudian membuka/menutup kanal ion K. Bila tekukan *stereocillia* mengarah ke *cinocillia* (sel rambut terbesar) maka timbul influk ion K dari endolimf ke dalam *hair cells* yang selanjutnya akan membangkitkan potensial aksi. Akibatnya kanal ion Ca (Calsium) akan terbuka dan

ion Ca masuk ke dalam *hair cells*. Influx ion Ca bersama potensial aksi akan merangsang pelepasan neurotransmitter glutamat ke celah sinaps untuk menghantarkan impuls ke neuron berikutnya yaitu saraf aferen vestibular yang selanjutnya menuju ke pusat keseimbangan.

- ii. Tahap transmisi
Impuls saraf yang dikirim dari reseptor disalurkan oleh saraf aferennya menuju pusat-pusat keseimbangan di otak. Saraf aferen tersebut adalah: n.vestibularis, n.optikus, n.spinovestibuloresebellaris.
- iii. Tahap modulasi
Beberapa kelompok inti di otak berperan mengolah informasi yang disalurkan oleh saraf aferen untuk dilakukan proses modulasi, komparasi, integrasi/koordinasi dan persepsi. Kelompok inti yang terkait antara lain: inti vestibularis, serebelum (vestibulo-serebelum), okulomotorius, hipotalamus (termasuk pusat muntah di batang otak), formasio retikularis (termasuk inti *locus coeruleus*), dan korteks serebri (termasuk limbik dan prefrontal).
- iv. Tahap persepsi
Tahap ini belum diketahui lokasinya.

Informasi yang diterima sistem vestibular, visual, dan reseptor proprioseptif tersebut diteruskan ke pusat keseimbangan di otak untuk dibandingkan, baik yang datang dari sisi kiri terhadap kanan atau sebaliknya, yang kemudian akan dijawab sebagai respon. Bila semuanya berfungsi normal, informasi dari berbagai sumber tersebut akan sesuai dan

harmonis, pusat akan memberi perintah kepada organ pelaksana (efektor) dalam bentuk respon yang fisiologis.

Apabila salah satu sisi atau sistem dari ketiga tahap tersebut di atas tidak bekerja sempurna akan berakibat pada penyesuaian dengan munculnya respon yang tidak normal (patologik) berupa tanda kegawatan dalam bentuk vertigo (korteks serebri), mual, muntah, keringat dingin (otonom), nistagmus (otot penggerak bola mata), dan gangguan keseimbangan.

Vaskularisasi sistem vestibular

Arteri labirinti mensuplai sistem vestibular perifer yang merupakan cabang dari arteri serebelaris anterior inferior (*anterior inferior cerebellar artery/AICA*) namun juga kadang merupakan percabangan langsung dari A.basilaris. Saat memasuki telinga tengah, arteri labirinti terbagi atas arteri vestibularis anterior dan arteri koklearis komunis. Arteri vestibularis anterior mensuplai nervus vestibularis, sebagian besar utrikulus, dan ampula kanalis semisirkularis lateral dan anterior. Arteri koklearis komunis dibagi atas cabang utama, arteri koklearis utama dan arteri vestibulokoklearis. Arteri koklearis utama mensuplai koklea, arteri vestibulokoklearis mensuplai sebagian koklea, ampula kanalis semisirkularis posterior dan bagian inferior sakulus.

Sistem arteri vertebral-basiler mensuplai darah ke sistem vestibular sentral dan perifer. Arteri serebelaris posterior inferior (*posterior inferior cerebellar artery/PICA*) adalah cabang arteri vertebralis. Kedua PICA adalah arteri yang terpenting bagi sistem vestibular sentral. Kedua arteri ini

menyuplai permukaan bagian inferior dari hemisfer serebelum demikian juga dorsolateral medulla yang merupakan aspek inferior dari kompleks nuklear vestibularis. Arteri basilaris adalah arteri utama dari pons, mensuplai struktur vestibular sentral melalui cabang perforator yang mempenetrasi bagian medial pons, cabang pendek sirkumferensial yang menyuplai aspek anterolateral pons dan cabang panjang sirkumferensial yang mensuplai pons dorsolateral.

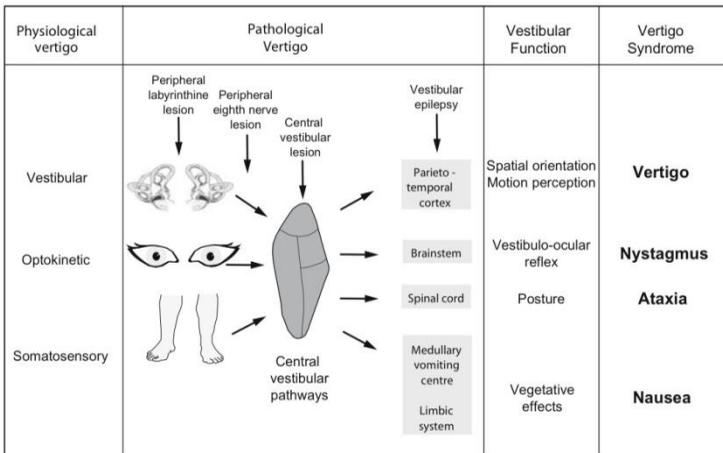
AICA adalah cabang penting arteri basilaris karena merupakan sumber suplai satu-satunya bagi sistem vestibular perifer melalui A.labirinti. AICA juga mensuplai bagian ventrolateral serebelum dan lateral tegmentum dua pertiga bawah pons.

Patofisiologi

Untuk mempertahankan keseimbangan baik statis maupun dinamis membutuhkan reflek yang efektif terutama *vestibulo-ocular reflex* (VOR) berfungsi dalam stabilitas lapang pandang, dan *vestibulospinal reflex* (VSR), VSR medial untuk mempertahankan stabilitas kepala selama pergerakan tubuh dan VSR lateral untuk mempertahankan pusat gravitasi tubuh dan posisi tubuh selama pergerakan tubuh. Adanya *mismatch* pada input sensoris atau dalam pemrosesan akan menyebabkan *imbalance* atau *dizziness*. Kelainan ini dapat disebabkan oleh beberapa alasan seperti inflamasi, kelainan metabolik, vaskular, neoplasma, obat-obatan, atau penyakit spesifik.

Manifestasi klinis *dizziness* terjadi akibat terganggunya fungsi sistem keseimbangan dari reseptor, transmisi oleh saraf

aferen, pusat integrasi, dan koordinasi di batang otak dan serebelum sampai ke persepsi di kortek serebri. Gangguan persepsi di korteks menimbulkan sensasi abnormal yaitu vertigo; gangguan reflek vestibular-okular menimbulkan nistagmus; rangsangan pada sistem otonom/pusat muntah menimbulkan mual/muntah dan berkeringat dingin; gangguan pada jalur vestibulospinal mengakibatkan ataksia. (Gambar 4)



Gambar 4. Vertigo fisiologis (stimulasi gerakan) dan vertigo patologis (diinduksi lesi atau stimulus) ditandai dengan gejala yang mirip dan terjadi akibat gangguan fungsi sistem vestibular multisensorik (Brandt&Strupp, 2004).

Vestibulo-ocular reflex (VOR) dan vestibulo-spinal reflex (VSR)

Vestibulo-ocular reflex (VOR) merupakan reflek yang tua secara filogenetik dan sederhana yang melibatkan tiga jalur saraf. Jalur saraf pertama berasal dari organ vestibular perifer ke nuklei vestibular (lateral, medial, superior, dan inferior). Jalur

saraf kedua dari nuklei vestibular ke nuklei okulomotor dan jalur ke tiga mencapai otot-otot ekstraokuler. (Gambar 5)

| Semicircular Canal | Muscles that canal stimulates | Muscles that canal inhibits |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Horizontal | Ipsilateral medial rectus | Ipsilateral lateral rectus |
| | Contralateral lateral rectus | Contralateral medial rectus |
| Anterior | Ipsilateral superior rectus | Ipsilateral inferior rectus |
| | Contralateral inferior oblique | Contralateral superior oblique |
| Posterior | Ipsilateral superior oblique | Ipsilateral inferior oblique |
| | Contralateral inferior rectus | Contralateral superior rectus |

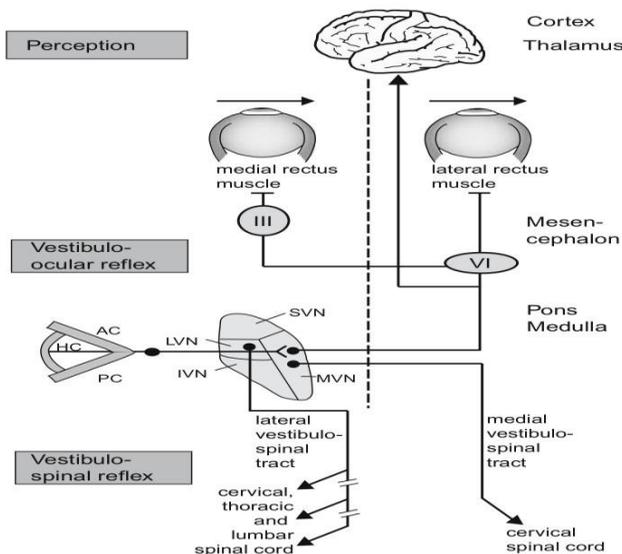
Gambar 5. Hubungan kanalis semisirkularis dan otot-otot ekstra okuler

Reflek yang pertama membantu koordinasi kepala dan gerakan mata untuk tetap terfiksasi pada objek selama gerakan yaitu *vestibule-ocular reflex* (VOR). Secara khusus, VOR merupakan mekanisme untuk menghasilkan gerakan mata melawan gerakan kepala, menungkingkan *gaze* tetap terfiksasi pada titik tertentu. Proyeksi desenden nukleus vestibularis penting untuk penyesuaian kepala dimediasi oleh *vestibule-cervical-reflex* (VCR) dan penyesuaian tubuh dimediasi oleh *vestibulospinal reflex* (VSR). Jalur VCR mengatur posisi kepala dengan aktivitas reflek otot-otot leher sebagai respon stimulasi dari kanalis semisirkularis terhadap akselerasi rotasional kepala. VSR mengaktifasi kelompok neuron motorik ipsilateral yang menginervasi otot-otot ekstensor rangka dan anggota gerak, memediasi keseimbangan dan mempertahankan postur yang tegak (Gambar 3.6)

Reflek ini matur pada umur 2 bulan, bekerja dengan mempertahankan gerakan mata sesuai dengan kecepatan pergerakan kepala dengan arah berlawanan. Fungsinya adalah untuk menstabilkan objek di fovea selama pergerakan kepala sehingga objek tetap dapat dilihat dengan jelas. Masa latennya hanya 8-12 ms sehingga VOR ini merupakan reflek tercepat pada manusia.

Fungsi VOR ini mempunyai tiga aksi pada tiga bidang yang berbeda:

- Pergerakan kepala secara horizontal melalui aksis vertikal-Z
- Ekstensi kepala atau fleksi kepala melalui aksis horizontal-Y (*pitch*)
- Pergerakan kepala ke lateral (*lateral head tilt*) melalui aksis-X (*roll*)



Gambar 6. Representasi skematis vestibulospinal reflex (VSR) dan vestibulo-ocular reflex (VOR)

Kepustakaan

1. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. 2005. Vertigo and Dizziness Common Complaints. Springer. London. Pp 89-98
2. Brandt T, Strupp M. 2005. General vestibular testing. *Clinical neurophysiology*. 116:406-426
3. Brevern MV, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. 2005. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain* 128:365-374
4. Chen L, Lee W, Chambers BR, Dewey HM. 2012. Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *J Neurol* 258:855-861
5. Choi KD, Lee H, Kim JS. 2013. Vertigo in brainstem and cerebellar strokes. *Curr Opin Neurol* 26:90-95
6. Hanley K, Dowd TO, Considine N. 2001. A systematic review of vertigo in primary care. *British Journal of General Practice*. 51:666-671
7. Hotson JR, Baloh RW. 1998. Acute vestibular syndrome. *NEJM* 339 (10):680-685
8. Kattah JC, Pula J, Newman-Toker DE. 2011. Ocular lateropulsion as a central oculomotor sign in acute vestibular syndrome is not posturally dependent. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1223:249-255
9. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. 2009. HINTS to diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome, three-step bedside Oculomotor examination more sensitive than early MRI Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke*. 40:3504-3510
10. Kerber KA, Morgenstern LB, Meurer WJ, McLaughlin T, Hall PA, Forman J, et al. 2011. Nystagmus assessments documented by emergency physicians in Acute Dizziness Presentations: A target for decision support? *Acad Emerg Med*. 18 (6): 619-626
11. Kerber KA. 2009. Vertigo and Dizziness in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 27(1):39

12. Kim HA, Lee H. 2012. Recent Advances in central acute vestibular syndrome of a vascular cause. *Journal of the Neurological Sciences* 321:17-22
13. Mansour OI. 2013. Practical Approach to the management of dizzy patients. *Egypt J Otolaryngol* 29:49-55
14. Maranhao ET, Filho PM. 2012. Vestibulo-ocular reflex and the head impulse test. *Arq Neuropsiquiatr* 70:942-944
15. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. 2012. Application of the ABCD² Score to Identify Cerebrovascular Causes of Dizziness in the Emergency Department. *Stroke*. 43:1484-1489
16. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE. 2008. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 70: 2378-2835
17. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Tehrani ASS, et al. 2013. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Academic emergency medicine* 20:1-10
18. Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, Clemons TM, Zee DS, Santana CCD. 2009. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:900-903
19. Park HK, Kim JS, Strupp M, Zee DS. 2013. Isolated floccular infarction: impaired vestibular responses to horizontal head impulse. *J Neurol* 260:1576-1582
20. Post RE, Dickerson LM. 2010. Dizziness: a diagnostic approach. *American Family Physician* 82(4): 361-368
21. Schneider JI, Olshaker JS. 2012. Vertigo, Vertebrobasilar disease, and Posterior Circulation Ischemic Stroke. *Emerg Med Clin N Am* 30:681-693

22. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. 2011. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ* 183:9
23. Thompson TL, Amedee R. 2009. Vertigo: A review of common peripheral and central vestibular disorders. *The Ochsner Journal* 9:20-26

TRANSCRANIAL DOPPLER (TCD) PADA STENOSIS ARTERI INTRAKRANIAL

Dedi Sutia, Syarif Indra, Yoga Setia K

Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian kedua terbanyak dan penyebab utama dari disabilitas. Diperkirakan ada 700.000 kasus stroke di Amerika Serikat setiap tahunnya, dan 200.000 di antaranya dengan serangan berulang. Menurut WHO, ada 15 juta populasi terserang stroke setiap tahun di seluruh dunia dan terbanyak adalah usia tua dengan kematian rata-rata setiap 10 tahun antara 55 dan 85 tahun.

Penyebab terbanyak adalah oklusi arteri besar, yang berhubungan dengan trombosis dan emboli serebral. Gambaran *Transcranial Doppler* (TCD) pembuluh darah intrakranial dalam 6 jam onset stroke iskemik menunjukkan oklusi arteri besar di atas 70% pasien. Oklusi-oklusi ini terbanyak disebabkan oleh emboli dan diduga sumbernya satu atau lebih dari arteri besar yang letaknya proksimal, aorta atau jantung. Hampir 66% sepertinya emboli berasal dari penyakit ateromatosa arteri karotid interna dan eksterna,

arteri vertebralis, arteri basilaris dan arteri serebri media. Sekitar 5-8% klinis berhubungan dengan penyakit arteri besar pada sirkulasi anterior (arteri karotid, arteri serebri media, arteri serebri anterior).

Evaluasi segera dari pasien stroke iskemik akut menunjukkan gambaran TCD abnormal dengan frekuensi yang tinggi seperti oklusi, dissolusi *clot* arteri, embolisasi distal, reoklusi dan stenosis. Tidak ada alasan dalam menunda penilaian pembuluh darah secara *bedside* dengan TCD karena informasi ini secara khusus bermanfaat pada waktu pemeriksaan klinis awal dilakukan terhadap pasien dengan stroke iskemik akut.

Trancranial Doppler Sonography (TCD)

Trancranial Doppler Sonography (TCD) adalah teknik pencitraan yang menggunakan arahan tangan dengan kontrol *microprocessor*, menggunakan frekuensi rendah (2-MHz) gelombang dari transduser Doppler untuk mengukur kecepatan dan pulsasi aliran darah di area sirkulus Wilisi dan sistem vertebrobasiler. Prosedur TCD termasuk prosedur noninvasif, nonionisasi, portabel dan aman untuk pemeriksaan serial dan penelitian, serta dapat dilakukan dengan biaya yang murah.

Penggunaan TCD Ultrasound untuk menilai aliran darah arteri basal intrakranial mulai dikenalkan oleh Aaslid *et al.*, sejak tahun 1982. Teknologi ultrasound berkembang pesat beberapa waktu terakhir. Saat ini telah dikenal kombinasi teknik pencitraan aliran darah Doppler dan *Trancranial Colour-Coded Duplex (B mode tissue imaging)*. Kombinasi ini

dapat mengidentifikasi pembuluh darah dan arah aliran darah dengan lebih akurat.

Indikasi pemeriksaan

Keakuratan diagnostik TCD tergantung dari kemampuan, ketrampilan dan pengalaman pemeriksa yang harus memahami anatomi dan fisiologi pembuluh darah intrakranial serta patofisiologi stroke dan penyakit neurovaskular lain. Pada kebanyakan kasus, interpretasi hasil pemeriksaan TCD memerlukan integrasi analisis hasil pemeriksaan klinis, laborat serta neuroradiologi lain.

Studi keakuratan TCD dan TCCD untuk mendeteksi stenosis atau oklusi intrakranial telah banyak diteliti. Secara umum, keakuratan TCD dan TCCD dianggap dapat diterima ketika dilakukan untuk tes penapis oleh sonografer dan klinisi yang berpengalaman. Beberapa studi menyebutkan bahwa tingkat sensitifitas dan spesifisitas teknologi ultrasound dalam mendeteksi stenosis atau oklusi pada arteri serebra media, mencapai 90-99%. Sementara untuk segmen arteri vertebralis dan arteri basilaris sensitifitas sebesar 70-80% dan spesifisitas sebesar 90-99%. Hasil ini tidak berbeda jauh dengan hasil pemeriksaan angiografi dengan kontras. Dibandingkan dengan teknik pencitraan Magnetic Resonance Angiografi (MRA), teknologi ultrasound tidak berbeda jauh. Sensitifitas TCCD mendeteksi kelainan pada sirkulasi anterior arteri serebralis sebesar 75% dan spesifitas 99%, sementara pada sirkulasi posterior sensitifitasnya mencapai 88% dan spesifisitas 99%.

Indikasi Pemeriksaan TCD dan TCCD

1. Deteksi dan follow up stenosis atau oklusi pada arteri besar intrakranial di sirkulus Wilisi dan sistem vertebrobasilar, termasuk monitoring terapi trombolitik pada pasien stroke akut
2. Deteksi vaskulopati serebral.
3. Deteksi dan monitoring vasospasme pada pasien dengan perdarahan subarachnoid spontan atau traumatik.
4. Evaluasi jalur kolateral aliran pembuluh darah intrakranial, termasuk setelah intervensi
5. Deteksi mikroemboli pada pembuluh darah serebral
6. Deteksi right to left shunts
7. Menilai reaktivitas vasomotor serebral
8. Konfirmasi tambahan dalam mendiagnosis kematian batang otak
9. Tindakan intraoperatif dan periprocedural untuk mendeteksi emboli serebral, trombosis, hipoperfusi ataupun hiperperfusi
10. Evaluasi risiko stroke pada penyakit sel sabit (Sickle cell disease)
11. Menilai adanya arteriovenous malformasi (AVM).
12. Deteksi dan follow up aneurisma intrakranial
13. Evaluasi vertigo posisional dan sinkop

Indeks pengukuran TCD

Perbedaan rata-rata kedalaman, arah aliran dan rata-rata *flow velocity* dihubungkan dengan usia yang normal telah ditetapkan pada setiap arteri. Pengukuran TCD dipengaruhi oleh faktor fisiologik dan patologik serta obat-obat vasoaktif.

Saat ini alat TCD dapat menunjukkan Gosling's pulsatility index (PI) yang didapat dari persamaan sebagai berikut:

$$PI = \frac{V(\text{systolic}) - V(\text{diastolic})}{V(\text{mean})}$$

Dimana V = CBF-v (*cerebral blood flow velocity*) yang diperoleh dari pemeriksaan TCD.

Pada vaskulatur serebral, PI dapat menunjukkan tingginya resistensi pembuluh darah perifer, yang seiring dengan peningkatan tekanan intrakranial (Intracranial Pressure, ICP). Peningkatan ICP mempengaruhi waveform TCD, ditunjukkan dengan meningkatnya PI dan selanjutnya bila ICP terus menekan perfusi terjadi penurunan pada CBF-v. *Pulsatility* digambarkan dengan bentuk dari *waveform* spektral dan normal bila $V_s > V_d$, abnormal atau *spiked* ($V_s \gg V_d$) atau menurun ($V_d > 50\% V_s$). *Pulsatility index* dianggap normal bila nilainya 0,8-1,2. Peningkatan $PI > 1,2$ biasanya terjadi karena peningkatan resistensi perifer serebral, sekunder terhadap peningkatan tekanan intrakranial atau hipokapnia, meskipun pada beberapa kasus bisa disebabkan oleh abnormalitas kardiak, seperti insufisiensi aorta atau bradikardia. Penurunan $PI < 0,8$ tipikalnya ditunjukkan oleh pembuluh darah yang mensuplai suatu AVM, dikarenakan penurunan resistensi perifer atau downstream hingga high grade stenosis, dikarenakan aliran darah yang rendah.

Resistance Index (RI) merupakan estimasi lain dari resistensi vaskular, dimana resistensi vaskular yang rendah berhubungan dengan peningkatan FVd, dan resistensi vaskular yang tinggi dikarakteristikan dengan penurunan FVd.

Resistance Index of Pourcelot didapat dari persamaan sebagai berikut:

$$RI = \frac{FVs - FVd}{FVs}$$

Baik PI maupun RI dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk tekanan arterial sistemik, resistensi distal terhadap aliran, ICP, vascular compliance dan CO₂, membatasi nilai diagnostiknya di praktek klinis, namun hal ini mungkin memiliki peran kualitatif dalam menilai perubahan dalam resistensi terhadap aliran pada area spesifik dari sirkulasi serebral. Penting untuk diingat bahwa TCD hanya mengukur kecepatan darah serebral (*cerebral blood velocity*) dan aliran (*flow*). Hubungan antara keduanya adalah sebagai berikut:

$$FV = \frac{\text{blood_flow_volume}}{\text{vessel_diameter}}$$

Oleh karenanya, bila flow masih konstan, sementara diameter menurun, FV akan meningkat.

***Transcranial Doppler* pada stenosis arteri intrakranial**

Transcranial Doppler dapat mendeteksi oklusi arteri serebri media yang juga tampak pada pemeriksaan *angiography* dengan sensitivitas 85% sampai 96%. Pada kasus oklusi arteri serebri media, rasio rata-rata kecepatan aliran darah (*cerebral blood flow velocity*/ CBF-V) ipsilateral dengan kontralateral

dianggap dapat mendeteksi adanya oklusi arteri serebri media jika rasio $\geq 0,6$ dan memiliki kemungkinan nilai prediksi terhadap tingkat keparahan stroke. *Outcome* klinis dapat diperkirakan oleh adanya gambaran patologis dari pemeriksaan TCD pada sirkulasi anterior.

Dalam studi menggunakan pemeriksaan TCD yang dilakukan terhadap 130 pasien secara konsekutif pada unit gawat darurat pada waktu pemeriksaan neurologi dan CT sken kepala juga dilakukan, ditemukan bahwa insonasi melalui transtemporal *window* tidak mungkin dilakukan pada 15% dari keseluruhan pasien. Meskipun demikian, secara keseluruhan tingkat akurasi TCD terhadap oklusi, stenosis dan patensi pembuluh darah yang normal sekitar 88% bila dibandingkan dengan *angiography*. *Transcranial Doppler* dapat menunjukkan adanya suatu oklusi arteri intra atau ekstrakranial proksimal pada 69% pasien yang memenuhi syarat untuk *thrombolysis* dalam 6 jam pertama, dibandingkan dengan 24% pasien yang berada diluar rentang waktu untuk tindakan *thrombolysis* dan 0% pasien yang mengalami perbaikan defisit secara spontan.

Peran paling penting dari TCD pada stroke akut adalah menentukan adanya dan lokasi dari oklusi arteri sebagaimana juga adanya sisa aliran signal di sekeliling *clot*. Salah satu tantangan terbesar dari pemeriksaan TCD untuk mendiagnosa oklusi arteri adalah ketergantungan terhadap suatu serial yang rumit dari gambaran aliran darah pada pembuluh darah yang berbeda dan tingkat kedalaman yang berbeda untuk menentukan arteri mana yang terkena. Untuk menyederhanakan interpretasi ini telah dikembangkan kriteria oklusi berdasarkan temuan aliran darah yang berbeda dari setiap pembuluh darah

intrakranial dan arteri karotis interna ekstrakranial. Gambaran aliran utama yang dihubungkan dengan adanya oklusi secara langsung yang dapat dinilai dengan TCD ialah suatu gelombang abnormal yang terletak pada lokasi yang dianggap sebagai tempat *clot*. Selain itu, oklusi arteri serebri media akut dapat menghasilkan peningkatan aliran darah terhadap pembuluh darah sekitarnya atau cabang-cabangnya, dan peningkatan kecepatan aliran darah dapat terlihat pada arteri serebri anterior.

Dalam satu studi yang dijelaskan bahwa tingkat obstruksi sirkulasi anterior dapat dikonfirmasi dengan deteksi aliran-aliran kolateral, seperti arteri kommunikan ataupun arteri ophthalmika. Kadang-kadang aliran arteri ophthalmika dapat tidak terdeteksi atau arah aliran yang normal jika terdapat oklusi arteri serebri media atau arteri karotis interna di bagian distal. Oklusi yang terisolasi pada tingkat arteri serebri media menghasilkan bentuk gelombang abnormal tanpa adanya aliran kolateralisasi melalui arteri ophthalmika atau arteri kommunikan. Jika muncul, aliran kolateral ini biasanya mengindikasikan lesi arteri karotis interna bersamaan dengan arteri serebri media termasuk pengalihan aliran ke arteri serebri anterior atau arteri serebri posterior. Oklusi arteri serebri media dan saluran kolateral utama, yang mengindikasikan adanya suatu lesi proksimal pada pembuluh darah yang memberi nutrisi (*feeding vessel*).

Adanya bentuk gelombang abnormal dari arteri vertebralis atau arteri basilaris dapat menandakan kemungkinan bahwa oklusi dari pembuluh darah ini juga terjadi. Gambaran ini harus diinterpretasikan secara hati-hati dan

dikonfirmasi dengan mengenali pengalihan aliran atau peningkatan aliran kompensasi.

Penilaian *ultrasound* terhadap pembuluh darah otak menunjukkan suatu gambaran khusus yang memfokuskan terhadap lokasi *clot* dan memonitor aliran signal disekitarnya yang berkaitan dengan pergerakan minimal pembuluh darah. Telah dikembangkan suatu sistem tingkatan terhadap aliran pembuluh darah untuk gambaran TCD untuk mengukur sisa aliran pembuluh darah, yang dikenal sebagai tingkatan aliran *Thrombolysis In Brain Ischemia* (TIBI). Klasifikasi TIBI membagi tingkatan aliran darah ke dalam 6 kelompok. *Grade 0 : absent, grade 1: minimal, grade 2: blunted, grade 3: dampened, grade 4: stenotic* dan *grade 5: normal waveform*. Tingkatan aliran TIBI dapat diukur pada semua pembuluh darah dengan perhatian khusus terhadap daerah atau di bagian distal dari letak arteri yang dianggap mengalami oklusi. Tujuan klasifikasi TIBI ini adalah untuk menentukan kecepatan aliran darah sisa seperti halnya juga kaitannya dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut.

Jika suatu *clot* menyebabkan obstruksi komplit untuk aliran darah, kemudian tidak ada perubahan frekuensi yang terjadi sehingga tidak ada signal *doppler* yang dapat terdeteksi, hal ini disebut sebagai tidak ada aliran darah (*absent*). Akan tetapi aliran darah yang tidak ada secara komplit pada letak *clot* tersebut cenderung jarang terjadi karena pergerakan darah yang terdapat di sekitar *clot* sering menghasilkan suara bunyi di sekitar garis dasar yang sering disebut sebagai “minimal flow”. Aliran bergaung (*reverberating flow*) merupakan suatu bentuk lain dari aliran minimal dan kadang-kadang dapat dideteksi di bagian proksimal dari *clot*. Bentuk

lain dari aliran minimal juga dapat terlihat pada tempat *clot* dimana aliran sistolik intensitas rendah dapat ditemukan berkaitan dengan tahanan tinggi dengan tanpa adanya aliran darah selama diastol. Dibagian distal dari *clot*, arteri akan sepenuhnya mengalami vasodilatasi dan aliran darah akan muncul, signal arteri ini memiliki *pulsatility index*, kecepatan dan intensitas yang rendah. Hal ini disebut dengan istilah “*blunted flow*” dan jika sedikit lebih berat disebut “*dampened flow*”.

Stenosis ekstrakranial juga akan mengurangi sensitivitas TCD untuk mendeteksi stenosis intrakranial berkaitan dengan berkurangnya *mean flow velocity* (MFV). Akan tetapi perubahan bentuk gelombang pada keadaan stenosis menunjukkan karakteristik perubahan dan TCD dapat memperkirakan aliran yang mengalami penyumbatan telah terlihat berkaitan erat dengan progresifitas dari stenosis yang terlihat dari gambaran TCD dapat memprediksikan kejadian vaskuler yang lebih jauh lagi.

Dengan adanya suatu penyempitan yang cukup parah (berkurangnya diameter lumen $>50\%$) yang berkaitan dengan pembentukan *clot* yang secara akut ataupun *atheroma*, maka kecepatan (*velocity*) akan meningkat secara dramatis pada lokasi penyempitan (MFV ≥ 80 cm/s dan perbedaan kecepatan $\geq 30\%$ jika dibandingkan dengan letak kontrol). Meskipun kecepatan meningkat berkaitan dengan penyempitan pembuluh darah, aliran darah tetap terbatas sehingga signal yang timbul memiliki intensitas yang rendah. Dalam keadaan ini juga mungkin terdapat turbulensi pada *baseline* (garis dasar) dan kadang-kadang *bruit* juga dapat terdeteksi. Akan tetapi bentuk gelombang ini tidak khas untuk stenosis dan dapat

ditemukan juga untuk spasme arteri yang berhubungan dengan perdarahan subaraknoid atau perdarahan intraserebral ringan sampai sedang.

Stenosis atau spasme pembuluh darah juga dapat dibedakan dengan mengenali apakah perubahan seperti apa yang dijelaskan sebelumnya terjadi di atas suatu segmen arteri kecil (stenosis) atau di atas suatu segmen yang lebih panjang dan/atau melibatkan banyak arteri (spasme).

Signal TCD yang terlihat pada arteri yang lebih besar pada bagian proksimal dari *clot* bervariasi tergantung dari ukuran obstruksi di bagian distal dan dekanya dengan *clot*. Dengan oklusi cabang distal yang kecil, pembuluh darah utama yang memberi nutrisi dapat terlihat normal secara khusus dengan sirkulasi kolateral yang baik. Ketika oklusi yang lebih besar terjadi, signal juga dapat menjadi "*dampened*" dengan pengurangan intensitas, kecepatan dan PI yang sangat kecil. Dengan adanya obstruksi yang lebih berat di bagian distal, signal pada pembuluh darah nutrisi (*feeding vessel*) yang ukurannya lebih besar menunjukkan gambaran kasar "*blunting*" yang lebih jauh lagi dengan perubahan yang kecil dalam intensitas tetapi penurunan yang lebih jauh lagi dalam kecepatan dan *pulsatility*. Penurunan *pulsatility* sepertinya berkaitan dengan dilatasi bagian proksimal arteri dan mencerminkan elastisitas dari arteri ini serta ketersediaan cabang-cabang pembuluh darah yang terbuka yang menyebabkan sebagian aliran melalui proksimal arteri berkaitan dengan oklusi tersebut.

Alexandrov dkk, telah menggunakan skor TIBI sebagai suatu pengukuran terhadap tingkat keparahan obstruksi

arteri, akan tetapi perubahan bentuk gelombang arteri bervariasi tergantung daripada dekatnya jarak terhadap *clot*, ukuran *clot*, ukuran arteri yang mengalami oklusi dan tidak hanya derajat dari oklusi tersebut. Berdasarkan hal ini, berkenaan dengan kurangnya spesifisitas dari gelombang TIBI yang pasti, hal ini berarti bahwa pemeriksa harus berhati-hati dalam menggunakan klasifikasi ini untuk pemeriksaan terhadap stroke akut. Lebih jauh lagi, asumsi apapun tentang derajat rekanalisasi hanya dapat dilakukan dengan posisi pemeriksa yang sesuai dan pasti untuk memonitor pada suatu letak tertentu. Rekanalisasi pada arteri proksimal juga dapat tidak mencerminkan pembukaan cabang arteri bagian distal yang mengalami oklusi dan dapat menjelaskan mengapa tidak ada hubungan yang ditemukan antara peningkatan *ultrasound* yang berhubungan dengan rekanalisasi yang diukur dengan menggunakan skor TIBI dan *outcome* klinis.

Oklusi akut dari arteri intrakranial dapat menghasilkan perubahan dalam aliran residual melalui suatu arteri yang disumbat oleh suatu *clot* yang masih baru dan sering melalui perkembangan saluran/aliran kolateral untuk kompensasi lesi tersebut. Dissolusi *clot* dapat dihubungkan dengan munculnya signal mikroemboli.

Suatu oklusi arteri akut berbeda dari oklusi kronik berdasarkan 2 alasan yaitu: oklusi arteri akut sering bersifat parsial dan membentuk beberapa pola yang tidak komplisit dari aliran residual (*residual flow*) dan oklusi arteri akut merupakan suatu proses yang dinamis dari dissolusi trombus, propagasi dan reoklusi, yang sering menyebabkan perubahan-perubahan dalam pola aliran darah. Morfologi bentuk gelombang daripada kecepatan aliran itu sendiri memberikan informasi

yang lebih dekat tentang lokasi *clot*, hemodinamik yang signifikan dari obstruksi dan tahanan dalam pembuluh darah di daerah distal.

Table 1. Diagnostic criteria for acute intracranial occlusion

| Site of occlusion | Depth of occlusion and abnormal waveform (TIBI 0-3), window of insonation | Additional signs of acute intracranial occlusion |
|-------------------|---|---|
| ICA | 62-70 mm for distal ICA occlusion, transorbital window | Blunted MCA signal, reversed OA for occlusions below the origin of OA, reversed ipsilateral A1 ACA and increased contralateral ICA and A1 ACA, high-velocity flow ('stenotic like signal') in the ACoA-cross-filling (70-80 mm) and PCoA (60-75 mm) towards the probe. For T-type of distal ICA occlusion, no flow in ACA + MCA, with good flow in PCA. Possible embolic signals in MCA |
| M1 MCA | 45-65 mm, transtemporal window | ACA or PCA > MCA by $\geq 10\%$, possible embolic signals in distal MCA |
| M2 MCA | 30-45 mm, transtemporal window | ACA or PCA > MCA by $\geq 10\%$, M2 > M1 |
| BA proximal | 80-90 mm, suboccipital window | PICA > VA, reversed flow in distal BA (stenotic or low resistance), increased flow in PCoA away from the probe, abnormal flow in one or both VA |
| BA distal | 90-100 mm, suboccipital window | AICA > BA, increased flow in PCoA away from the probe, decreased velocity in distal BA |

ACA, MCA and PCA = Anterior, middle, and posterior cerebral arteries; OA = ophthalmic artery; ACoA and PCoA = anterior and posterior communicating artery; AICA and PICA = anterior and posterior inferior cerebellar artery; VA = vertebral artery; BA = basilar artery.

Mean flow velocity (MFV) dari arteri serebri media secara normal lebih besar daripada arteri serebri anterior ataupun arteri serebri posterior. Dengan adanya suatu oklusi bagian proksimal arteri serebri media ipsilateral (oklusi M1), aliran darah kontralateral pada arteri serebri anterior dapat menjadi lebih besar daripada arteri serebri kontralateral, arteri serebri anterior dan arteri ophthalmika pada sisi

ipsilateral juga dapat menunjukkan aliran balik dan bagian proksimal arteri serebri posterior juga dapat meningkat alirannya. Aliran darah yang menyerupai gambaran stenosis atau bruit juga dapat dideteksi pada arteri komunikan anterior dan arteri kommunikans posterior ipsilateral jika terdapat keadaan hipoplasia. Dengan adanya aliran darah kolateral yang sempurna, maka perubahan ini mungkin semuanya menyebabkan deteksi suatu oklusi arteri serebri media ipsilateral dan juga dapat menjelaskan mengapa stenosis berat atau oklusi pada suatu arteri karotis interna ipsilateral dapat dihubungkan dengan bentuk gelombang arteri serebri media yang normal dan suatu stroke minor atau TIA.

Pada pasien dengan oklusi arteri serebri media akut yang diterapi dengan pemberian *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) secara intravena, gambaran TCD setelah terapi dibandingkan dengan DSA (*Digital Subtraction Angiography*) ataupun *Magnetic Resonance Angiography* (MRA). Oklusi komplit diartikan oleh adanya signal TCD yang *absent* atau minimal, oklusi parsial oleh signal *blunted* atau *dampened* dan rekanalisasi komplit oleh signal normal atau *low-resistance stenotic signal* yang menyatakan secara tidak langsung aliran pembuluh darah distal yang terobstruksi terhadap adanya lesi residual.

Transcranial Doppler memiliki spesifisitas sekitar 90% dalam menunjukkan oklusi arteri serebri media pada pasien dengan stroke arteri serebri media akut dalam 5 jam pertama setelah serangan. Alexandrov dkk menemukan oklusi arteri utama pada 69% pasien dengan stroke akut, yang mungkin dapat sesuai untuk diberikan terapi *thrombolysis*. Rekanalisasi dapat diduga dengan TCD oleh adanya gambaran aliran dalam

pembuluh darah atau adanya suatu perbaikan dalam aliran darah, dengan atau tanpa berkurangnya PI pada bagian proksimal dari pembuluh darah. Itu sebabnya, dalam keadaan stroke iskemik akut, TCD dapat menunjukkan gambaran oklusi arteri dan juga dapat menunjukkan apakah rekanalisasi dapat terjadi setelah pemberian thrombolysis intravena.

Kepustakaan

1. Lloyd-jones D, et al, 2009. Heart disease and stroke statistics: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *AHA Journals* 2009
2. Levi, C.R., C, Selmes., B.R Chambers. 2001. Transcranial Ultrasound-Clinical Application in Cerebral Ischaemia. *Australian Prescriber*. Vol. 24 No. 6 2001
3. Alexandrov AV, Neumyer MM. Intracranial cerebrovascular ultrasound examination techniques. In : Alexandrov AV. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. Blackwell publishing 2004: 17-25.
4. Purkayastha Sushmita, Sorond Farzaneh, 2012 "*Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application*", *Semin Neurol* 2012;32:411–420
5. Lupetin, Anthony R., Donalee A, Davis., Irwin, Beckman dan Nilima, Dash. 1995. Transcranial Doppler Sonography. Part 1. Principles, Technique, and Normal Appearance. *RadioGraphics*. 15: 179-191
6. Sarkar, Sanjukta *et al.*, 2007. Role of Transcranial Doppler Ultrasonography in Stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:683–689. doi: 10.1136/pgmj.2007.058602
7. American Institute of Ultrasound in Medicine. 2012. AIUM Practice Guideline-Transcranial Doppler Ultrasound Examination for Adults and Children

8. Mattioni, Alessia et al., 2013. Transcranial Doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9,DOI: 10.1002/14651858.CD010722
9. Kassab M Y., Majid A., Farooq M U., Azhary H., Hershey L A., Bednarczyk E M., Graybeal D F., Johnson M D. 2007. Transcranial Doppler: An introduction for Primary Care Physicians. J Am Board Fam Med;20:65-71
10. Mikulik R., Alexandrov A.V.2006. Acute Stroke: Therapeutic Transcranial Doppler Sonography. Handbook on Neurovascular Ultrasound.21:150-161

TREMOR PSIKOGENIK

Yuri Haiga

Pendahuluan

Menurut *Movement Disorder Guidelines* (2004), tremor adalah gerakan gemetar yang involunter, dan teratur, akibat dari kontraksi dan relaksasi kelompok otot antagonistik yang berulang-ulang. Tremor dapat mempengaruhi jari dan tangan, kepala, lidah, rahang, dan kaki.

Psikogenik adalah istilah yang dapat digunakan untuk penyakit yang tidak memiliki lesi ataupun gangguan dari sistem. Kata ini berasal dari bahasa Inggris yang memiliki makna "*created by the soul*". Sehingga tremor psikogenik adalah tremor yang didapatkan karena dipicu oleh gangguan psikogenik yang dialami oleh pasien. Tremor merupakan gangguan gerak psikogenik yang sering ditemukan. Angka kejadian ditemukan pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki. Tremor psikogenik sering ditemukan berkaitan dengan gangguan psikiatri dan termasuk juga pada gangguan somatoform dengan prevalensi 35%, sementara gangguan lain seperti nyeri, rasa baal menyeluruh, gangguan konversi dan depresi ditemukan hanya berkisar 14%.

Patofisiologi

Emosi dapat memicu untuk timbulnya gangguan pada tubuh manusia. Menurut Jean-Paul Sartre mengenai analisis teori emosi, asal emosi adalah penurunan nilai secara spontan, hidup dengan kesadaran dalam menghadapi dunia. Yang tak mampu bertahan dengan satu cara, mencoba untuk menangkapnya dengan cara lain. Persepsi dari emosi yang dipicu stimulus, respon otonom dan respon somatik adalah gambaran dari emosi.

Dari segi neurologi, patofisiologi dari tremor psikogenik sampai saat ini belum diketahui secara jelas, tetapi stressor psikologi mempunyai peranan penting. Diagnosis dari psikogenik ini sangat sulit dan sangat dibutuhkan klinisi yang berpengalaman untuk membedakannya dengan gangguan organik. Hal ini dikarenakan belum ada tes yang spesifik untuk membedakan antara tremor essential dengan tremor psikogenik.

Secara umum ada hal-hal yang mendasari terjadinya tremor. Osilasi mekanikal dari anggota badan dapat terjadi pada sendi tertentu, mekanisme ini berlaku dalam kasus-kasus tremor fisiologis. Osilasi reflex yang ditimbulkan oleh jalur spindle otot aferen. Hal ini kemungkinan penyebab tremor pada hipertiroidisme atau keadaan toksik lain. Osilator sentral adalah kelompok sel dalam sistem saraf pusat yang berada dalam talamus, ganglia basal, dan *inferior olive*. Sel-sel ini memiliki kemampuan untuk menimbulkan potensial aksi secara berulang-ulang dan menghasilkan tremor. Studi tomografi emisi positron telah menunjukkan aktivasi cerebellar pada semua bentuk tremor.

Diagnosis tremor psikogenik

Diagnosis dari tremor psikogenik berdasarkan kriteria diagnostik Fahn dan Williams adalah dengan adanya petunjuk: kelemahan palsu, keluhan sensorik palsu, multipel somatisasi, luka yang ditimbulkan sendiri, gangguan kejiwaan yang jelas, tidak konsisten, tidak sesuai, dan gerakan bizzard.

- a. Gangguan gerakan psikogenik: persisten berkurang dengan psikoterapi, sugestif, pemberian placebo perbaikan, atau pasien bebas dari gejala bila dibiarkan sendiri.
- b. Gangguan gerakan psikogenik secara klinis: tidak konsisten seiring berjalannya waktu atau tidak sesuai dengan gangguan gerakan klasik, ditambah tanda neurologis palsu lainnya, multipel somatisasi, gangguan kejiwaan yang jelas, *distractibility*, atau gerakan lambat yang disengaja.
- c. Gangguan gerakan psikogenik yang probable: tidak konsisten atau tidak sesuai, atau terganggu, atau tanda neurologis palsu, atau multipel somatisasi lainnya.
- d. Bukti psikogenik yang jelas dimana terdapat gangguan emosional.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Gejala klinis dari gangguan gerak akibat psikogenik dapat diketahui dari anamnesa kepada pasien. Dimana staf medis perlu menggali lebih mendalam tentang penyakit kepada pasien maupun keluarga pasien. Pengambilan anamnesis hendaknya mencakup informasi mengenai onset, faktor pencetus, medikasi, riwayat keluarga dan gejala terkait. Disamping itu perlu dinilai adanya keterbatasan fungsional misalnya kesulitan dalam

pekerjaan, kurangnya rasa percaya diri dalam kehidupan sosial, kesulitan dalam memegang pensil atau menulis.

Tremor psikogenik dapat ditandai dengan:

1. Onset tiba-tiba dan/atau remisi
2. Gabungan antara tremor postural/ intensi dan tremor istirahat
3. Amplitudo tremor berkurang jika dikacaukan dan meningkat bila diberi beban.
4. Perubahan frekuensi tremor selama gerakan volunteer pada tangan kontralateral
5. Aktivasi kembali tanda tremor psikogenik pada pergelangan tangan bervariasi.
6. Riwayat penyakit somatisasi.

Tremor Psikogenik juga dapat ditegakkan berdasarkan kriteria "ABC", dimana kriteria tersebut lebih sederhana dibanding kriteria lain.

Tabel 1. Kriteria "ABC" dari psikogenik tremor

-
- Abrupt onset often with maximal disability at onset
 - Bizarre presentation not fitting with typical syndromes
 - Changing amplitude and frequency during or between visits
 - Distraction and attention can change tremor
 - Entrainment phenomenon may be seen
-

Tremor psikogenik menetap baik dalam istirahat maupun saat aktivitas dan dipengaruhi oleh perubahan postur dan gerakan yang disadari. Tremor tipe ini sering terjadi pada gerakan yang disadari pada anggota gerak yang lainnya. Hal ini dapat kita ketahui dengan meminta pasien untuk bertepuk tangan secara berirama.

Pemeriksaan fisik

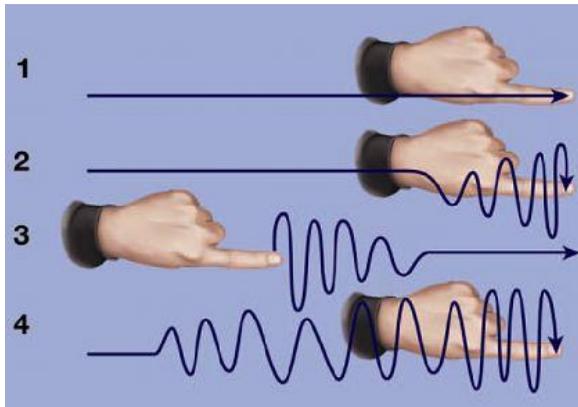
Tremor dapat merupakan manifestasi yang cukup dramatis dari gangguan psikogenik. Gangguan psikogenik dapat menyebabkan berbagai tipe tremor organik sehingga menyebabkan kesulitan dalam diagnosis tremor. Tremor psikogenik biasanya terbatas pada salah satu anggota gerak dimana sering kali dominan pada tangan akan didapatkan peningkatan dari amplitudo tremor dan berkurang amplitudonya atau menghilang jika pasien teralih perhatiannya, misalnya ketika diminta untuk membuat gerakan kompleks dengan tangan berlawanan. Jika pemeriksa menahan tangan dan lengan yang tremor maka tremor dapat berpindah ke anggota gerak yang lebih proksimal atau ke bagian anggota tubuh lainnya ("*chasing tremor*").

Klinisi harus mengamati saat pasien duduk dengan tangan istirahat atau saat berdiri dengan tangan di sampingnya. Saat mencari adanya kemungkinan tremor postural, dokter meminta pasien untuk merentangkan lengannya dan melakukan pemeriksaan *finger to finger* atau *finger to nose* untuk mengidentifikasi adanya tremor intensi. Pasien diminta untuk menulis atau menggambar pola ritmik misalnya spiral serta minum dari sebuah gelas. Tremor sebaiknya dikelompokkan berdasarkan bagian tubuh (lengan, kepala), kondisi aktivasi (saat tremor muncul), frekuensi (cepat atau lambat) dan amplitudonya.

1. Pemeriksaan *finger to nose* akan berlangsung tanpa hambatan pada pasien tanpa tremor patologis.
2. Amplitudo mengalami peningkatan seiring dengan makin dekatnya jari dengan target. Gambaran ini dijumpai pada tumor serebelar.

3. Tremor akan muncul diawal pergerakan dan kemudian berlangsung makin lancar tanpa hambatan seiring makin dekatnya jari dengan target. Gambaran ini dijumpai pada pasien Parkinson.
4. Tremor esensial yang bermanifestasi sepanjang pemeriksaan *finger to nose* berlangsung, kemungkinan mengalami perburukan saat jari mendekati hidung.

Pada pemeriksaan pasien dengan tremor, dokter sebaiknya memeriksa adanya kekakuan (rigiditas) dan bradikinesia dengan melakukan ekstensi dan fleksi lengan pasien untuk mencari adanya kekakuan (rigiditas) *cogwheel*, untuk menyingkirkan diagnosis tremor lainnya. Tremor dan kekakuan ini dapat lebih jelas bila pasien melakukan pergerakan volunter dengan ekstremitas lainnya (misalnya pasien menggambar lingkaran di udara dengan tangan lainnya).



Gambar 1. Pemeriksaan *finger to nose* (Piboolnurak et al, 2005)

Tidak ada pemeriksaan laboratorium untuk menentukan diagnosis pada beberapa penyebab tremor. Pemeriksaan fisik

yang seksama merupakan alat diagnostik yang paling baik. Informasi mengenai riwayat penyakit sekarang dan sebelumnya, seperti onset tremor, faktor pemicu dan penghambat tremor, riwayat tremor dalam keluarga, penggunaan obat medikasi sekarang dan sebelumnya, sensitivitas alkohol, adanya penyakit penyerta. Pemeriksaan neurologis yang seksama untuk mengevaluasi sistem saraf motorik dan sensorik, sistem ekstrapiramidal, dan fungsi cerebellum sangat diperlukan untuk menentukan lokasi anatomis tremor, tipe tremor dan tingkat keparahan.

Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menentukan gambaran tremor psikogenik. Tetapi ada protokol yang perlu diperhatikan untuk pemeriksaan tremor psikogenik ini.

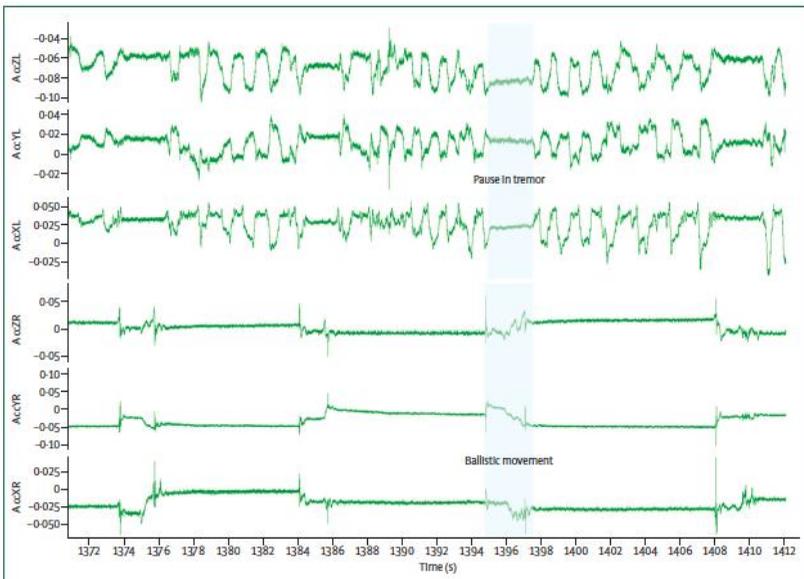
Tabel 3. Protokol untuk pemeriksaan tremor psikogenik

-
- A) Upper limbs
- a) Hands at rest by keeping comfortably on the knees or on a pillow
 - b) Hands during action:
 - i) Outstretched position
 - ii) Held in front of chest with elbows flexed and shoulders abducted
 - iii) Performing finger-to-nose test
 - iv) While performing specific actions which produce or worsen the tremor, such as holding an object, writing, or any other action perceived by the patient to produce tremor
 - c) Determine the entrainability of tremor:
 - i) Patient asked to perform slow and fast voluntary movements (such as tapping thumb and index finger, pronation-supination of the forearm) with the hand (or limb) contralateral to the "tremulous" body part
 - ii) Doing other activities such as tapping foot, moving the tongue, waving, etc.
 - d) Distractibility of tremor is tested by instructing the patient to perform mentally stressful tasks such as the serial 7 subtraction test, or telling the names of the months backwards.
 - e) Modulation of tremor by strapping a 2-5 lb weight over the tremulous joint.
- B) Lower limbs
- a) Sitting on a chair with and without both legs stretched out horizontally
 - b) Changing from a sitting to standing position
 - c) Standing, and if possible walking.
 - d) Supine position
 - e) Distractibility and entrainability of tremor as for upper limbs
 - f) Modulation of tremor, such as while patient is allowed to use the arms to support their weight, or pushing forwards on a table with the arms

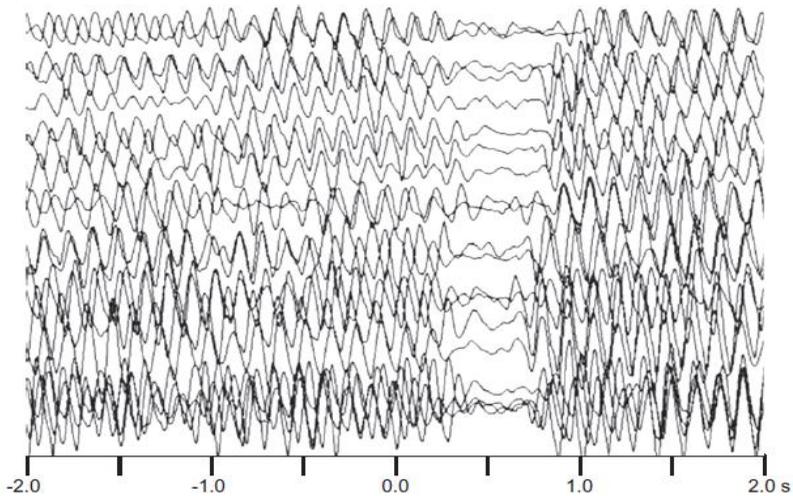
Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan neurofisiologi pada pasien dengan tremor psikogenik dapat berupa: penilaian frekuensi dan amplitudo dari tremor dengan menggunakan accelerometer, mengidentifikasi tanda *co-activation*, pemeriksaan dua bagian tubuh secara simultan, tes entrainment, memonitoring tremor dimana meminta pasien untuk melakukan gerakan cepat tiba-tiba (gerakan ballistik) dan memberikan tahanan pada kedua lengan.

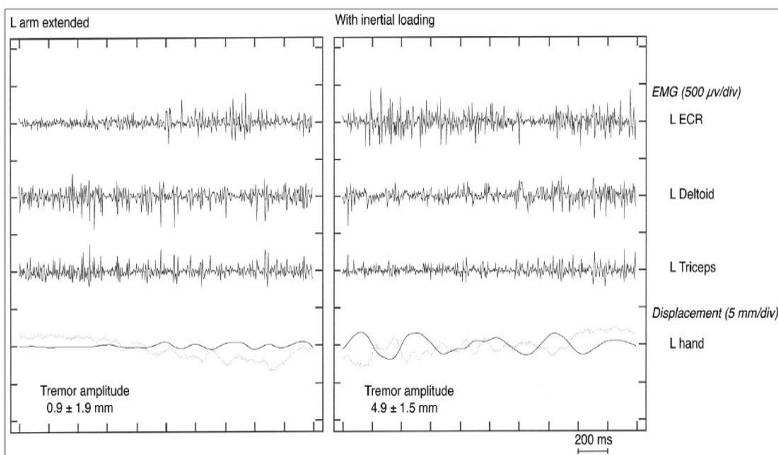
Pemeriksaan neurofisiologi pada pasien dengan tremor psikogenik dapat dilakukan berupa accelerometer, EMG, EEG dan penilaian dengan beberapa instrumen lainnya untuk dapat dibedakan dengan tremor organik.



Gambar 1. Rekaman tremor pada pasien dengan tremor fungsional

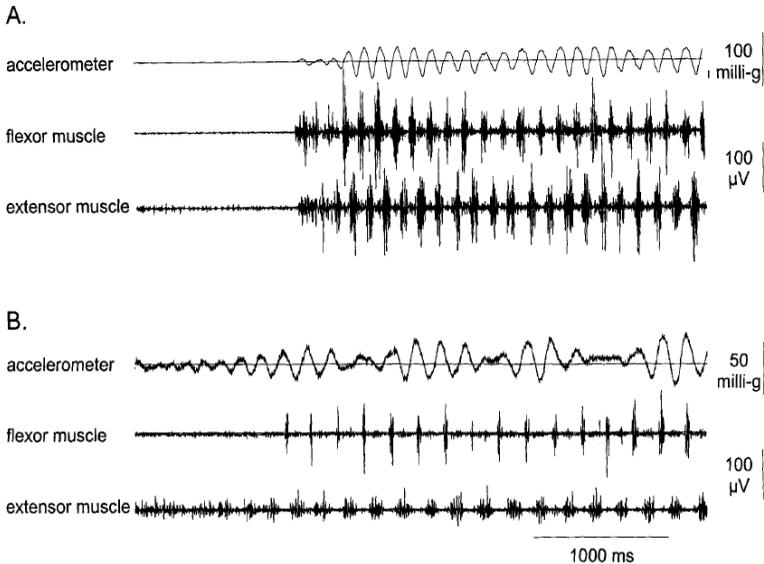


Gambar 2. Gambaran Multiple traces dari accelerometer pada tangan kanan pasien dengan tremor psikogenik (Hallet M, 2010)



Gambar 3. Gambaran elektromiografi (EMG) dan *Movement Analysis* pada pasien tremor psikogenik pada lengan kiri dimana lengan kiri ekstensi (gambar kiri) dan dengan *Inertial loading* dari ekstensi lengan kiri (kanan) (Hess CW, 2012)

Pada pemeriksaan EMG pada pasien dengan tremor psikogenik biasanya akan ditemukan gambaran fisiologis termasuk peningkatan amplitudo tremor pada saat awal insersi, fluktuatif terhadap frekuensi, dan saat diberikan beban pada otot antagonisnya maka tremor akan hilang.



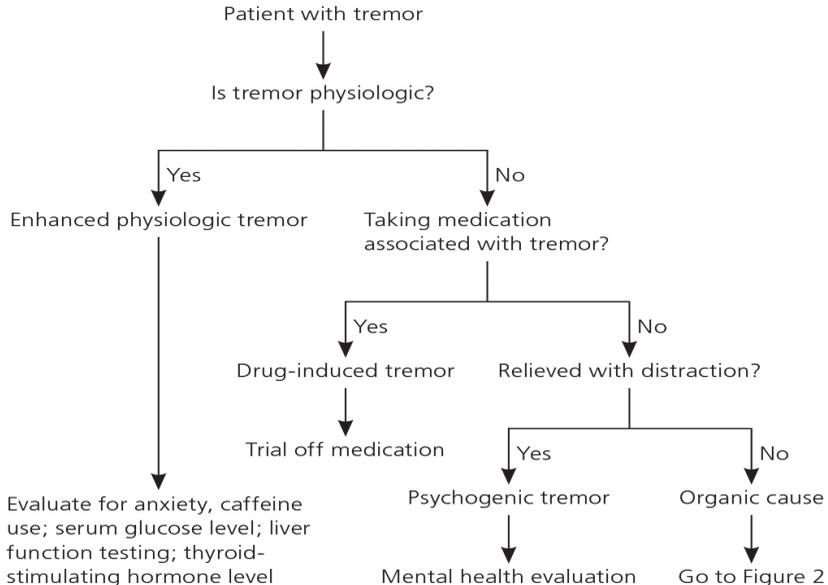
Gambar 4. Gambaran polimiografi pada pasien dengan tremor psikogenik (A). Gambaran pada pasien dengan Parkinson disease (B)

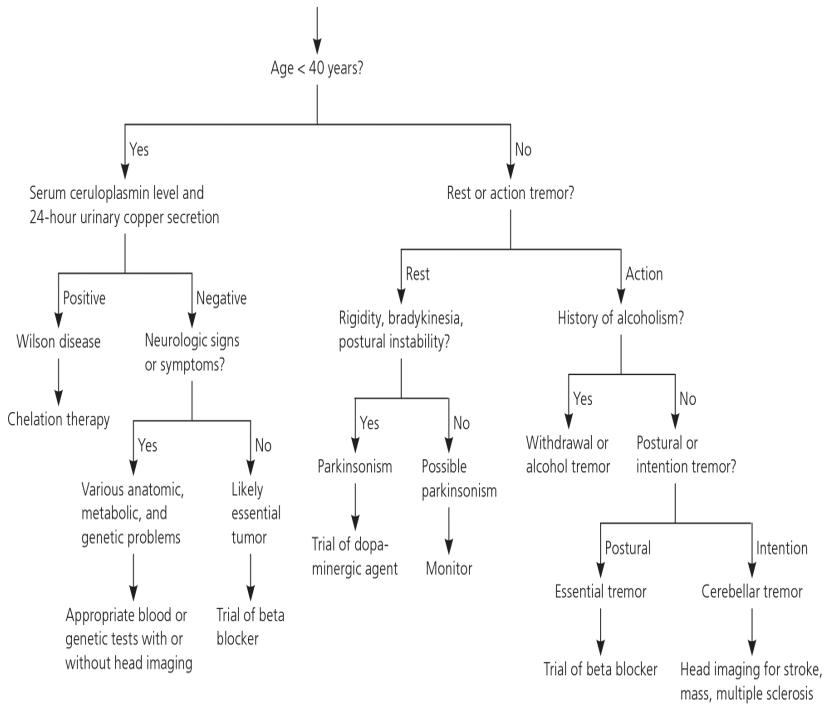
Pada pemeriksaan 'go-no-go', lalu melakukan pemeriksaan fungsional magnetik resonansi (fMRI), menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan yang berbeda, yang terlibat dalam gangguan konversi dan gejala konversi tidak bertindak melalui sirkuit penghambatan kognitif, tetapi melibatkan aktivasi selektif pada daerah otak yang berhubungan dengan representasi terkait diri dan regulasi emosi. Hasil neuro-imaging lain menunjukkan aktivasi peningkatan daerah limbik,

seperti korteks orbitofrontal atau cingulata selama gejala konversi yang mempengaruhi motorik yang berbeda atau modalitas sensorik.

Studi SPECT didapatkan bahwa hipoperfusi dari pre-frontal dan anterior cingulate cortex pada pasien dengan tremor psikogenik, hal ini menunjukkan deaktivasi bagian anterior, yang bisa menjadi penanda khas gangguan gerakan psikogenik. Selain itu, penelitian ini melaporkan hiperperfusi pada insula kiri dan kanan dibanding girus frontal pada tremor psikogenik.

Sehingga diperlukan algoritma dalam penegakan diagnosis dari berbagai tremor. Tremor pada umumnya memiliki gambaran yang jelas dan pemeriksaan yang spesifik untuk penegakan diagnosis.





Gambar 5. Algoritma dalam penegakkan diagnosis tremor dan terapi

Penatalaksanaan

Terapi yang dapat diberikan pada gangguan tremor psikogenik ini adalah memberikan psikoterapi pada pasien sesuai dengan gangguan psikogenik yang dialami oleh pasien tersebut. Atau dapat juga dengan cara menghilangkan keuntungan yang akan didapatkan oleh pasien tersebut. Tidak ada penelitian mengenai efek terapi obat pada tremor psikogenik. Terapi pengobatan dapat diberikan apabila tremor yang dimunculkan dengan derajat berat dan mengganggu kualitas hidupnya.

Direkomendasikan fisioterapi dekontraksi pada otot-otot selama gerakan volunter. Fisioterapi merupakan salah satu tindakan intervensi yang dapat diberikan pada pasien dengan gangguan gerak psikogenik. Fisioterapi sangat penting untuk mengurangi gangguan gerak dapat berupa edukasi, mempraktekkan gerakan yang normal, memberikan latihan dengan mengalihkan atensi dan mengubah fungsi luhur tergantung kepada gejalanya.

Kepustakaan

1. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. 2011. Essential Tremor: Choosing the right management plan for your patient. *Cleveland clinic Journal of medicine*; vol 78; pp. 821-828.
2. Bain PG. 2002. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 72 (Suppl I) : i3-i9.
3. Bhagwath G, editor. 2001. Tremors in elderly persons: clinical features and management. Kansa City, Missouri Area: Turner White Communication; p 31-7,49.
4. Bhatia KP and Schneider SA. 2007. Psychogenic tremor and related disorders. *J Neurol*. 254; 569-574.
5. Brown P and Thompson PD. 2001. Electrophysiological aids to the diagnosis of psychogenic jerks, spasms and tremor. *Movement disorders*, vol 16, pp.595-599.
6. Dalvi A and Prekumar A. 2011. Tremor: Etiology, Phenomenology, and clinical features. *Dis Mon*; 57: 109-126.
7. Departemen Kesehatan RI. 1993. Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia III.
8. Deuschl G, Volkmann J, Raethjen J. 2007. Tremors: differential diagnosis, pathophysiology and therapy. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders (5th ed.)*. Philadelphia: Williams & Wilkins; p.298-311

9. Fahn S, Williams PJ. 1988. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 50:431-55
10. Freud S. 2016. Pengantar umum Psikoanalisis. *Indoliterasi*. Pp.253-466.
11. Grimaldi G, Manto M. 2010. Neurological tremor: sensors, signal processing and emerging applications. *Sensors*; 10: 1399-422.
12. Hallet M. 2010. Physiology of psychogenic movement disorders. *Journal of clinical neuroscience* 17.pp. 959-965.
13. Hess CW, Pullman SL. 2012. Tremor: Clinical Phenomenology and Assessment Technique. *Tremor and other hyperkinetic movement*. p. 12
14. J.P. Leach dan R.J. Davenport. 2007. Neurological disease. In: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID., editor. *Davidson's Principles & Practice of Medicine*. Elsevier. pp 1137-1231.
15. Jankovic J, Thomas M. Psychogenic tremor and shaking. 2005. In Hallett M, Fahn S, Jankovic J, Lang AE, Clninger CR, Yodofsky SC (eds) *Psychogenic Movement Disorders*, Lipponcott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp42-7
16. Julia J and Mark S. 2011. Unusual causes of tremor. In. Galvez-Jimenez N, Tuite P, editors. *Uncommon Causes of Movement Disorders*. Cambridge; pp156-157.
17. Kalat JW. 2010. Biopsikologi; *Biological Psychology*. Salemba Humanika, pp. 332-360
18. Kelompok Studi Movement Disorder. 2013. *Buku Panduan tatalaksana Penyakit Parkinson dan gangguan gerak lainnya*. p.88-89.
19. Lyons KE and Pahwa R. 2005. *Handbook of Essential Temor and Other Tremor Disorders*. T & F informa. pp. 369- 377
20. Mark J E dan Anette S. 2011. Hyperkinetic psychogenic movement disorders. In Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF., editor. *Handbook of clinical Neurology*. Elsevier. pp.719-729.

21. McAuley J, Rothwell J. 2000. Identification of psychogenic, dystonic and other organic tremors by a coherence entrainment test. *Movement disorders*. Vol 19.pp 253-267
22. McKeon A, Ahlskog JE, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY. 2009. Psychogenic tremor: long term prognosis in patients with electrophysiologically-confirmed disease. *Movement disorders*. Vol. 24. Pp. 72-76.
23. Milanov I. 2001. Electromyographic differentiation of tremors. *Clinical Neurophysiology*. 112. Pp. 1626- 1632.
24. Miyasaki JI, Sa DS, Galvez JN, Lang AE. 2003. Psychogenic Movement Disorders. *Can J Neurol Sci* 30; Suppl. 1-S94-S100.
25. Nielsen G, Stone J, Matthews A, Brown M, Sparkes C, et al. 2014. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
26. Nowak DA, Fink GR. 2009. Psychogenic movement disorders: Aetiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and therapeutic approaches. *NeuroImage*. 47.pp. 1015-1025.
27. Piboolnurak P, Rothey N, Ahmed A, Ford B, Yu Q et al. 2005. Psychogenic tremor disorders identified using Tree-Based statistical algorithms and quantitative tremor analysis. *Movement disorders*. Vol 20. Pp.1543-1549.
28. Pinel J. 1999. *Biopsychology; biopsychology of emotion*. Allyn & Bacon. pp.466-482.
29. Ropper AH, Phil RHBD. 2005. *Adams and Victor's Principles of Neurology (8th ed.)*. New York: McGraw-Hill, p. 80-6.
30. Sa DS, Galvez JN, Lang AE. 2004. Psychogenic movement disorders. In: Watts R, Koller WC (eds) *Movement disorder, Neurologic Principles and Practice (second Edition)*, McGraw Hill, pp 891-914.
31. Sartre JP. 2017. *Analisis Teori Emosi; Theory of the emotions. Ecosystem*.pp. 23-52
32. Smaga S. 2003. Tremor. *Am Fam Physician*.68: 1545-1553.

33. Williams DT, Harding KJ dan Fallon BA. 2010. Somatoform Disorders. In:Rowland LP and Pedley TA, editors. Merritt's Neurology (12th ed.) Philadelphia: Williams & Wilkins; p.1069-1075
34. Wolf. 1978. Anxiety Nuerosis. In Gray M, Editor. Neuroses; A comprehensive and critical view. Van nonstrand reyhold comp. pp. 59-127
35. World Health Organization. 2004. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ed 2nd, Geneva.

PERAN *DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY* (DSA) DALAM EVALUASI SISTEM KOLATERAL PADA STROKE ISKEMIK

Dedi Sutia, Syarif Indra, Attiya Istarini

Stroke iskemik

Stroke adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama > 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan vaskular. Stroke iskemik merupakan penyebab kecacatan di USA dan penyebab kematian kedua di dunia. Stroke iskemik menempati 75-80% dari kejadian stroke dimana munculnya gejala neurologi disebabkan oleh oklusi emboli atau plak trombotik pada arteri serebral.¹ Berdasarkan klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) stroke iskemik dibedakan menjadi lima sub tipe, yaitu stroke aterotrombotik, stroke kardio-embolik, stroke lakunar (*Small vessels occlusion*), stroke akibat penyebab lain, dan stroke kriptogenik.²

Stroke iskemik dimulai dari hipoperfusi fokal yang hebat yang menyebabkan stres oksidatif dan eksitotoksisitas yang

kemudian mengakibatkan cedera mikrovaskuler, disfungsi sawar darah otak dan mulainya inflamasi post iskemik.³ Kerusakan otak yang menetap ini tergantung beberapa faktor seperti derajat dan lamanya iskemik serta kemampuan otak untuk pulih dan memperbaiki diri sendiri. Penurunan CBF <16-18ml/100 gram akan menyebabkan kegagalan aktivitas listrik otak, sedangkan CBF <10ml/100 gram menyebabkan otak kehilangan fungsi homeostasis dan pada akhirnya mengalami kematian sel. Area yang sudah mengalami kematian sel (infark) disebut inti iskemik (*core*) sedangkan area hipoperfusi yang mengelilingi regio inti dari infark yang mengalami disfungsi reversible disebut *ischemic penumbra*. Area penumbra akan mengalami infark apabila tidak mengalami reperfusi.^{3,4}

Sejak tahun 1990 trombolisis intravena telah diperkenalkan menjadi tatalaksana ideal stroke iskemik akut kemudian beberapa tahun terakhir diikuti terapi endovaskuler. Dari beberapa uji klinis terapi endovaskuler dinilai efektif dalam upaya reperfusi oklusi arteri besar. Namun manfaat kedua teknik terapi reperfusi ini tidak sepenuhnya berhasil pada beberapa individu yang memiliki karakteristik vaskular yang berbeda, salah satunya adalah karakteristik sistem kolateral. Sistem kolateral menjadi indikator penting keberhasilan terapi reperfusi pada Stroke iskemik Akut. Pasien dengan sistem kolateral yang baik mampu mengembalikan perfusi area penumbra sehingga memiliki luas infark (*ischemic core*) yang lebih kecil, memiliki severitas stroke lebih ringan dan *outcome* lebih baik.^{5,6}

Sistem kolateral

Sistem serebrovaskular memasok aliran darah menuju otak. Terhentinya aliran darah ke otak akan menurunkan *Cerebral Blood Flow* (CBF) menimbulkan gejala disfungsi serebral. Pada stroke iskemik, oklusi yang terjadi secara akut di pembuluh darah intrakranial menyebabkan menurunnya aliran darah ke bagian-bagian otak yang diperdarahinya. Kondisi ini mengaktivasi terbentuknya sirkulasi kolateral. Aktifnya arteri-arteri kolateral tergantung pada anatomi pembuluh darah masing-masing individu, tempat terjadinya oklusi, dan tekanan darah sistemik.^{5,7}

Sirkulasi kolateral arteri serebral berasal dari sumber ekstrakranial dan intrakranial yang terdiri atas kolateral primer, sekunder dan tertier. Sistem kolateral primer mengacu pada Arteri sirkulus Willis. Sistem kolateral sekunder termasuk arteri oftalmika dan dan arteri leptomeningeal (pial), serta anastomosis antara arteri dengan diameter kecil dan arteri distal. Sedangkan kolateral tersier merupakan pembuluh darah kecil yang terbentuk melalui proses angiogenesis pada tepi area iskemik.^{8,9,10}

Sistem kolateral ekstrakranial terdiri dari anastomosis dari arteri fasialis, maksillaris, dan arteri meningeal media tengah ke arteri oftalmika, serta anastomosis arteriol dural dari arteri meningeal media tengah dan arteri oksipital melalui foramen mastoid dan parietal. Sistem kolateral intrakranial utama terdiri atas anastomosis sirkulasi anterior dan posterior Sirkulus Willis, Anastomosis arteri leptomeningeal, dan anastomosis tektal antara arteri serebri poserior dan arteri serebellar superior. Arteri komunikans posterior memasok

aliran darah kolateral sirkulasi anterior dan sirkulasi posterior. Cabang distal dari arteri serebellar mayor juga menyediakan hubungan kolateral di seluruh segmen vertebra dan basilar dari sirkulasi posterior.^{8,11}

Proses rekrutmen sistem kolateral tergantung pada kaliber dan patensi jalur primer yang dapat dengan cepat mengkompensasi penurunan aliran darah dan kecukupan rute kolateral sekunder. Kolateral primer memberikan pasokan sesegera mungkin setelah terjadinya oklusi daerah iskemik melalui anastomosis yang telah tersedia. Sedangkan kolateral sekunder seperti anastomosis leptomenigeal membutuhkan waktu beberapa saat untuk memberikan kompensasi sirkulasi menuju daerah iskemik.⁸

Terbentuknya sistem kolateral juga dipengaruhi oleh genetik. Lucitti et. al mengidentifikasi beberapa gen yang terkait dengan munculnya kolateral pada studi hewan. Sekitar 80% variasi genetik kolateral leptomenigeal baik dari segi jumlah dan diameter pembuluh darah serta volume akhir infark setelah oklusi arteri serebri media telah dikaitkan dengan polimorfisme nukleotida tunggal gen Rabep2 (Rab GTPase-binding effector protein-2) pada tikus. Gen ini menghasilkan protein yang berikatan dengan reseptor Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR2) yang berperan penting dalam proses angiogenesis. Hal ini juga didukung penelitian prospektif kohort Genetic Determinants of Collateral Status in Stroke (GENEDCSS) yang menemukan adanya hubungan polimorfisme gen Rabep-2 dengan progresivitas volume infark setelah oklusi arteri serebri media.⁷

Beberapa mekanisme mempengaruhi terbentuknya sistem kolateral diantaranya mekanisme hemodinamik, metabolik dan neural. Hipoperfusi jaringan dapat mencetuskan sekresi peptida angiogenik sehingga meningkatkan proses angiogenesis dan menambah suplai sirkulasi kolateral. Dari studi hewan coba, hipertensi diduga memperlambat perkembangan sistem kolateral dan anastomosis pada tikus. Namun belum diketahui efek hipertensi pada manusia karena perbedaan anatomi dan fisiologi jaringan. Selain itu adanya pecahan trombus distal arteri juga dapat menutup cabang-cabang distal yang memasok aliran kolateral retrograde dari arteri kortikal.⁸

Durasi iskemia juga mempengaruhi terbentuknya sistem kolateral. Stenosis arteri karotis ekstrakranial atau intrakranial menyebabkan terbentuknya sistem kolateral secara perlahan sebagai kompensasi hipoperfusi yang telah berlangsung lama. Pada kondisi ini sirkulasi kolateral sekunder teraktivasi apabila Sirkulus Willis gagal dalam mengembalikan perfusi serebral. Dari beberapa studi, keberadaan sirkulasi kolateral sekunder dianggap sebagai penanda gangguan hemodinamik serebral. Semakin berat derajat stenosis maka makin banyak sirkulasi kolateral yang terbentuk.⁸

Sirkulasi kolateral merupakan penentu penting tekanan perfusi otak pada iskemia serebral akut terutama dalam mempertahankan perfusi ke daerah penumbra. Namun adanya fragmentasi trombus pada proksimal arteri mempengaruhi fungsi sistem kolateral dalam reperfusi jaringan. Sebagai contoh arteri kolateral pada striatum menjadi kurang efektif akibat adanya sisa trombus yang tidak lisis pada arteri proksimal. Kondisi ini menyebabkan terbentuknya infark subkortikal yang luas dengan kortikal *sparing*.⁸

Peran DSA dalam menilai sistem kolateral pada stroke islemik

Beberapa teknik pencitraan (*imaging*) telah dikembangkan untuk menilai sirkulasi kolateral pada stroke iskemik. Computed Tomography Angiography (CTA) atau Magnetic Resonance Angiography (MRA), *Digital Subtraction Angiography* (DSA), dan pencitraan perfusi otak umum digunakan untuk menilai sistem kolateral. Multiphase CTA dianggap lebih unggul daripada CTA konvensional karena kemampuan untuk mendeteksi aliran kolateral dengan resolusi waktu. CTA dinamik dapat mengevaluasi waktu pengisian retrograde dan memvisualisasikan distal dari cabang-cabang arteri serebral. Teknik pencitraan perfusi otak seperti CT *perfusion* juga secara tidak langsung menilai sirkulasi kolateral dengan mengukur aliran darah menuju otak yang mengalami iskemik.^{6,7,12}

Dari beberapa teknik pencitraan ini, DSA adalah pemeriksaan *gold standar* untuk mengevaluasi kapiler arteri trifasik dan sirkulasi vena dengan resolusi yang tinggi.⁷ DSA mampu menilai lesi vaskular termasuk oklusi, stenosis, diseksi, dan aneurisma dengan prosedur endovaskuler invasif yang minimal. Gambaran arteri serebral diperoleh dari kateterisasi arteri dengan menggunakan zat kontras melalui pungsi arteri femoralis, karotis atau arteri vertebralis.¹³

Salah satu peran penting dari DSA adalah dalam identifikasi sirkulasi kolateral pada pasien stroke. Sirkulasi kolateral dinilai menjadi prediktor dalam terapi reperfusi dengan trombolitik dan trombektomi mekanik. Pada stroke iskemik akut, DSA dilakukan sebelum trombektomi mekanik dari oklusi segmen M1 ipsilateral untuk mengidentifikasi

patensi sirkulasi kolateral pial yang terbentuk dari arteri serebri anterior dan posterior.⁶ Dari beberapa studi sirkulasi kolateral leptomeningeal dikaitkan dengan *outcome* stroke, volume infark, resiko perdarahan pasca trombolisis intra-arterial dan *window period* terapi trombolitik.^{10,14}

Beberapa pedoman telah di rancang untuk menilai derajat kolateral. *American Society of Interventional dan Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology* (ASITN/SIR) mengeluarkan *Collateral Scoring* pencitraan DSA. Sistem ini menilai derajat kolateral berdasarkan pengisian (*filling*) zat kontras apakah lengkap (*complete filling*), parsial atau tidak ada sama sekali pengisian sebelum dan setelah fase vena.¹⁴ Gambaran kolateral yang muncul sebelum fase vena mengindikasikan aliran kolateral yang baik. ASITN/SIR mengklasifikasikan sistem kolateral menjadi 4 derajat dimana derajat 0-1 mengindikasikan sistem kolateral yang buruk, derajat 2 sedang, dan derajat 3-4 sistem kolateral baik. Skala penilaian ini telah terbukti andal dalam menilai sistem kolateral pada pasien dengan stroke iskemik.¹⁰

Tabel 1. Skala kolateral berdasarkan *American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of interventional Radiology* (ASITN/SIR)¹⁰

| Grade | Angiographic collaterals (Digital subtraction angiography) |
|-------|--|
| 0 | No collaterals visible to the ischemic site |
| 1 | Slow collaterals to the periphery of the ischemic site with persistence of some of the defect |
| 2 | Rapid collaterals to the periphery of ischemic site with persistence of some of the defect and to only a portion of the ischemic territory |
| 3 | Collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase |
| 4 | Complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion |

Christoforidis et al. mengusulkan sistem lain untuk menilai derajat kolateral pada DSA. Sistem ini juga menjadi prediktor *outcome* stroke pasca trombolisis. Skor 1-2 mengindikasikan sistem kolateral yang baik dan dihubungkan dengan volume infark lebih kecil, resiko transformasi perdarahan dan modified rankin Scale (mRs) lebih rendah pasca trombolitik intraarterial. Perbedaan *collateral grading system* ASITN/SIR dan Christoforidis ditampilkan pada Tabel 2.^{7,10}

| Digital Subtraction Angiography | | |
|---------------------------------|--|--|
| Grade | ASITN/SIR Collateral Score | Christoforidis et al. ¹⁵ |
| 0 | No collaterals visible to the ischemic site | |
| 1 | Slow collaterals to the periphery of the ischemic site with persistence of some of the defect | Collaterals reconstituted the distal portion of the occluded vessel segment |
| 2 | Rapid collaterals to the periphery of ischemic site with persistence of some of the defect and to only a portion of the ischemic territory | Collaterals reconstituted vessels in the proximal portion of the segment adjacent to the occluded vessel |
| 3 | Collaterals with slow but complete angiographic blood flow of the ischemic bed by the late venous phase | Collaterals reconstituted vessels in the distal portion of the segment adjacent to the occluded vessel |
| 4 | Complete and rapid collateral blood flow to the vascular bed in the entire ischemic territory by retrograde perfusion | Collaterals reconstituted vessels 2 segments distal to the occluded vessel |
| 5 | | Little or no significant reconstitution of the territory of the occluded vessel |

Kepustakaan

1. T. Pendlebury, S. Transient Ischemic Attack And Stroke Diagnosis, Investigation And Management. New York: Cambridge University Press. 2009:1-5.
2. Kamel H, Healey J. Cardioembolic Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3):514-526.
3. Brouns, R., De Deyn, PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009:483–495.
4. Markus, H. Cerebral Perfusion And Stroke. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(3): 353-361.
5. Alves, H., Pacheco, F. And Rocha, A. Collateral Blood Vessels In Acute Ischemic Stroke: A Physiological Window To Predict Future Outcomes. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2016;74(8): 662-670.
6. Heit, J., Zaharchuk, G., Wintermark, M. Advanced Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clinics of North America*.2018.28(4):585-597.
7. Piedade, G., Schirmer, C., Goren, O., Zhang, H., Aghajanian, A., Faber, J., Griessenauer, C. Cerebral Collateral Circulation: A Review In The Context Of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurgery*.2019;122:33-42.
8. Liebeskind, D. Collateral Circulation. *Stroke*.2003;34(9):2279-2284.
9. Scalzo, F., Liebeskind, D. Perfusion Angiography In Acute Ischemic Stroke. *Computational And Mathematical Methods In Medicine*. 2016:1-14.
10. Liu, L., Ding, J., Leng, X., Pu, Y., Huang, L., Xu, A., Wong, K., Wang, X., Wang, Y. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke and Vascular Neurology*.2018;3(3):117-130.

11. Bradac, G. Applied Cerebral Angiography. Springer International.2018.
12. Tong, E., Hou, Q., Fiebach, J., Wintermark, M. The Role Of Imaging In Acute Ischemic Stroke. Neurosurgical Focus. 2014;36(1).
13. Yueniwati, Y. Pencitraan pada Stroke. Universitas Brawijaya Press. 2016;130-153.
14. Lee, Y. And Castillo, M. Digital Subtraction Angiography (DSA) In Clinical Practice. Vascular Imaging Of The Central Nervous System.2013;221-228.

NYERI SENTRAL PASCA STROKE

Ferdhi Adha

Pendahuluan

Nyeri saat ini menjadi tanda vital tambahan diantara tanda vital yang ada sebelumnya. Tensi darah, nadi, pernafasan dan suhu. Dan nyeri adalah alasan pasien datang ke rumah sakit. Bisa datang ke IGD atau ke poliklinik. Kita urai dulu satu-satu dari judul makalah di atas.

Stroke adalah kondisi yang terjadi ketika pasokan darah ke otak terganggu atau berkurang akibat penyumbatan (**stroke** iskemik) atau pecahnya pembuluh darah (**stroke** hemoragik). Tanpa darah, otak tidak akan mendapatkan asupan oksigen dan nutrisi, sehingga sel-sel pada sebagian area otak akan mati. Hal ini akan menyebabkan defisit neurologis.

Kapan kita sebut pasca stroke? Bila stroke sudah menetap tidak bertambah kelemahannya. Dan pasien sudah dalam keadaan stabil.

Sebelum kita bahas apa itu nyeri pasca stroke. Mungkin kita bahas apa itu nyeri?

Menurut The International Association for the Study of Pain (IASP), nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang disertai oleh kerusakan jaringan secara potensial dan aktual. Jadi rasa nyeri bersifat individual dan belum tentu adanya kerusakan jaringan.¹

Nyeri sendiri bisa timbul dari otot, sendi atau organ dalam atau bisa berasal dari sistem saraf tepi atau sistem saraf pusat. Pada nyeri pasca stroke nyeri akibat kaku dan ketegangan pada otot dan sendi juga bisa nyeri akibat sistem saraf pusat yang terkena stroke. Bisa juga gabungan dari kedua nyeri tersebut.²

Pembagian nyeri juga bisa dibagi dengan nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik serta nyeri campuran dari keduanya.

Pada makalah ini kita akan bahas terutama

Nyeri pasca stroke sentral (Central post stroke pain).

Nyeri ini timbul akibat dari lesi di cerebrovaskular pada sistem saraf somatosensorik pusat. Karena pada sistem saraf kita sebut NPSS (Nyeri Pasca Stroke Sentral) termasuk nyeri neuropatik. Walaupun nPSS ini bisa timbul tidak hanya pada stroke tetapi juga bisa pada penyakit lain. Penyakit yang menimbulkan lesi juga di sistem somatosensorik pusat juga. Seperti Sklerosis Multipel, Trauma Medula Spinalis, Siringomelia, serta abses dan tumor.³

Faktor resiko NPSS ini timbul pada stroke usia muda, wanita kekakuan otot yang berat, kencing manis, depresi serta nyeri yang sudah terjadi sebelum strokenya. Nyeri ini berakibat mengurangi kualitas hidup, bertambahnya kelelahan, komplikasi rehabilitasi, gangguan tidur, gangguan mood dan fungsi sosial, bahkan meningkatkan angka kematian.⁴

Penyandang stroke yang memiliki masalah nyeri dilaporkan antara 11-55 persen. Sungguh jumlah yang sangat banyak. Apalagi Insiden stroke bertambah muda dan harapan hidup penyandang stroke juga bertambah. Karena nyeri ini berakibat pada kualitas hidup yang menurun juga masalah rehabilitasi pasien agar tercipta kemandirian pada penyandang stroke.⁵

Sejak tahun 1906. Nyeri ini sudah pernah diperkenalkan oleh neurolog asal Perancis yang bernama Dejerine dan neuropatolog bernama Roussy. Mereka menyebutnya “Le syndrome thalamique”.

Nama penemu nyeri ini diabadikan dengan nama “Dejerine Roussy syndrome”. Tetapi saat ini diketahui bahwa diluar dari thalamik bisa menyebabkan nyeri juga. Maka nama nyeri ini berubah menjadi Nyeri sentral pasca stroke.⁶

Diagnosis NSPS

Pasca stroke bisa menimbulkan nyeri nosiseptif maupun nyeri neuropatic atau nyeri keduanya (nyeri campuran).

Untuk membedakannya ada beberapa skala pemeriksaan seperti DN4 (Douleur Neuropathique en Questions) dan LANNS (the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. Kadang harus dengan pemeriksaan imajing dan kecepatan hantar saraf.⁷

Kenapa kita harus membedakan nyeri ini? Karena beda dalam melakukan pengobatan antara nyeri nosiseptif atau nyeri neuropatik.

Karakteristik nyeri

Nyeri timbul bisa cepat antara 1 bulan setelah terkena stroke atau bisa sampai 3 bulan setelah terkena serangan. Nyeri rata-rata pada skala 5 (bila skala 1-10). Nyeri bisa terangsang dari dalam seperti stress atau emosi. Bisa timbul karena lingkungan seperti sentuhan atau udara yang dingin.

Rasa nyeri seperti nyeri neuropatik pada umumnya. Rasa terbakar, tajam seperti tertusuk jarum dan lain-lain.

Terapi NSPS

Terapi yang masih bisa diberikan rata-rata termasuk golongan obat anti epilepsi. Tetapi yang lumayan bermakna berhasil baik hanya pregabaline dan Lamotrigine. Serta obat amitriptyline.⁸

Pemberian obat depresi dan obat gangguan tidur bisa ditambahkan untuk pengobatan yang efektif. Bila gejala depresi dan gangguan tidur juga ditemukan pada pasien ini.

Pemberian obat opiat bisa diberikan apabila pasien juga menderita nyeri campuran.

Repetitive Trans Magnetic Stimulation (rTMS) juga dikatakan sangat membantu pasien dalam mengurangi skala nyeri yang ia derita.

Kepustakaan

1. International Association for the study of Pain. IASP Taxonomy 2010. Available at: <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain-Definition>. Accessed :July 15,2018
2. Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2004;85:35-40
3. Choi-Kwon S, Choi JM, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Factors that affect the quality of life at 3 years post-stroke. *J clin Neurol* 2016;2:34-41
4. Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurof Neurosurg Psychiatry* 2006;77:590-5.
5. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res* 2006;29:329-33.
6. Dejerine J, Roussy G. La syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906;14:521-32.
7. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2012;16:152:14-27.
8. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke KD, Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013;20:331-7.
9. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536-44.

MENINGIOMA

Daril Al-Rasyid

Definisi

Meningioma pertama kali dikenalkan oleh Harvey Cushing pada tahun 1922 sebagai sekelompok sel tumor yang berasal dari selaput meningen. Meningioma merupakan tumor jinak tersering yang berasal dari arachnoid cap cells duramater dan umumnya tumbuh lambat. Lesi Meningioma umumnya memiliki batas yang jelas, tapi dapat saja memberikan gambaran lesi yang difus, sebagai contoh adalah meningioma yang tumbuh di sphenoid ridge dan disebut meningioma *en plaque*.¹ Sel-sel yang berasal dari lapisan luar arachnoid mater dan arachnoid villi ini menunjukkan kemiripan sitologis yang menonjol dengan sel tumor meningioma.²

Epidemiologi

Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial tersering dengan estimasi 13-26% dari total tumor primer intra kranial.¹

Menurut data yang diperoleh dari Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), meningioma menyumbang 33.8% dari seluruh kasus tumor otak primer dan sistem saraf pusat yang dilaporkan di Amerika Serikat antara tahun 2006-2008. Angka ini mengalami peningkatan dari 33.6% pada tahun 2002-2006 sehingga menempatkan meningioma sebagai tumor otak primer yang paling sering terdiagnosis pada orang dewasa. Insiden meningioma yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan patologi diperkirakan sebesar 97,5 per 100.000 jiwa. Namun jumlah ini diperkirakan lebih rendah dari yang sebenarnya karena adanya sebagian meningioma yang tidak dioperasi. Sedangkan di Inggris, insiden meningioma diperkirakan sebesar 5,3 per 100.000 jiwa dan tetap stabil selama 12 tahun ini.^{3,4}

Data di Departemen Patologi Anatomi FKUI RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) menunjukkan bahwa meningioma merupakan tumor intrakranial paling tinggi yaitu 58,5%, diikuti glioma 23,7%.⁵ Data dari RS kanker Dharmais, meningioma merupakan tumor primer tertinggi (37,2%) diikuti glioma (37,2%).⁶ Insiden meningioma dipengaruhi beberapa hal seperti usia, jenis kelamin dan ras. Angka insiden adalah 6/100.000 (terbanyak terdapat pada usia lebih dari 50 tahun). Rasio perempuan dibandingkan laki-laki 2:1. 2-3% dari populasi memiliki meningioma tanpa memberikan keluhan dan 8% dengan meningioma multipel.¹ Jumlah kasus meningioma juga ditemukan sedikit lebih tinggi pada ras kulit hitam non hispanik atau ras Afrika-Amerika.^{3,7}

Etiologi

Penyebab pasti meningioma belum diketahui.¹ Pada beberapa penelitian, didapatkan teori bahwa kelainan kromosom berperan menyebabkan timbulnya meningioma. Kelainan kromosom tersering pada meningioma adalah monosomi kromosom 22.⁶ Delesi dan inaktivasi lokus gen neurofibromatosis 2 (NF2) pada kromosom 22 dipercaya menjadi faktor predominan pada meningioma sporadik. NF2 merupakan gen supresor tumor pada 22Q12, ditemukan tidak aktif pada 40% meningioma sporadik.³ Hasil karyotyping menunjukkan bahwa kelainan kromosom lebih banyak ditemukan pada meningioma atipikal dan anaplastik. Meningioma yang mengalami delesi kromosom 1p menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Kehilangan kromosom 1q,9q,12q,15q,17q dan 20q terjadi pada meningioma dengan derajat WHO yang tinggi.⁶

Faktor resiko

a. Genetik

Meningioma memiliki kecenderungan ditemukan pada beberapa anggota di satu keluarga.⁸ Beberapa penelitian telah dikhususkan untuk mencari tahu hubungan antara resiko meningioma dan riwayat keluarga namun belum ada yang menemukan hubungan tersebut.

b. Hormon

Meningioma lebih sering pada perempuan dari pada laki-laki dengan insiden 1,4-2,6:1. Hal ini diperkirakan akibat adanya peran hormon seks perempuan dengan dilaporkannya prevalensi reseptor estrgen (0-94%) dan progres-

teron pada jaringan meningioma.⁹ Pasien dengan penggunaan KB 3 bulan dengan depoprogestin juga dilaporkan memiliki meningioma karena KB memiliki reseptor yang dapat berinteraksi dengan hormon seks progesteron, androgen dan estrogen.¹⁰ Fungsi reseptor ini belum dipahami sepenuhnya. Schrell telah mengamati bahwa meningioma tumbuh lebih cepat pada saat kehamilan.¹¹ Studi oleh Taghipour et.al, (2007) menunjukkan reseptor progesteron yang positif ditemukan secara signifikan pada meningioma benigna dan berasosiasi dengan prognosis yang lebih baik. Pada beberapa kasus, seperti usia tua, masalah medis, letak tumor yang sulit diakses, reseksi inkomplit, dan rekurensi, tindakan bedah saja mungkin tidak cukup. Pada kondisi tersebut, jika pemeriksaan reseptor progesteron ditemukan positif, sebagai tambahan terapi radioterapi, manipulasi hormonal dapat dipertimbangkan.¹²

c. Radiasi Ionisasi

Penelitian Claus et al (2012) yang membuktikan adanya peningkatan resiko yang signifikan terjadinya meningioma 8 setelah mendapatkan dental X-ray lebih dari enam kali antara usia 15 hingga 40.^{13,14} Tujuh puluh persen dari meningioma mengekspresikan reseptor somatostatin yang dapat digunakan dengan imaging radiologi, terutama bila mencari rekurensi lokal.¹

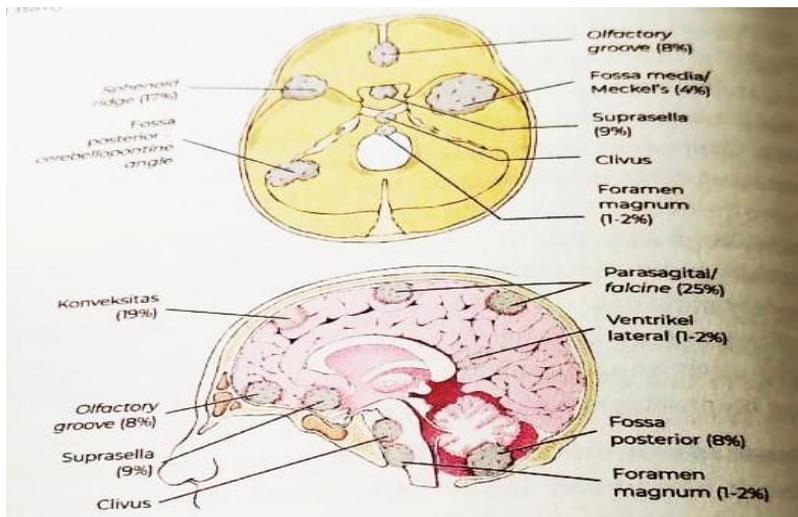
d. Cedera Kepala

Penelitian oleh Phillips et al (2002) menemukan hasil bahwa adanya hubungan antara cedera kepala dengan resiko terjadinya meningioma, terutama riwayat cedera

pada usia 10 hingga 19 tahun. Resiko meningioma berdasarkan banyaknya kejadian cedera kepala dan bukan dari tingkat keparahannya.^{3,15}

Klasifikasi

Meningioma Klasifikasi meningioma terbagi berdasarkan lokasi tumor, pola pertumbuhan dan histopatologi. Mayoritas meningioma terjadi intrakranial.^{15,16} Lokasi yang paling sering adalah parasagital/falcine (25%), Konveksitas (19%), sphenoid ridge (17%), suprasellar (9%).⁹ Lokasi yang lebih jarang ditemukan adalah pada selubung nervus optikus, angulus cerebellopontine, Meningioma juga dapat timbul secara ekstrakranial walaupun sangat jarang, yaitu pada medula spinalis, orbita, cavum nasi, glandula parotis, mediastinum dan paru-paru.^{15,16}



Gambar 1. Tempat predileksi munculnya meningioma⁹

Berdasarkan pola pertumbuhannya, meningioma terbagi dalam bentuk massa (*en masse*) dan pertumbuhan memanjang seperti karpet (*en plaque*). Bentuk *en masse* adalah meningioma globular klasik sedangkan bentuk *en plaque* adalah tumor dengan adanya abnormalitas tulang dan perlekatan dura yang luas.¹⁷ WHO mengklasifikasikan meningioma melalui tipe sel dan derajat pada hasil biopsi yang dilihat di bawah mikroskop. Penatalaksanaannya pun berbeda beda di tiap derajatnya. Pembagian meningioma secara histopatologi berdasarkan WHO 2007 terdiri dari 3 grading dengan resiko rekuren yang meningkat seiring dengan penambahan grading.¹⁸

Table 1. World Health Organization (WHO) grading system

| WHO grade | Frequency | Pathologic features | Histologies | Recurrence rates |
|-----------|-----------|---|--|------------------|
| Grade I | 80%–90% | Pleomorphic; occasional mitotic figures; lacks criteria of anaplastic or atypical meningiomas | Meningothelial, psammomatous, secretory, fibroblastic, angiomatous, lymphoplasmacyte rich, transitional, microcytic, metaplastic | 7%–20% |
| Grade II | 5%–15% | ≥4 mitotic figures per 10 high-power fields; three of the following: (a) increased cellularity, (b) small cells with high N:C ratio, (c) prominent nucleoli, (d) sheet-like growth, (e) necrosis; or brain invasion | Clear cell, chordoid, atypical | 30%–40% |
| Grade III | 1%–3% | ≥20 mitotic figures per 10 high-power fields or frank anaplastic features | Papillary, rhabdoid, anaplastic | 50%–80% |

Gambar 2. Grading meningioma menurut WHO 2007

Umumnya meningioma bersifat jinak, 80-90% tumor memiliki derajat I, 20-25% derajat II dan 1-6% derajat III berdasarkan klasifikasi WHO 2016. Secara umum, jenis ter-seking adalah meningioma meningoethelial (63%), diikuti transisional (19%), fibrosa (13%) dan psammomatosa (2%).⁹

Tabel 1. Kalsifikasi Meningioma berdasarkan WHO 2016

| 1 | 2 | 3 | Varian lain (tidak masuk WHO) |
|---|------------------------------------|---|---|
| Meningoethelial meningioma Fibrous (fibroblastic) meningioma Transitional (mixed) meningioma Psammomatous meningioma Angiomatous meningioma Mycrocystic meningioma Lymphoplasmacyte-rich meningioma Metaplastic meningioma Secretory meningioma | Atypical Clear cell Chordoid | Rhabdoid Papillary Anaplastic (malignant) | Giant cell Meningioma dengan inklusi eosinofilik intrasitoplasma Sclerosing Onkositik |

Gejala klinis

Gejala klinis meningioma bersifat umum dan spesifik. Gejala umum disebabkan oleh tekanan tumor pada otak dan medula

spinalis seperti sakit kepala yang dapat berat atau bertambah buruk saat beraktifitas atau pada pagi hari, perubahan mental, kejang, mual, muntah dan perubahan visus. Gejala spesifik berhubungan dengan lokasi tumor.^{19,20} Pada tumor yang terletak di parasagital, umumnya pasien muncul dengan epilepsi fokal dan adanya hemiparesis, karena keterlibatannya pada korteks motorik di lokasi tsb. Apabila terletak di anterior, seringkali tumor tumbuh bilateral dan pasien akan datang dengan tanda tanda peningkatan TIK akan berdampak terhaap lobus frontal, maka dapat mucul gejala-gejala pseudopsikiatri yang disertai juga dengan gangguan pada memori, kecerdasan dan kepribadian. Sementara jika timbul di posterior falks, sesuai topisnya akan memiliki manifestasi yang berbeda misalnya gangguan lapang pandang.

Pada tumor konveksitas, biasanya terletak di depan sutura koronalis. Pasien akan muncul dengan tanda peningkatan TIK. Tumor-tumor yang terletak lebih posterior akan menyebabkan gejala neurologis fokal dan epilepsi fokal. Pada tumor sphenoid ridge bagian dalam, massa tumor akan menyebabkan kompresi pada nervus optikus yang terletak di sisinya sehingga pasien dapat mengueuhkan gangguan penglihatan yang awalnya mucul pada salah satu mata. Selain itu juga bisa menyebabkan anosmia akibat dari kompres traktus olfaktorius. Bila tumor muncul pada sphenoidal ridge bagian luar dapat terjadi peningkatan TIK dan papiledema yang jelas. Tumor yang terletak di regio ini dapat menyebabkan hiperos-tosis yang cukup bermakna.

Pada olfactory groove dapat muncul anosmia yang awalnya unilateral dan kemudian menjadi bilateral. Tanda-tanda yang muncul yaitu peningkatan TIK, penurunan visus

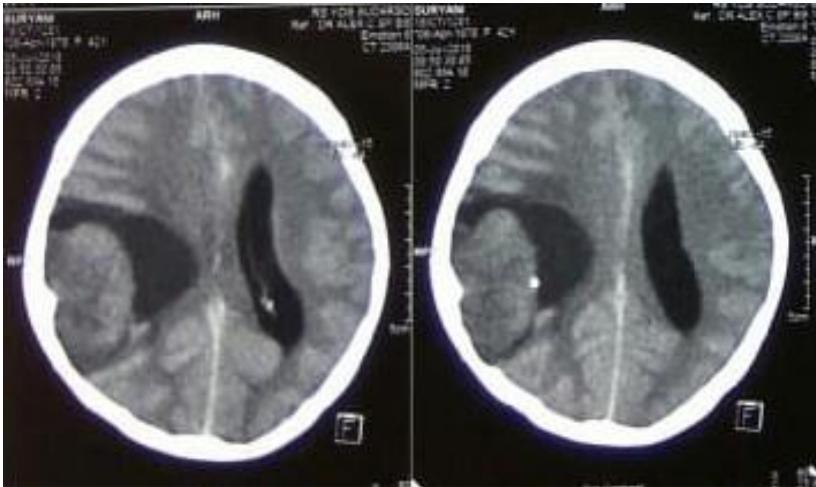
akibat papiledema atau kompresi nevas atau gangguan lapang pandang karena penekanan kiasma. Pada meningioma ventrikuler, muncul peningkatan TIK yang dapat terjadi bertahun-tahun. Pada tumor fossa posterior, massa tumor dapat tumbuh dari cerebellopontine angle atau civus. Tumor ini sering menyerupai neuroma akustik dengan gejala yang melibatkan nervus akustikus, nervus trigeminus dan nervus facialis.⁹

Meningioma pada daerah sella dapat memberikan gejala panhipopituarisme. Meningioma spinal dapat memberikan sindrom Brown Sequard. Diagnosis banding dari meningioma adalah lesi lain yang dapat mengakibatkan efek pada duramater termasuk: tumor primer intrakranial lain; metastase dari limfoma dan adenokarsinoma; peradangan, seperti sarkoidosis; infeksi seperti tuberkulosis.¹

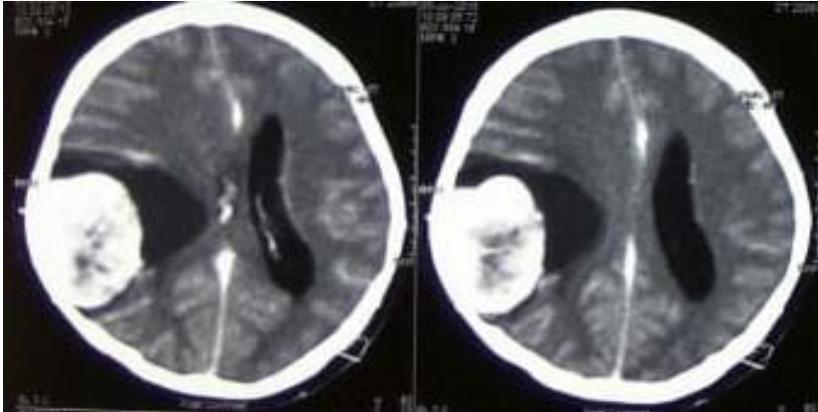
Gambaran radiologi

Pemeriksaan penunjang radiologi pada meningioma dapat berupa foto xray, CT-scan kepala baik dengan maupun tanpa kontras dan MRI. Pada foto x-ray dapat ditemukan gambaran khas, yaitu hiperostosis, peningkatan vaskularisasi dan kalsifikasi. Hiperostosis adalah salah satu gambaran mayor dari meningioma. Tampak erosi tulang dan dekstruksi sinus sphenoidales, kalsifikasi dan lesi litik pada tulang tengkorak. Peningkatan vaskularisasi dapat terlihat dari pembesaran pembuluh darah meninx akibat dilatasi arteri meninx yang mensuplai darah ke tumor. Kalsifikasi terdapat pada 20-25% kasus dapat bersifat fokal maupun difus Modalitas CT-scan

baik yang tanpa kontras maupun dengan kontras paling banyak memperlihatkan meningioma. Pada CT-scan tanpa kontras, meningioma akan memberikan gambaran isodense hingga sedikit hyperdense dan kalsifikasi, biasanya berupa kalsifikasi psammomatosa.⁹ Sedangkan CT-scan dengan kontras akan memberikan gambaran peningkatan densitas yang homogen. Gambaran hiperostosis, edema peritumoral dan nekrosis sentral dapat dijumpai pada pencitraan CT-scan kepala. Gambaran khas pada CTscan kepala adalah adanya dural tail yaitu duramater yang melekat pada tulang.^{21,22}

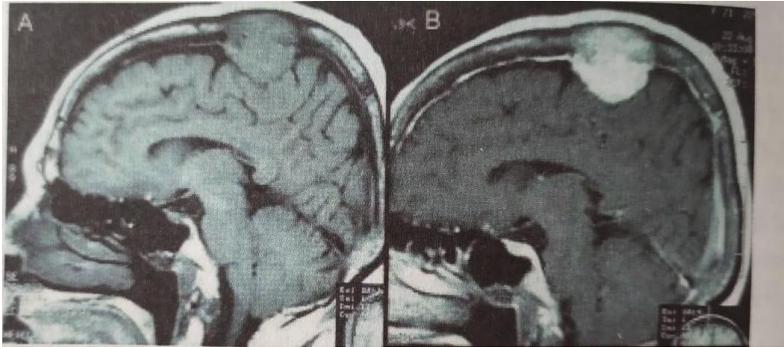


Gambar 3. CT Scan tanpa kontras



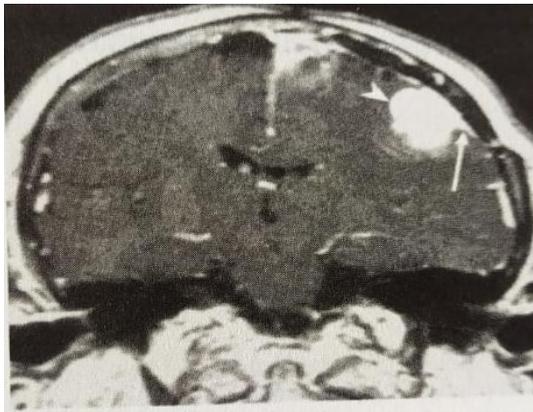
Gambar 4. *CT Scan* dengan kontras

MRI merupakan pencitraan yang sangat baik digunakan untuk mengevaluasi meningioma. MRI memperlihatkan lesi berupa massa, dengan gejala tergantung pada lokasi tumor berada. Pada MRI dengan T1W1 umumnya memberikan gambaran isointense sedangkan beberapa lainnya memberikan gambaran hypointense dibandingkan dengan gray matter. Pada T2W1, meningioma juga umumnya menunjukkan gambaran isointense dengan beberapa yang hyperintense karena kandungan airnya yang tinggi terutama pada jenis meningothelial, yang hipervaskular, dan yang agresif.^{21,22}



Gambar 5. MRI Meningioma Parietal

MRI non-enhanced sagital T1-weighted menunjukkan massa isotense duramater dengan invasi dan kompresi tulang korteks parietal. Gambar B MRI contrast enhanced sagital T1-weighted menunjukkan peningkatan sebagian massa tumor secara intens.

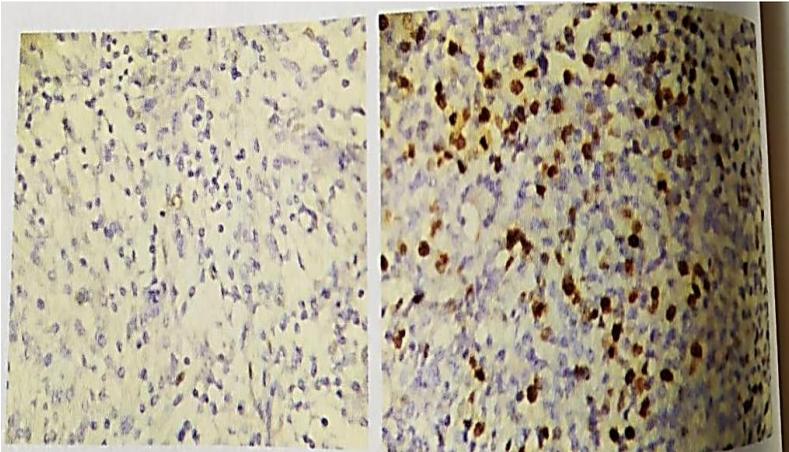


Gambar 6. MRI Meningioma dengan dural tail

Gambar T1 koronal dengan gambaran dural tail. Dural tail merupakan salah satu patognomonik radiology meningioma, berasal dari invasi langsung tumor. Namun penelitian lanjutan dapat menunjukkan bahwa dural tail tidak atau sedikit berhubungan atau massa tumor. Dural tail merupakan perubahan reaktif duramater berupa nodul meningoepithelial yang tampak melekat pada massa tumor.

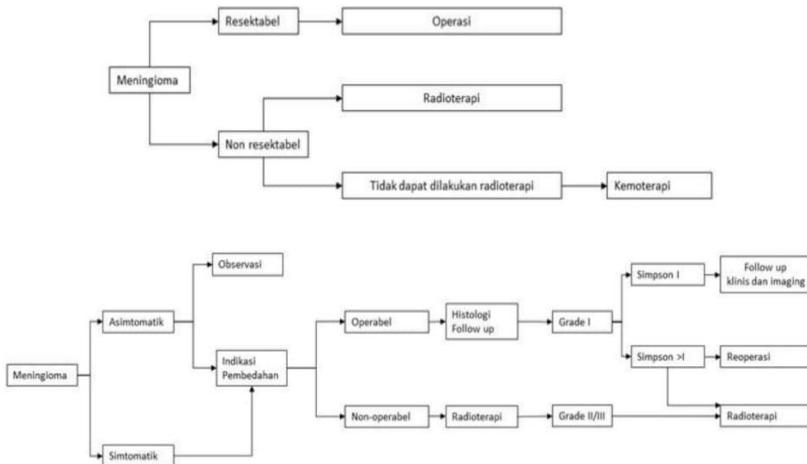
Pada foto polos kranium, pada sebagian besar kasus (10%) dapat ditemukan kalsifikasi berbentuk hiperostosis pada tulang kranium atau perbesaran vascular groove terutama arteri meningen media.⁹ Pada angiografi umumnya meningioma merupakan tumor vascular. Dan dapat menimbulkan gambaran “spoke wheel appearance”. Selanjutnya arteri dan kapiler memperlihatkan gambaran vascular yang homogen dan prominen yang disebut dengan mother and law phenomenon.²²

Pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia merupakan modalitas utama untuk menegakkan diagnosis meningioma.²³ Pada imunohistokimia, antibodi yang digunakan adalah Ki67 dan MIB-1 yang dapat memberi informasi tambahan. Penilaian manual berdasarkan indeks proliferasi atau indeks label yang dihitung dari presentase sel yang positif terwarnai pada setiap 1000 sel tumor yang daerah mitosisnya paling aktif.⁹



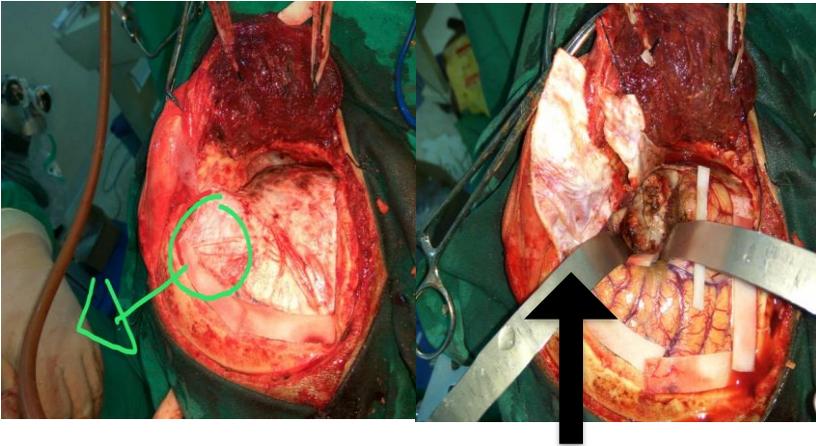
Gambar 7. Pewarnaan Ki67 pada meningioma derajat 1 (kiri) dan III (kanan)

Penatalaksanaan



Gambar 8. Diagnosis dan Alur tatalaksana⁹

Terapi tergantung dari gejala klinis yang ditimbulkan, usia pasien, dan ukuran serta letak lesi tumor.¹ Terapi pilihan meningioma adalah reseksi, untuk mengambil jaringan tumor sebanyak mungkin beserta tulang dan duramater yang mungkin terlihat. Jika lokasinya berdekatan dengan bagian yang vital, maka operasi bertujuan untuk mengambil jaringan untuk biopsi dan mengurangi volume tumor untuk mempermudah *radiosurgery*. Namun reseksi parsial dapat memicu pertumbuhan tumor. Penilaian luasnya operasi berdasarkan klasifikasi Simpson dapat menentukan kemungkinan untuk rekuren. Reseksi yang ideal adalah derajat I dengan kemungkinan rekuren yang lebih rendah.⁹



Gambar 9. Meningioma pada saat pembedahan

Tabel 2. Klasifikasi Simptom dari ukuran reseksi pada meningioma intracranial

| Derajat | Tindakan |
|---------|--|
| I | Pengangkatan total tumor secara makroskopik dengan eksisi perlekatan tumor pada dura dan tulang abnormal |
| II | Pengangkatan total tumor secara makroskopik dengan koagulasi pada perlekatan dura |
| III | Pengangkatan keseluruhan tumor intradural secara makroskopik dengan koagulasi pada perlekatan dura |
| IV | Pengangkatan tumor subtotal |
| V | Decompresi sederhana |

Selain pembedahan, juga dapat dilakukan *Stereotactic radiosurgery* dengan *Gamma knife* atau menggunakan *linear accelerator* terutama pada tumor yang berlokasi pada tempat-tempat yang beresiko untuk dilakukan operasi.⁹ Radioterapi digunakan pada reseksi tumor incomplete, meningioma

rekuren, dan meningioma derajat tinggi dengan sel atipikal dan sel yang anaplastik.¹ National comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan radioterapi postoperatif hanya diindikasikan pada reseksi yang tidak total atau sel tumor yang rekuren. Hanya saja, dikarenakan adanya kemungkinan rekuren sampai sekitar 30% dari semua meningioma atipikal, maka indikasi untuk radioterapi terhadap meningioma atipikal masih terus dipersebatkan.⁹

Tata laksana radiasi pada meningioma:

1. Meningioma WHO grade I diterapi dengan radiasi konformal terfraksinasi, dosis 45-54 Gy.
2. Meningioma WHO grade II yang diradiasi, terapi langsung pada gross tumor (jika ada) atau pada tumor bed dengan margin 1-2 cm, dosis 54- 60 Gy dalam fraksi 1,8-2 Gy. Pertimbangkan pembatasan ekspansi margin pada parenkim otak jika tidak ada bukti adanya invasi otak.
3. Meningioma WHO grade III diterapi seperti tumor ganas, langsung pada gross tumor (jika ada) dan surgical bed dengan margin 2-3 cm, dosis 59,4 Gy dalam 1,8-2 Gy/fraksi. Meningioma WHO grade I juga dapat diterapi dengan SRS dosis 12-16 Gy dalam fraksi tunggal.¹

Embolisasi terhadap pembuluh darah yang mensuplai tumor, dapat menggunakan *coil* atau *glue*. Embolisasi endovascular biasanya dilakukan sebelum tindakan pembedahan, dengan tujuan mengurangi resiko perdarahan yang banyak saat operasi. Embolisasi dapat menyebabkan nekrosis dari lesi meningioma, yang dapat meragukan dalam pemeriksaan patologi anatomi dari spesimen tumor setelah operasi. Kemoterapi sejauh ini memberikan hasil yang kurang memuaskan, dipertimbangkan hanya bila tindakan operasi dan

radioterapi gagal dalam mengontrol kelainan. Agen kemo-terapi termasuk hidroklorid, telah digunakan tapi dengan angka keberhasilan yang kecil. Obat lain yang sedang dalam penelitian termasuk temozolamid, RU-468 dan alfa interferon, juga memberikan hasil yang kurang memuaskan.¹

Prognosis

Meningioma mayoritas jinak, namun rekurensi tetap sering terjadi.⁹ Meningioma tipikal dan anaplastik dapat bermetastasis tetapi jarang. Reseksi total dari tumor biasanya memberikan prognosis yang sangat baik. Angka harapan hidup 5 tahunan untuk meningioma tipikal lebih dari 80%, dan turun menjadi 60% pada meningioma malignan dan atipikal.¹

Tabel 3. Tingkat rekurensi Setelah reseksi berdasarkan kriteria Simpson²⁵

| Simpson Grade | Completeness of Resection | 10-year Recurrence |
|---------------|---|--------------------|
| 1 | complete removal including resection of underlying bone and associated dura | 9% |
| 2 | complete removal + coagulation of dural attachment | 19% |
| 3 | complete removal w/o resection of dura or coagulation | 29% |
| 4 | Subtotal resection | 40% |

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa semakin rendah grade simpson pada pasien, maka resiko terjadinya rekurensi akan semakin rendah. Pada pasien dengan Simpson grade 1 rekurensi hanya 9%, tetapi pada pasien yang mempunyai derajat lebih tinggi (Simpson grade 4) maka tingkat rekurensi akan tinggi juga (40%).

Kepustakaan

1. Kemkes. Panduan penatalaksanaan tumor otak. Jakarta. 2017.
2. Al-Hadidy AM, Maani WS, Mahafza. Intracranial Meningioma. *Jordan Medical Journal*. 2010; 41(1): 37-51
3. Wiemels J, Wrensch M, Claus E. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010; 99: 301-314.
4. Cea-Soriano L, Wallander MA, Rodriguez G. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology*. 2012 ; 39(1) : 27-34.
5. Departemen patologi anatomi FKUI-RSCM. Intracranial tumor. Data departemen patologi anatomi FKUI-RSCM; 2011.
6. Fischer, B.R. & Brokinkel. Surgical management of skull base meningiomas – An overview. In: Monleon, D., ed. *Meningiomas – Management and surgery*. Shanghai, China. InTech, 2012. 85-102.
7. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(4): E1
8. Sharma JK, Pippal SK, Sethi Y. A rare case of primary nasoethmoidal meningioma. In: *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* Vol. 58, No. 1, January-March 2006: 101-3
9. PERDOSSI. *Buku Ajar Neuroonkologi*; 2017
10. Nugroho puguh setyo. Meningioma Sinonasal yang meluas ke intrakranial. FK UNAIR, Surabaya. 2008.
11. Schrell UMH, Fahlbusch R. Hormonal manipulation of cerebral meningiomas. In: AlMefty O eds, *Meningiomas*. 1 ed. New York: Raven Press, 1991: 273-80.
12. Taghipour, M., Rakei, S.M., Monabati, A., Nahavandi-Nejad, M. The role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ*. 2007; 9 (1): 17-21

13. laus, E.B., Calvocoressi, L., Bondy, M.L., Schildkraut, J.M., Wiemels, J.L., Wrensch, M. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer*. 2012; 118 (18): 4530-7
14. Calvocoressi, L., Claus, E.B. Epidemiology and Natural History of Meningioma. In: Pamir, M.N., Black, P.M., Fahlbusch, R., eds. *Meningiomas: A comprehensive text*. New York: Saunders Elsevier. 2010; 61-77.
15. Phillips, L.E., Koepsell, T.D., Van Belle, G., Kukull, W.A., Gehrels, J.A., Longstreth, W.T. Jr. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology*. 2002; 58 (12): 1849- 1852.
16. Chou, S.M., Miles, J.M. The pathology of meningiomas. In: Al-Mefty O, editor. *Meningiomas*. New York: Raven press. 1991; 37-57
17. Al-Mefty, O., Heth, J. Meningiomas. In: Rengachary, S.S., Ellenbogen, R.G., eds. *Principles of neurosurgery*. 2 nd eds. China: Elsevier Mosby. 2005; 487-500
18. Malhotra R. Facts about Meningiomas. 2009. Available from <http://www.brighamandwomens.org/neurosurgery/Meningioma/Meningiomafacts.aspx>. accessed Jan 18, 2020.
19. Haddad G. Meningioma. 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1156552-overview>. accessed Jan 18, 2020.
20. Osborn, A.G., Blaser, S.I., Salzman, K.L., Katzman, G.L., Provenzale, J., Castillo, M., et al. *Diagnostic Imaging brain*. Utah: Amirsys Inc, II. 2004 ;4.56- II.4.63
21. Mary, A.K., Abuya, J.M., Chumba, D., Koech, F.K. Association of radiological CT and MRI scan features to the histopathology of meningiomas in patients at major hospital in Eldoret Town, Kenya. *International journal of advanced research*. 2013; 1 (4): 104-14.

22. Shapiro WR. Meningiomas. 2009. Available from: [http:// www.merck.com/mmpe/se c16/ch225/ch225c.html](http://www.merck.com/mmpe/sec16/ch225/ch225c.html). accessed Jan 18, 2020.
23. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.*1991;325(8):525-32
24. Levacic, D., Nochlin, D., Steineke, T., Landolfi, J.C. Management of malignant meningiomas. In: Monleon, D., ed. *Meningiomas – Management and surgery*. InTech, Shanghai,2012. 1-34.
25. Minniti, G., Amichetti, M., Enrici, R.M. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiation oncolog.* 2009; 4: 42

KONTRIBUTOR

Dedi Sutia, dr., Sp.N

Syarif Indra, dr., Sp.S

Daril Al Rasyid, dr., Sp.N

Dian Ayu Hamama Pitra, dr., Sp.S, M.Biomed

Ferdhi Adha, dr., Sp.S, MARS

Yuri Haiga, dr., Sp.N

Afriyeni Sri Rahmi, dr

Attiya Istarini, dr

Elsi Rahmadhani Hardi, dr

Yoga Setia Kurniwan, dr